

132
129

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-053412- -00003-0000

Fecha: 2007-12-27 16:58:58 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tipo: PA - INTELIGIBLE Lva: 379 FASE NACIONAL II
Act. 500 PUBLICIDAD Folios: 3

Ref: Expediente No. 06-053.412

Solicitud de patente de invención titulada: "NUEVOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M3 DE ACETILCOLINA."

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 582

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado sustituto del solicitante, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$202.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 36155 del año 2006.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$202.000 pesos
Sustitución

LMBO20060110001227

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 06-053.412

Solicitud de patente de invención titulada: "NUEVOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M3 DE ACETILCOLINA."

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

SUSTITUCIÓN DE PODER

J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **CARLOS R. OLARTE**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.782.747 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK

C.C. No. 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

NOTARIA

Industria y Comercio

San Rafael

79376906

36 de las Amas

Carretera

04 DEC 2007

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VENEZUELA
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
MARTA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogotá D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,836
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

INDUSTRIA Y COMERCIO
NO. 00-055412-00003-0000
Dep. 2020 NUECREACION
L. 379 FASE NACIONAL II

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43955480	26/12/2007	4,746,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC GAP-11 EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	202,000.00
		TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-53412

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **582** DE

FECHA **30 DE NOVIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **27 DE FEBRERO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Juni 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/48099 A1

(31) Internationale Patentklassifikation: C07C 317/32,
C07D 213/75, 333/24, 233/64, C07C 323/52, C07D
209/20, 295/135, 401/04, C07C 275/42, 311/45, C07D
413/04, A61K 31/175, 31/4402, 31/381, 31/4172

BARNES, Christopher [GB/DE]; Altestrasse 21, 65812
Bad Soden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13545

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. November 2001 (21.11.2001)

(51) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH,
GI, GM, GR, GU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 63 008.1 16. Dezember 2000 (16.12.2000) DE

(54) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/A Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter
[DE/DE]; Königsberger Strasse 17a, 64372 Ober-Ramstadt
(DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenellnb-
ogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). TSAKLAKIDIS,
Christos [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim
(DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Goethestrasse 47,
64546 Mörfelden-Walldorf (DE). GLEITZ, Johannes
[DE/DE]; Lichigstrasse 26, 64283 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBOXYLIC ACID AMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC
DISEASES AND TUMOURS

(54) Bezeichnung: CARBONSÄUREAMIDDERIVATIE UND IIRE VERWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON THROM-
BOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN UND TUMOREN

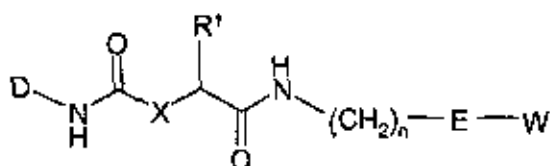
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein the variables have the following meanings: D means a
phenyl or a pyridyl which is unsubstituted or is mono- or polysubstituted by Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² or CON(R²)₂; R¹
means H, Ar, Het, cycloalkyl or A, which can be substituted by OR², SR², N(R²)₂, Ar, Het, cycloalkyl, CN, COOR² or CON(R²)₂; R²
means H or A, E means phenylene which can be mono- or polysubstituted by Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² or CON(R²)₂; R²
or piperidin-1,4-diyl, W means Ar, Het or N(R²)₂ and if E=piperidin-1,4-diyl, also R² or cycloalkyl; and X means NH or O. These
compounds are inhibitors of the coagulation factor Xa and can be used for the prevention and/or therapy of thromboembolic diseases
and for treating tumours.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin die Variablen die folgende Bedeutung haben, D unsubstituiertes oder
ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiertes Phenyl oder Pyridyl; R¹ H, Ar, Het,
Cycloalkyl oder A, das durch OR², SR², N(R²)₂, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann; R² H oder
A; E Phenylen, das ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann oder
Piperidin-1,4-diyl, W Ar, Het oder N(R²)₂ und falls E=Piperidin-1,4, diyl, auch R² oder Cycloalkyl, X NH oder O, sind Inhibitoren des
Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung
von Tumoren eingesetzt werden.

WO 02/48099 A1

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

- D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiertes Phenyl oder Pyridyl,
- R¹ H, Ar, Het, Cycloalkyl oder A, das durch OR², SR², N(R²)₂, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann,
- R² H oder A,
- E Phenylen, das ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂ substituiert sein kann, oder Piperidin-1,4-diyl,
- W Ar, Het oder N(R²)₂ und falls E = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,
- X NH oder O,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, COR², SO₂NR², SO₃H oder S(O)_mA substituiertes Phenyl,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array}$

138.
135

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 , SO_3H oder $S(O)_m A$ und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0 oder 1,

m 0, 1 oder 2 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^2 oder $COOR^2$ substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch Carbonylsauerstoff substituiert sein kann, bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 17/06/2009

Abogado
Carlos Reinaldo Olarte
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	06 53412
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	7109
	Folios	005

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 50 a 76
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 77 a 85
- 1.3. Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|-----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/US04/040668 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional: | 03/12/2004 |
| Publicación. Internacional: | WO05/055941 |
| Fecha Pub. Internacional: | 23/06/2005 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 03/07/2006 |
| Fecha Sol. Nacional: | 02/06/2006 |
- 1.4. Prioridad: US60/526,766 de 03/12/2003

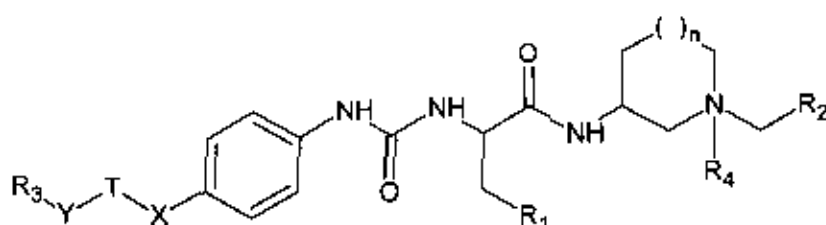
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Nuevos antagonistas del receptor muscarínico M₃ de acetilcolina

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 5: Se reivindica un compuesto de la fórmula (I):



Reivindicaciones 6 y 7: Se reivindica las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos conforme a la definición que acompaña la reivindicación 1.

Reivindicaciones 8 a 15: Se reivindica un método para inhibir la unión de acetilcolina a sus receptores en una mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto conforme a la definición que presenta la reivindicación 1.

Sustento Descriptivo

En varios estados patofisiológicos diferentes se ha detectado una disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina. Por ejemplo, en el asma y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las afecciones llevan a la pérdida de la función del autor receptor muscarínico M_2 de acetilcolina en los nervios parasimpáticos que abastecen al músculo liso pulmonar, originando un aumento de la liberación de acetilcolina tras la estimulación del nervio vago. Esta disfunción del mAChR da como resultado una hiperreactividad de las vías respiratorias mediada por la mayor estimulación del os mAChR M_3 . De manera similar, la inflamación del tracto gastrointestinal en la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) da como resultado la hipermovilidad mediada por mAChR M_3 . También se ha demostrado que la incontinencia debida a la hipercontractilidad de la vejiga está mediada por un aumento de la estimulación de mAChR M_3 . De esta manera, la identificación de antagonistas de mAChR con selectividad de subtipo puede ser útil para utilizar dichos antagonistas como agentes terapéuticos en estas enfermedades mediadas por mAChR.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³¹/445// A 61 P ¹¹/08** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Teniendo en cuenta el contenido y alcance de la materia reclamada esta Dependencia se permite señalar lo siguiente:

- En el lenguaje técnico empleado para definir las connotaciones químicas atinentes a un grupo especial se prefiere el lenguaje que permite identificar de manera inequívoca la clase de grupo funcional, el número de átomos y heteroátomos del radical en los casos que sea de carácter heterocíclico, es decir, mediante la denominación particular de la especie química y no del género químico al cual pertenece.

Lo anterior tiene fundamento en el alcance de las cláusulas 1 a 3 de los folios 77 a 80 que definen las connotaciones particulares para el radical R_2 , en las que si bien es cierto se emplean términos comunes en el lenguaje de la química orgánica, tal es el caso de anillos heterocíclicos, con su incorporación se cobija una serie de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo de la solicitud y por otra parte, al tener en cuenta la definición que

contempla la norma IUPAC para la denominación de compuestos químicos¹ se hace evidente la falta precisión en el lenguaje empleado para definir los grupos y sustituciones más representativas de la fórmula Markush (I), razón por la cual, esta Dependencia considera que la materia incumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

En razón a los argumentos expuestos se hace indispensable que el señor solicitante defina la clase de grupos que fueron objeto de comprobación técnica y que se encuentran debidamente sustentados en el aparte descriptivo de la solicitud.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D. 486 literal a)-d))

Las cláusulas 8 a 15 hacen referencia a un método farmacoterapéutico para inhibir la unión de acetil-colina a sus receptores mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto conforme a la definición que acompaña la reivindicación 1.

Al respecto es preciso señalar que la Decisión 486 en su artículo 20 literal d) contempla la excepción a la patentabilidad para los métodos terapéuticos aplicados a

¹ ARYL GROUPS:

Groups derived from arenes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom. NOC Rule A-13.5. Groups similarly derived from heteroarenes are sometimes subsumed in this definition (see heteroaryl groups). E.g. o-tolyl.

ARENES:

Monocyclic and polycyclic aromatic hydrocarbons. NOC Rule A-12.4. (See aromatic compounds).

AROMATIC COMPOUNDS:

Historically, the term "aromatic" originally referred to the smell of selected compounds that later were found to contain benzene or fused benzene rings in the structure. In a structural sense, it designates compounds that, in accordance with the theory of Hückel, have a cyclic, delocalized $(4n+2)$ pi-electron system. This includes arenes and their substitution products. E.g. benzene, naphthalene, toluene. The term has been generalized to include aromatic heterocyclic structures, such as thiophene and pyridine, but it is more precise to call compounds of the latter type heteroaromatic. See also arenes, heteroarenes. GTPOC (aromatic).

HETEROARENES:

Heterocyclic compounds formally derived from arenes by replacement of one or more methine ($-C=$) and/or vinylenes ($-CH=CH-$) groups by trivalent or divalent heteroatoms, respectively, in such a way as to maintain the continuous π -electron system characteristic of aromatic systems and a number of out-of-plane π -electrons corresponding to the Hückel rule $(4n+2)$; an alternative term is hetarenes. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 1, Ed. O. Meth-Cohn, Pergamon, 1984, p. 3.

HETEROARYL GROUPS:

The class of heterocyclyl groups derived from heteroarenes by removal of a hydrogen atom from any ring atom; an alternative term is hetaryl. E.g. 2-pyridyl (pyridin-2-yl), indol-1-yl.

HETEROCYCLYL GROUPS:

Univalent groups formed by removing a hydrogen atom from any ring atom of a heterocyclic compound. E.g. 4-pyridyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl.

CYCLOALKYL GROUPS:

Univalent groups derived from cycloalkanes by removal of a hydrogen atom from a ring carbon atom.

URL: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/class/rings.html#12>.

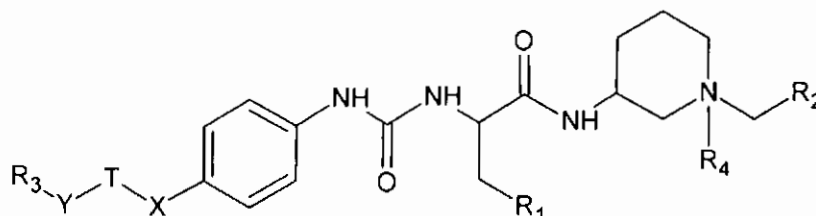
Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1994). Miscellaneous.

humanos o animales, razón por la cual, se recomienda al señor solicitante eliminar el contenido de la cláusula en comento del alcance de la invención.

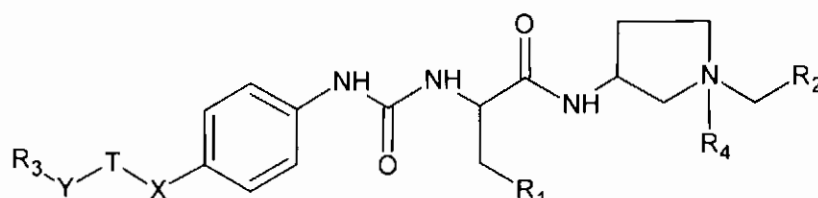
5. Unidad de invención (artículo 25 D. 486)

Teniendo en cuenta la definición que acompaña la fórmula Markush (I) esta Dependencia considera que la materia presenta falta de unidad de invención *a priori* toda vez que se encuentran por lo menos dos grupos inventivos, a saber:

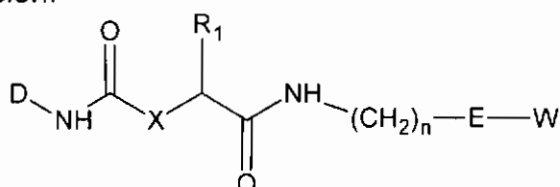
Grupo 1. Antagonistas del receptor muscarínico que presentan un anillo heterocíclico de 6 miembros tipo piperidina, es decir, cuando $n=1$.



Grupo 2. Antagonistas del receptor muscarínico que presentan un anillo heterocíclico de 5 miembros tipo pirrolidina, es decir, cuando $n=0$.



Y mediante el análisis de unidad de invención realizado en virtud de las enseñanzas técnicas del documento WO02048099 fue posible establecer que el factor común unificador carece de altura inventiva, como quiera que sus elementos característicos se encuentran anticipados por el documento del estado del arte, tal y como se presenta a continuación:



D es COOR_2 y R_2 es alquilo de 1 a 10 átomos

X es NH

R₁ es cicloalquilo

n = 0

E es piperidinil-1,4-diil

W es cicloalquilo

En consecuencia, se requiere al señor solicitante en los términos del presente examen técnico para que defina la invención de tal manera que cumpla con el requisito del artículo 25 de la Decisión 486 sobre unidad de invención.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.