

CASTELLANOS & Co.

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señora

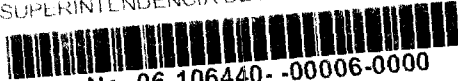
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-106440- -00006-0000

Fecha: 2010-05-19 14:24:43 Dep. 2020 DIR NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYI Eve. 379 FASE NACIONAL IYI
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 10

Re.: Expediente No. 06.106.440

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional para: "DERIVADOS DE IMIDAZOL UTILIZADOS
COMO INHIBIDORES DE TAFIa

Solicitante: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, en atención a su oficio No. 2226 notificado el 19 de febrero de 2010, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Consideraciones Iniciales

En el concepto técnico No. 710, folio 231 se indican erróneamente los siguientes datos:

No. Sol. Internacional: PCT/US2004/040721

Siendo lo correcto: PCT/EP2005/003630

CASTELLANOS & Co.

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

244
24/1

Prioridad: DE 102004014620.6 de 06/oct/2005

Siendo lo correcto: **DE 10 2004 020 186.2 de 22/04/2004 ***

* En cuanto a la fecha de prioridad, su Despacho ha establecido la fecha 27/feb/2004 para la búsqueda del estado de la técnica. Sin embargo, la fecha correcta es la arriba indicada 22/04/2004. Es más, si la fecha de prioridad fuera 27 /feb/2004, el documento D3 no sería estado de la técnica ya que se publicó posteriormente.

Título de la solicitud: Agentes antimigraña heterocíclicos

Siendo lo correcto: **DERIVADOS DE IMIDAZOL UTILIZADOS COMO INHIBIDORES DE TAFIa**

Reivindicaciones

Presento a consideración del señor examinador un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones el cual es totalmente claro con sustituyentes claramente definidos y a su vez se encuentra debidamente sustentado en la descripción. Como puede notar el señor examinador, la reivindicación 1 ha sido drásticamente restringida, en particular los sustituyentes U, X, Y y Z del compuesto de fórmula (I).

(Ia)

↳

Unidad de invención

Teniendo en cuenta que el compuesto de fórmula (I) ha sido restringido a una estructura fija con sustituyentes claramente definidos, solicito a su Despacho tener como superada la objeción por unidad de invención de la presente solicitud.

Reivindicaciones de uso

Las reivindicaciones de usos han sido eliminadas del pliego reivindicatorio. Por lo tanto, la objeción en cuestión debe tenerse como superada.

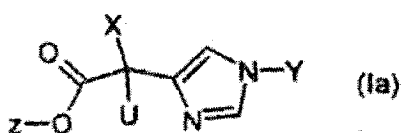
242245
245

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Novedad

El documento D1 (WO 03/013526) difiere de la reivindicación 1 modificada en la definición del sustituyente Y el cual se encuentra directamente unido al átomo de nitrógeno del núcleo de imidazol en la presente invención.



En efecto, el residuo correspondiente a Y en el documento D1 es R2 el cual se define como hidrógeno, metilo, fenilo o un residuo alquilo los cuales pueden ser sustituidos. Por lo tanto, el radical R2 en D1 no corresponde a un cicloalquilo unido directamente al átomo de nitrógeno del anillo imidazol tal como ocurre con el sustituyente Y en el compuesto de fórmula (I) de la presente invención. El examinador puede notar que en efecto, el radical Y en el nuevo pliego reivindicatorio corresponde a cicloalquilo (C₃-C₈). En cuanto a los documentos D2 y D3, tampoco revelan un grupo cicloalquilo unido directamente al átomo de nitrógeno del anillo de imidazol como en el compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

En este orden de ideas, una persona versada en la materia no estaría motivada por los documentos D1-D3 con el fin de modificar los compuestos allí revelados y llegar a los compuestos de la presente invención los cuales son inhibidores altamente específicos del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activado.

Sobre este punto, pongo de presente a su Despacho que no es posible realizar una predicción entre la fórmula estructural de un compuesto y su actividad biológica sin haber previamente una enseñanza al respecto en el estado de la técnica. Por lo tanto, aun cuando exista alguna similitud estructural entre los compuestos citados por el examinador y los acá reivindicados, tiene que existir alguna enseñanza o alguna sugerencia en el estado de la técnica para que una persona versada en la materia asuma que los compuestos

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

reivindicados de fórmula (I) presentan actividad inhibitoria TAFIa en comparación con los compuestos estructuralmente diferentes ^{Y 31.} revelados en los documentos citados por el señor examinador. Dichas enseñanzas no se encuentran en los documentos del estado de la técnica.

Nuevamente, pongo de presente al señor examinador que los compuestos reivindicados donde el residuo cicloalquilo se encuentra unido directamente al anillo de imidazol no se puede preparar con los métodos revelados en los documentos D1-D3. Por lo tanto, una persona versada en la materia no tenía ninguna sugerencia del estado de la técnica para preparar los compuestos acá reivindicados donde el residuo cicloalquilo se encuentra unido directamente al átomo de nitrógeno del anillo de imidazol. *ahora*

En este orden de ideas, las diferencias estructurales entre el compuesto reivindicado y los documentos D1-D3 no se pueden considerar tan pequeñas que puedan pasarse por alto. Por lo tanto, el hecho de que el cicloalquilo se encuentre unido directamente al átomo de nitrógeno del anillo imidazol en los compuestos de la presente invención, se refleja en compuestos inhibidores altamente específicos del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activado. En conclusión, es claro que el compuesto de fórmula (I) reivindicado cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo y por lo tanto solicito a su despacho conceder el privilegio de patente a la presente invención.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Formulario de modificaciones
- Recibo de pago

De la Señora Jefe,


Luis Patiño Keyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94A No. 7A-09

13 MAYO 2010

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: **SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: 65926 Frankfurt am Main
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt
Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308**

Teléfono: **756 07 70** Fax: **755 01 58**

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 2.930.616 TPA 2698

④

Número de Expediente:

06.106.440

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio al cual solicito se otorgue el privilegio de patente.

⑥

Comprobante de pago No.

10-32,809

Fecha

27 de abril de 2010

⑦

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒ Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA



CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

2008
248
245

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,809

FECHA : ABRIL 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-106440-00006-0000

Fecha 2010-05-19 14:24:43 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 379 FASENACIONAL II
Act 444 RESPUESTA RLEQUE Folios: 10

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	21968822	27/04/2010	5,123,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

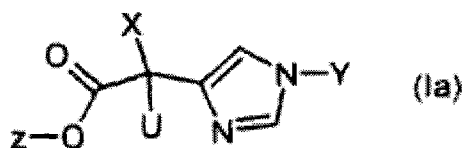
RECIBO DE CAJA APLICADO

EXPEDIENTE No.

06-106440

REIVINDICACIONES

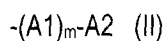
1. Un compuesto de la fórmula Ia



y/o todas las formas estereoisoméricas del compuesto de fórmula Ia y/o las mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal tolerada fisiológicamente del compuesto de la fórmula Ia, en donde

U es un átomo de hidrógeno,

X es el radical de la fórmula II



en el que

m es el entero 1,

A1 es $-CH_2-$

A2 es aminopiridilo, en el que el aminopiridilo esta no sustituido o sustituido independientemente el uno del otro, una, dos o tres veces por halógeno o $-CH_3$,

Y es $-(C_3-C_8)$ -cicloalquilo, en el que el cicloalquilo esta no sustituido o sustituido independientemente el uno del otro, una, dos o tres veces por R1, en donde R1 es

- a) fenilo, en donde el fenilo esta no sustituido o sustituido, una, dos o tres veces independientemente el uno del otro por $-(C_1-C_4)$ alquilo,
- b) triazolilo o piridinilo,
- c) $-(C_1-C_4)$ -alquilo,
- d) $-(C_3-C_6)$ -cicloalquilo
- e) $-CF_3$,
- f) $-O-CF_3$,
- g) Flúor o
- h) Cloro, y

Z es

- 1) átomo de hidrógeno,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -alquilo,
- 3) $-(C_1-C_6)$ -alquilo-OH,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -alquilo- $-(C_3-C_6)$ -cicloalquilo o
- 5) $-(C_1-C_{10})$ -alquilo-O-C(O)-O- $-(C_3-C_6)$ -cicloalquilo

2. El compuesto de la fórmula la como se reivindica en la reivindicación 1, en donde

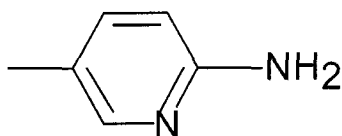
U es un átomo de hidrógeno,

X es el radical de la fórmula II en el que

m es el entero 1,

A1 es $-CH_2-$,

A2 es el radical



el cual esta insustituido o sustituido independientemente el uno del otro, una, dos o tres veces por F, Cl, Br, I o $-CH_3$,

Y es $-(C_3-C_8)$ -cicloalquilo, en el que el cicloalquilo esta insustituido o sustituido independientemente el uno del otro, una dos, o tres veces por R1, donde R1 es

- a. fenilo, en donde el fenilo esta insustituido o sustituido, una, dos o tres veces independientemente el uno del otro por $-(C_1-C_4)$ alquilo,
- b) piridilo o tetrazolilo,
- c) $-(C_1-C_4)$ -alquilo,
- d) $-(C_3-C_6)$ -cicloalquilo
- e) $-CF_3$,
- f) $-O-CF_3$,
- g) Flúor o
- h) Cloro, y

Z es un átomo de hidrógeno.

3. El compuesto de la fórmula la como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 2, el cual es el compuesto

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il) propiónico,

3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il) propionato de metilo,

3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il) propionato de isopropilo,

3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il) propionato de ciclopropilmetilo.

3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il) propionato de 2-hidroxietilo,

3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il) propionato de 1-ciclohexiloxycarboniloxietilo,

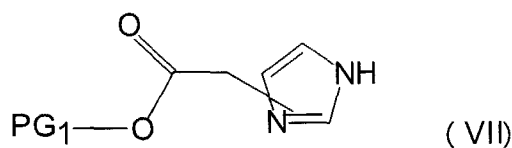
Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il) propiónico,

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1(4,4-dimetil-ciclohexil)-1H-imidazol-4-il] propiónico, o

3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il) propionato de etilo.

4. Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula la como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende

- a) Un compuesto de la fórmula VII



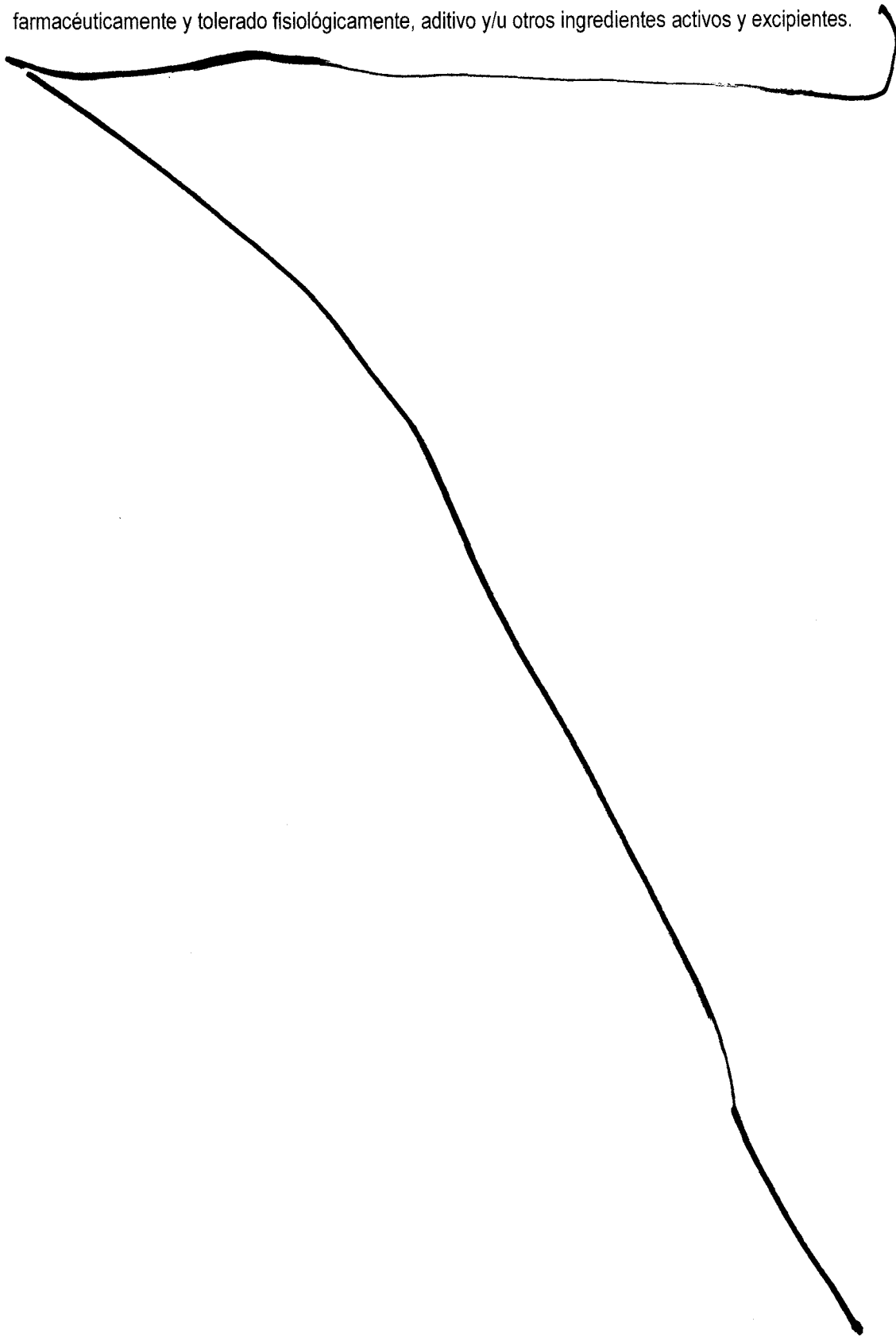
en donde PG1 es un grupo carboxilo protector, que se convierte en un compuesto de la fórmula la como se reivindica en la reivindicación 1,

- b) Un compuesto de la fórmula que ha sido preparado por el proceso a) o un precursor adecuado de la fórmula la el cual se presenta debido a su estructura química en formas enantioméricas que se fraccionan mediante la formación de sales con ácidos o bases enantiopuros, por cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización utilizando compuestos quirales enantiopuros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros obtenidos de esta manera y eliminación de los grupos quirales auxiliares en los enantiómeros puros, o

252
249

c) El compuesto de la fórmula la preparado por el proceso a) o b) que se aísla bien sea en la forma libre o, en el caso donde estén presentes grupos ácidos o básicos, se convierte en sales toleradas fisiológicamente.

5. Un medicamento que tiene una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula la como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 3 junto con un vehículo adecuado farmacéuticamente y tolerado fisiológicamente, aditivo y/u otros ingredientes activos y excipientes.



253
750

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación N° 06-106440

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/55; A61P25/00

Concepto Técnico N°

Patente de Invención ☒

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☒

Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/003630

Fecha de Presentación Internal. 22/abr/2004

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 81 a 158 Como se radicó inicialmente.

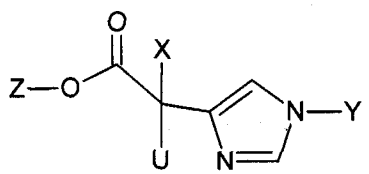
1.2. Reivindicaciones: Folios 159 a 193 Como se radicó inicialmente
Folios 249 a 252 Modificación.

1.3 Prioridad: Folio1: DE102004020186.2, 22/abr/2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE IMIDAZOL UTILIZADOS COMO INHIBIDORES TAFIa

El objeto de la presente solicitud, ahora consiste en derivados del anillo 1,3 imidazol sustituido en las posiciones 1,4 que caen bajo el alcance de la fórmula Markush (Ia):



- Reivindicaciones 1–3: los compuestos de fórmula (Ia).
- Reivindicación 4: Proceso para la preparación de los compuestos.
- Reivindicación 5: Composiciones que los comprenden.

La invención, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.):
C07D401/06, 409/06, A61K31/435, 31/41, A61P7/00

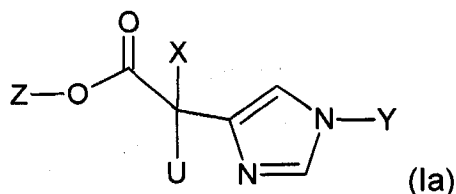
3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica fecha de presentación de la solicitud de la cual se reclama prioridad, 22/abr/2004. Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda del estado de la técnica, en bases de datos donde esta oficina tiene acceso libre, para búsqueda de documentos relacionados con la materia que se reclama como nueva e inventiva en presente solicitud, encontrándose el siguiente documento más relevante:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO03013526	Anticoagulant compounds	20-feb-2003
D2	J.Med.Chem	Synthesis and evaluation of imidazole acetic acid inhibitors of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor as novel antitrombotics	01-nov-2003
D3	Merk Research Laboratories	Imidazole acetic acid TAFIa inhibitors: SAR studies center around the P ₁ group	05-mar-2004

Evaluación de la novedad: (artículo 16 de la Decisión 486 de la C.A.N.)

solicitud, ahora consiste en derivados del anillo 1,3 imidazol sustituido en las posiciones 1,4 que caen bajo el alcance de la fórmula Markush (Ia):



-La anterioridad D1 enseña compuestos derivados de 1,3-1H-imidazol con efecto TAFIa inhibitorio, tal como puede verse en todo el documento especialmente en págs. 1-12, y los ejemplos de las págs 12-20, allí se encuentran derivados específicos de 1,3-1H-imidazol que ahora no se solapan con los reclamados en la presente solicitud, por lo tanto la solicitud cumple con lo exigido en el artículo 16 D486 de la C.A.N.

-La Anterioridad D2 describe la síntesis y evaluación de la actividad como inhibidor TAFIa de los derivados imidazol -1,4 disustituido tal como por ejemplos el compuesto(1S,3S)-3-[[1-(4,4-dimetilpentil)-1H-imidazol-4-il]metil]ciclopentanamina, véase todo el documento, este documento es un documento que comprende derivados 1,3 imidazol, 1,4 sustituidos hasta con isomería específica para compuestos específicos, que ahora no se solapa con la materia reclamada en la solicitud, por lo tanto la solicitud cumple con lo exigido en el artículo 16 D486 de la C.A.N.

-La Anterioridad D3 la evaluación de la actividad como inhibidor TAFIa de los derivados imidazol -1,4 disustituido tal como por ejemplos el compuesto 5-[[1-(4-metilpentil)-1H-imidazol-4-il]metil]piridin-2-amine, véase todo el documento págs. 5294-5297, este documento es un documento que comprende derivados imidazol específicos, con los estudios sobre el efecto TAFIa particular, pero ahora la materia reclamada en la solicitud no se solapa con D3, por lo tanto la solicitud cumple con lo exigido en el artículo 16 D486 de la C.A.N.

~~256~~
253

Evaluación del Nivel Inventivo: (artículo 18 D486 de la C.A.N)

Tal como se encuentra arriba la materia objeto de la solicitud ahora es diferente con respecto a las anterioridades D1-D3 en los significados que toman los sustituyentes en la posición 1 y 4 del anillo 1,3 imidazol, los cuales ahora muestran una diferencia estructural especialmente en el sustituyente de la posición 1 de imidazol, ahora en un cilcoalquilo directamente unido al N, por lo tanto la materia ahora reclamada no es obvia ni es factible derivarse de manera evidente de las anterioridades citadas, entonces la solicitud cumple el requisito exigido en el artículo 18 D486 de la C.A.N.

Aplicación industrial (artículo 19 D 486 de la C.A.N.)

Los compuestos derivados del anillo 1,3 imidazol sustituido en las posiciones 1,4 de fórmula (Ia) tal como son reclamados ahora en la presente solicitud, son susceptibles de ser sintetizados, por el método descrito, en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, para producir medicamentos, por lo tanto se considera que la invención es susceptible de aplicación industrial.

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1-5 (folios: 249 a 252)

Bogotá, D.C., 08/jul/2010

CONCEPTO TECNICO N° 2491	EXAMINADOR TECNICO Código N° 202012
--------------------------	-------------------------------------