

452  
150

# CAVELIER

ABOGA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO  
CARRERA 4 N  
BOGOTA 8, CC



No. 06-083424- -00007-0000

Fecha: 2010-08-15 17:21:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

311  
150  
14  
60

Señora Directora  
**DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

Trámite : 011  
Evento : 378  
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.083.424  
Asunto : Solicitud de patente para **DERIVADOS DE ALQUILPIPERAZIN Y ALQUIHOMOPIPERAZINCARBOXILATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH**  
Solicitante : **SANOFI-AVENTIS**  
Fecha de Solicitud: 23 de agosto de 2006

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **1414** notificado por fijación en lista del 5 de febrero de 2010. Para atender a la mencionada providencia solicité un plazo de treinta (30) días mediante memorial radicado el 22 de abril de 2010.

2. Mediante el Oficio No. **1414** se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

### 3. Reivindicaciones

En forma resumida su Despacho afirma lo siguiente:

3.1 El Examinador objeta la claridad de la reivindicación 1 debido a que la misma define de forma muy amplia los radicales que sustituyen la estructura de fórmula 1.

3.2 Finalmente, señala que las reivindicaciones 11 y 12 reclaman un uso de los compuestos de fórmula (I), lo cual no es aceptable de acuerdo con la legislación Colombiana.

**4. Modificación a una Solicitud en Trámite**

De conformidad con lo establecido en los artículos 34 y 36 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones y divisiones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 9 reivindicaciones.

En relación con las objeciones formuladas con respecto a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud queden superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- El alcance de la reivindicación 1 ha sido limitado a los radicales soportados en los ejemplos.
- Las reivindicaciones 11 y 12 han sido eliminadas con el fin evitar hacer referencia a usos y cumplir con la legislación colombiana siguiendo la sugerencia del Examinador.

De esta manera, los compuestos generados con las definiciones de los radicales del nuevo pliego reivindicatorio se encuentran soportados en los ejemplos de la presente solicitud.

Finalmente deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

4.1 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

Con respecto al análisis efectuado por su Despacho, mi representada respetuosamente expresa su total desacuerdo con respecto a que la presente solicitud carece de nivel inventivo. Cabe resaltar los siguientes puntos que claramente demuestran que la materia divulgada en la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

En primer lugar, deseamos poner de presente que el único radical estructural en común entre los compuestos de la presente invención con los revelados en D1, corresponde al carboxilato, es decir  $-C(O)O-$ , en donde el átomo de nitrógeno se encuentra unido al grupo  $-C(O)$  que se encuentra ciclisado en los compuestos de la presente invención, mientras que en los compuestos de D1 se encuentra "libre".

Además de esta característica en común, ningún otro grupo funcional de la formula de D1 concuerda con la de la presente invención. Por consiguiente, en vista de las grandes diferencias estructurales entre los compuestos de la invención y los de D1, una persona versada en la materia de ninguna manera habría estado motivada a considerar el contenido de dicho documento citado con el fin de preparar compuestos de acuerdo a la presente invención.

Aún mas, aunque una persona versada en la materia hubiera considerado las enseñanzas del documento de D1 en combinación con las de D2, no habría tenido la información suficiente para preparar compuestos como los revelados en la presente solicitud.

De hecho, el documento citado D2 se refiere a derivados de piperazina diferentes estructuralmente y que son útiles como agonistas/antagonistas de los receptores NPY, es decir, terapéuticamente diferentes a los compuestos de la presente invención. En particular, dicho documento describe derivados de 1,5-dioxopentilpiperazina, los cuales poseen un grupo carbonilo unido al grupo piperazina, que no tiene el grupo 2-amino-axietil, que es

característico del esqueleto químico de un compuesto de formula (I) de acuerdo a la presente solicitud.

Así las cosas, una persona técnica versada en la materia no habría podido preparar compuestos de acuerdo con la presente invención, a partir de las enseñanzas de D1, aún en combinación con las enseñanzas de D2. Por lo anterior, resulta evidente que los compuestos reivindicados en la presente solicitud **NO pueden ser derivados de forma obvia a partir de las anterioridades citadas.**

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

**5. Anexos.**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Señora Directora,

*LUZ CLEMENCIA DE PAEZ*  
**LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

T.P.A. No. 23.555

CC. 35.456.344 de Usaquén

156  
154

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                         | <b>SOLICITUD DE:</b><br><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>                   | <b>Nombre:</b> SANOFI-AVENTIS<br>Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.<br><b>Dirección:</b> 174 Avenue de France,<br>Paris 75013,<br>Francia<br><b>Domicilio:</b> Paris,<br>Francia<br><b>Teléfono:</b> 546 09 70 <b>Fax:</b> 249 40 70<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a>                                                                                              | <b>IDENTIFICACION</b><br><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br><br>Número: _____                                                         |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE<br/>O APODERADO</b> | <b>Nombre:</b> LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ<br><b>Dirección:</b> Carrera 4ª. No. 72-35<br><b>Teléfono:</b> 347 36 11<br><b>Fax:</b> 211 86 50<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a><br><b>Domicilio:</b> Bogotá, Colombia.                                                                                                                                                                              | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br><br>Cual _____<br>Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u> |
| <b>4</b>                                         | <b>Número de expediente:</b> <u>06.083.424</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>5</b>                                         | <b>Descripción de la corrección o modificación solicitada:</b><br>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>6</b>                                         | <b>Comprobante de pago No.</b> _____ <b>Fecha:</b> _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>7</b>                                         | <b>Anexos</b><br><input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.<br><input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por<br><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br><input type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. |                                                                                                                                                                                                                                     |

157

155

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

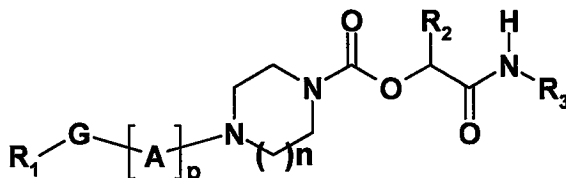
FIRMA: Luz Clemencia De Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

DVF

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que responde a la fórmula (I):



(I)

en la que:

$n$  representa un número entero igual a 1 ó 2;

$p$  representa un número entero que va de 1 a 4;

$A$  se elige entre uno o varios grupos  $X$  y/o  $Y$ ;

$X$  representa un grupo metileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_{1-6}$ ;

$Y$  representa bien un grupo alquenileno  $C_2$  o bien un grupo alquinileno  $C_2$ ;

$G$  representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo  $C=O$ ;

$R_1$  representa un grupo  $R_4$  opcionalmente sustituido con uno o varios grupos  $R_5$  y/o  $R_6$ ;

$R_4$  representa un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo, difenilmetilo, quinolinilo, indolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo o tiazolilo;

$R_5$  representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , fluoroalquilo  $C_{1-6}$ , fluoroalcoxi  $C_{1-6}$ , o  $-O-$  (alquilenos  $C_{1-3}$ )- $O-$ ;

$R_6$  representa un grupo fenilo, naftalenilo o benciloxi, el grupo o grupos  $R_6$  es sustituido opcionalmente por uno o mas grupo  $R_5$  idénticos o diferentes entre sí;

$R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ ;

en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

n representa un número entero igual a 1;

p representa un número entero que va de 1 a 4;

A se elige entre uno o varios grupos X y/o Y;

X representa un grupo metileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub>;

Y representa un grupo alquinileno C<sub>2</sub>;

G representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno;

R<sub>1</sub> representa un grupo R<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R<sub>5</sub> y/o R<sub>6</sub>;

R<sub>4</sub> representa un grupo elegido entre un fenilo, naftalenilo o isoxazolilo;

R<sub>5</sub> representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi C<sub>1-6</sub> o fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sub>6</sub> representa un grupo fenilo;

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>;

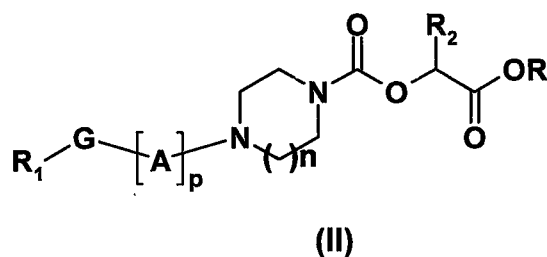
en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque:

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno;

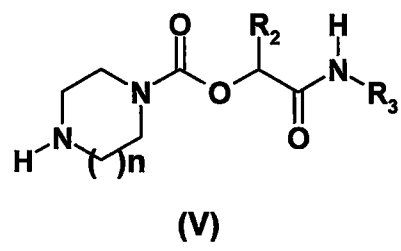
R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>.

4. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa que consiste en transformar el carbamato-éster de fórmula general (II)



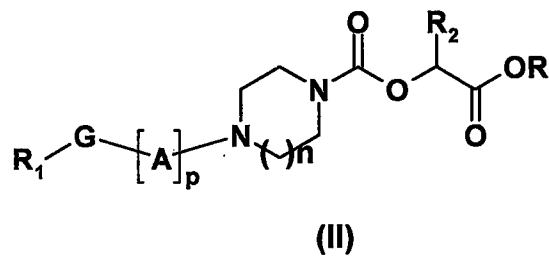
en la que m, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, G, A, p y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y R representa un grupo metilo o etilo, por aminolisis mediante una amina de fórmula general R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> en la que R<sub>3</sub> es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

5. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa que consiste en transformar la carbamato-amida de fórmula general (V)



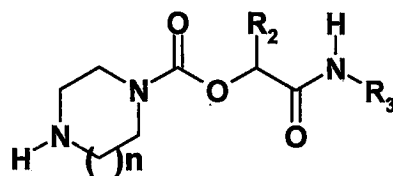
en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, por reacción con un derivado de fórmula general R<sub>1</sub>-G-[A]<sub>p</sub>-W (VI) en la que R<sub>1</sub>, G, p y A son tales como se han definido en la fórmula general (I) y W representa un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo mesilato o tosilato.

6. Compuesto que responde a la fórmula general (II):



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, G, A, p y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y R representa un grupo metilo o etilo.

7. Compuesto que responde a la fórmula general (V):



(V)

en la que  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento. *X*

9. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

✓ Abogado:  
**EMILIO FERRERO**

ASUNTO:            Radicación No.    06 08 3424  
                         Trámite            002  
                         Evento            378  
                         Actuación        430  
                         Oficio  
                         Folios            = 1 4 7 7 5

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 comunica:

**Documentos estudiados:**

Descripción:        Folios 30 a 66 como se radicó inicialmente.  
                         Folios 91 a 127 como fue modificada en fase nacional.

Reivindicaciones:   Folios 67 a 73 como se radicó inicialmente.  
                         Folios 128 a 134 como fue modificada en fase nacional.  
                         Folios 158 a 161 como fue modificada el 2010.06.15

Prioridad:            FR 0401953 (2004-02-26)

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 comunica:

**Objeto de la Invención**

Título de la invención: "Derivados de alquilpiperazin y alquilhomopiperazin carboxilatos, su preparación y su aplicación como inhibidores de la enzima FAAH."

Problema Técnico Planteado: "Necesidad de encontrar y desarrollar productos inhibidores de la enzima FAAH."

Solución: "Proveer compuestos de acuerdo a la fórmula I capaces de actuar como inhibidores de FAAH"

IPC: C7D 295/185 AC; A61K 31/495 AC; A61K 31/506 AC; A61P 33/0 AC; A61P 31/0 AC; A61P 29/0 AC; A61P 25/0 AC; A61P 37/00

### Análisis de la Solicitud de Patente

#### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

#### Claridad y Concisión:

Se observa que la reivindicación 1, a pesar de su modificación, define de forma muy general algunos radicales de fórmula I, lo cual ocasiona que se cobijen un gran grupo de compuestos de los cuales no todos poseen sustento en la descripción.

De hecho, en la descripción el solicitante únicamente demuestra un IC50 del orden  $\mu\text{M}$  para los compuestos identificados como 21, 48 y 49 (f.116) que en la fórmula I representan:

Cuadro 1- Significado de radicales en la fórmula I para los compuestos 21, 48 y 49

| #  | R1             | G      | [A]p                            | N | R2 | R3              | Base o sal |
|----|----------------|--------|---------------------------------|---|----|-----------------|------------|
| 21 | Naftalen-1-ilo | enlace | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 1 | H  | CH <sub>3</sub> | Base       |
| 48 | 3-fenil-fenil  | enlace | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 1 | H  | CH <sub>3</sub> | Base       |
| 49 | 4-fenil-fenil  | enlace | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 1 | H  | CH <sub>3</sub> | Base       |

De los ejemplos (f.101-114) y la tabla 1 (f. 115-121), se observa que hay soporte en la descripción para las los compuestos de acuerdo a la fórmula I cuando n significa 1, R2, Hidrógeno y cuando los compuestos son bases o son sales de HCl, pero no para el amplio alcance que el solicitante reclama.

Se requiere al solicitante reducir el alcance de la reivindicación 1, de manera que se encuentre debidamente sustentada en el contenido de la descripción.

En el caso de la reivindicación 8 se observa que no añade ninguna característica técnica a la materia reclamada, ni que defina de una mejor manera la solicitud.

Se requiere al solicitante la eliminación de esta del capítulo reivindicatorio.

### **Respuesta a los argumentos del solicitante**

Con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio el solicitante dice: "- el alcance de la reivindicación 1 ha sido limitado a los radicales soportados en los ejemplos. - Las reivindicaciones 11 y 12 han sido eliminadas con el fin de evitar hacer referencia a usos y cumplir con la legislación colombiana siguiendo la sugerencia del Examinador"

Este Despacho observa que la cantidad de compuestos reclamados en la nueva reivindicación 1 es aún muy amplia, y que muchos de los compuestos allí reclamados no encuentran soporte en los ejemplos y las realizaciones mostradas por el solicitante en la materia descriptiva presentada.

Por otro lado, se observa que la nueva reivindicación 8 no define ninguna característica técnica que ayude a definir mejor la materia reclamada. Se concluye que los problemas de claridad y soporte en la descripción aún permanecen.

Con relación a una solicitud de divisional el solicitante dice: "... se reserva el derecho de presentar un solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud"

Este Despacho recibirá las divisionales que el solicitante desee presentar siempre y cuando estas no amplíen la materia reclamada en la prioridad. De ser el caso, este Despacho procederá a realizar el debido Examen de Fondo a la solicitud en virtud de la prioridad reclamada.

En cuanto al nivel inventivo de la solicitud frente a D1, el solicitante dice: "... el único radical estructural en común entre los compuestos de la presente invención con los revelados en D1, corresponde al carboxilato,  $-C(O)O-$ , en donde el átomo de nitrógeno se encuentra unido al grupo  $-C(=O)-$  que se encuentra ciclisado (sic) en los compuestos de la presente invención, mientras que en los compuestos de D1 se

encuentra "libre"... en vista de las grandes diferencias estructurales entre los compuestos de la invención y los de D1, una persona versada en la materia de ninguna manera habría estado motivada a considerar el contenido de dicho documento citado con el fin de preparar compuestos de acuerdo a la presente invención"

Este Despacho observa que la similitud con las moléculas del estado de la técnica se estableció por el símil establecido entre las distribuciones de los átomos en el espacio, de allí que las moléculas del estado del arte y las de la presente solicitud sean inhibidores de la enzima FAAH. Se observa que D1 sugiere al experto una configuración estructural posible de los compuestos con la actividad biológica mencionada.

Sin embargo, los átomos empleados en la presente solicitud logran una configuración electrónica y una distribución espacial diferenciada de la mostrada en el estado de la técnica.

Frente a D2 argumenta: "... se refiere a derivados de piperazina diferentes estructuralmente y que son útiles como agonistas/antagonistas de los receptores NPY, es decir, terapéuticamente diferentes a los compuestos de la presente invención... describe derivados de 1,5-dioxopentilpiperazina, los cuales poseen un grupo carbonilo unido al grupo piperazina, los cuales poseen un grupo carbonilo unido al grupo piperazina, que no tiene el grupo 2-amino-axietil, que es característico del esqueleto químico de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la presente solicitud... resulta evidente que los compuestos reivindicados en la presente solicitud NO pueden ser derivados de forma obvia a partir de las anterioridades citadas."

Este Despacho observa que D2 difiere en su actividad biológica en relación a lo que se ha reclamado en la presente solicitud. Se observa que sugiere al experto en la materia un patrón estructural para obtener una actividad biológica diferenciada de la acá presentada.

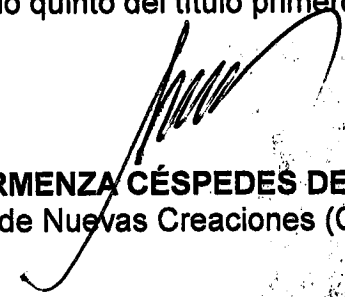
Se concluye que D1 se relaciona con la actividad de los compuestos acá reclamados y que D2 no está relacionado, por lo cual este último no desvirtúa la altura inventiva de la solicitud.

164

166

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 60 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDÉS DE VERGEL**  
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

12 NOV. 2010

|                                  |                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| CONCEPTO TECNICO<br>NUMERO: 3643 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código:202092 |
|----------------------------------|-------------------------------------|