

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado **EMILIO FERRERO**

ASUNTO	Radicación	08-76372
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	011

07272

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☐	Cap. I	☐ Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/JP2006/326141
Fecha de Presentación Internacional 27 Diciembre 2006

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:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 71 a 125	23/Julio/2008
	Folios 148 a 178	26/Mayo/2009
Reivindicaciones:	Folios 126 a 134	23/Julio/2008
	Folios 179 a 183	26/Mayo/2009
	Folios 188 a 191	1/Julio/2009
Dibujos:	Folio 140	23/Julio/2008
Prioridad:	JP 2005 379 407	28/Diciembre/2005
	JP 2006 061 722	7/Marzo/2006

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

De igual forma se aceptan las modificaciones realizadas a la descripción y a las reivindicaciones. Se evaluará la descripción presentada en Mayo 26 de 2009 y las reivindicaciones presentadas en Julio 1 de 2009.

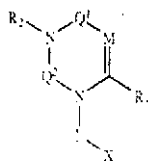
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Agente terapéutico para la diabetes".

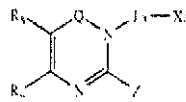
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un agente para la protección del páncreas que es útil para el tratamiento de la diabetes y similares.

Expediente 08 76372 1er Art 45

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación para la protección del páncreas que comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre sin estimular la secreción de insulina y un compuesto inhibidor de la dipeptidil-peptidasa IV, de fórmula (I) y (II):



(I)



(II)

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/513 // 31/4439 // 45/00; A 61 P 1/18 // 3/10

4. De la Solicitud de Patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud ya que según lo divulgado tanto en la descripción como en las reivindicaciones, sólo se reclaman combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto derivado de pirimidin-2,4-diona o pirimidin-4-ona que inhibe la dipeptidil peptidasa IV junto con otro agente antidiabético, por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

Se aclara que el término “combinación” le resta claridad al objeto reclamado debido a que puede referirse tanto a un método de tratamiento como a una composición farmacéutica, por lo tanto se sugiere seleccionar el término que defina exactamente la invención.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicación 1 a 10 no son claras porque la expresión “un agente” es adecuado para hacer referencia a un compuesto en vez de a una combinación o composición farmacéutica. Se sugiere al solicitante reemplazar esta expresión por una que defina adecuadamente la invención. Adicionalmente, la reivindicación 1 define la invención por medio de su efecto, que es un resultado a alcanzar. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las definiciones de los radicales L y La de la reivindicación 1 no son claras debido a que se reclama un enlazador entre X y Xa, pero no se menciona cual es el otro elemento enlazante. Se sugiere modificar la redacción de dichas definiciones.

El término “La” de la reivindicación 1 no es claro porque puede confundirse con el artículo determinado femenino en singular de “el”. Se sugiere cambiar dicho término por otro que no se preste a confusiones en el idioma español.

La reivindicación 1 no es concisa porque los términos “amino, heteroarilo, hidroxilo, heteroariloxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquenilo, alquinilo, grupo carbonilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, heterobicicloarilo”, etc. permiten un número infinito de alternativas no definen de manera inequívoca el tipo de sustituyentes. Se sugiere definir el número de átomos para cada uno de los sustituyentes y en el caso de los heterociclos definir el número y el tipo de

heteroátomos o preferiblemente escoger los grupos heterocíclicos específicos que hacen parte de la invención. Es importante mencionar que el objeto reclamado corresponde a los compuestos específicos 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]benzonitrilo, 2-[[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo, 2-[2-(3R)-aminopiperidin-1-il]-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]benzonitrilo. Por tal razón se sugiere al solicitante limitar la invención a los radicales que incluyen dichos compuestos.

Las reivindicaciones 8 a 10 aparecen como reivindicaciones independientes; sin embargo, sus características esenciales están contenidas en la reivindicación 1. Se sugiere al solicitante modificar dichas reivindicaciones para hacerlas dependientes de la primera.

Las reivindicaciones 4 y 5 hacen referencia a la presencia de una biguanida (metformina) en combinación con los compuestos de interés. Sin embargo no se presentan realizaciones que incluyan dicha combinación. Se sugiere eliminar dichas reivindicaciones.

Descripción (Art 28 D 486)

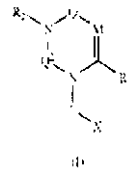
La Descripción no es clara porque dentro de definición de la invención se incluye que esté "libre de efectos colaterales" (ver folio 148). Sin embargo, esta característica es un ideal que no es posible alcanzar en la práctica clínica. Se sugiere eliminar esta expresión de la invención.

De manera similar, la expresión "estos son mezclados como excipiente, lubricante, aglutinante o desintegrador para las preparaciones sólidas" (ver folio 164) no es clara ya que dentro de la definición de excipiente se incluyen los lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, etc. y por lo tanto el término "excipiente" no puede referirse a un ingrediente particular como sucede en este caso.

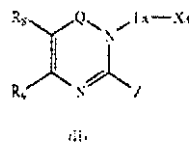
5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud de patente no tiene unidad de invención ya que comprende más de una invención o grupos de invenciones descritos a continuación:

1. Reivindicaciones 1 a 7, 8 y 9 relativas a la combinación de compuestos de fórmula (I) derivados de pirimidin-2,4-diona con un fármaco que disminuye la glucosa en sangre (divulgados en D2).



2. Reivindicaciones 1 a 7 y 10 relativas a la combinación de compuestos de fórmula (II) derivados de pirimidin-4-ona con un fármaco que disminuye la glucosa en sangre (divulgados en D3).



Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

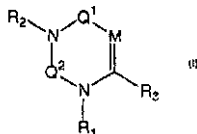
6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad (Diciembre 28 de 2005) y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 0197808	Combinations of Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors and Other Antidiabetic Agents for the Treatment of Diabetes Mellitus	27/Diciembre/2001
D2	WO 2005095381	Dipeptidyl Peptidase Inhibitors	13/Octubre/2005
D3	WO 2005016911	4-Pirimidone Derivates and their Use as Peptidyl Peptidase Inhibitors	24/Febrero/2005

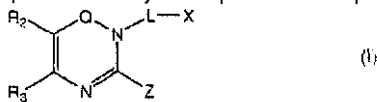
D1 divulga (pág 12, líneas 4 – 8) un método de tratamiento de diabetes mellitus, especialmente diabetes tipo 2 y condiciones asociadas con la diabetes mellitus, el cual comprende la administración de un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV y otro agente antidiabético.
URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_gb&FT=D&date=20011227&CC=WO&NR=0197808A1&KC=A1

D2 divulga (pág 5, párrafo 0017; Abstract) compuestos de fórmula (I) que inhiben la dipeptidil peptidasa IV, composiciones y kits que los comprenden.



URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_gb&FT=D&date=20051013&CC=WO&NR=2005095381A1&KC=A1

D3 divulga (pág 1, párrafo 0001; Abstract) compuestos de fórmula (I) que podrían usarse para inhibir la dipeptidil peptidasa, así como composiciones y kits que los comprenden:



URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_gb&FT=D&date=20050224&CC=WO&NR=2005016911A1&KC=A1

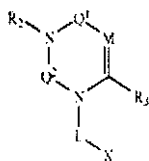
7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Análisis para el grupo inventivo 1:

Combinación de compuestos de fórmula (I) derivados de pirimidin-2,4-diona con un fármaco que disminuye la glucosa en sangre

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un agente para la protección del páncreas, caracterizado porque comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (I) en combinación, en donde el compuesto (I) es un compuesto representado por la fórmula (I):



o una sal de los mismos.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un agente para la protección del páncreas, caracterizado porque comprende en combinación:	Un método de tratamiento de diabetes mellitus, especialmente diabetes tipo 2 y condiciones asociadas con la diabetes mellitus, el cual comprende la administración de:	Una composición farmacéutica que comprende como principio activo:
un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina y el compuesto (I)	Un agente antidiabético	Otros agentes activos farmacéuticamente.
 (I)	Y un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV	un compuesto de fórmula: (II)
Donde M es N o CR ₄ ; y donde R₄ es H, halo, perhalo(alquilo C ₁₋₁₀), amino, ciano, tio, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₁₂ , heterocicloalquilo C ₃₋₁₂ , arilC ₆₋₁₀ -alquiloC ₁₋₁₀ , heteroaril(alquilo C ₁₋₅), ariloC ₆₋₁₀ , heteroarilo, carbonil(alquilo C ₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C ₁₋₃), sulfonil(alquilo C ₁₋₃),sulfinil(alquilo C ₁₋₃), imino(alquilo C ₁₋₃), hidroxilo, alcoxi C ₁₋₁₀ , ariloxiC ₆₋₁₀ , heteroariloxi, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido		Corresponde a M : N o CR ₄ ; donde R₄ es H, halo, perhalo(alquilo C ₁₋₁₀), amino, ciano, tio, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(alquilo C ₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C ₁₋₃), sulfonil(alquilo C ₁₋₃), sulfinil(alquilo C ₁₋₃), imino(alquilo C ₁₋₃), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido
R₂ es H, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₁₂ , cicloalquilo C ₃₋₁₂ alquilo C ₁₋₅ , heterocicloalquilC ₃₋₁₂ alquilo C ₁₋₅ , heterocicloalquilC ₃₋₁₂ , arilC ₆₋₁₀ -alquiloC ₁₋₁₀ , heteroaril(alquilo C ₁₋₅), bicicloarilo C ₉₋₁₂ , heterobicicloarilo C ₄₋₁₂ , heterobicicloarilo C ₄₋₁₂ alquilo C ₁₋₅ , carbonil(alquilo C ₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C ₁₋₃), sulfonil(alquilo C ₁₋₃),sulfinil(alquilo C ₁₋₃), imino(alquilo C ₁₋₃), amino, ariloC ₆₋₁₀ , heteroarilo, hidroxilo,		Corresponde a R₂ : H, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₁₂ , cicloalquilo C ₃₋₁₂ alquilo C ₁₋₅ , heterocicloalquilC ₃₋₁₂ alquilo C ₁₋₅ , heterocicloalquilC ₃₋₁₂ , arilalquiloC ₁₋₁₀ , heteroaril(alquilo C ₁₋₅), bicicloarilo C ₉₋₁₂ , heterobicicloarilo C ₄₋₁₂ , heterobicicloarilo C ₄₋₁₂ alquilo C ₁₋₅ , carbonil(alquilo C ₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C ₁₋₃), sulfonil(alquilo C ₁₋₃),sulfinil(alquilo C ₁₋₃).

alcoxi C ₁₋₁₀ , ariloxiC ₆₋₁₀ , heteroariloxi, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido		imino(alquilo C ₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido
R₃ es perhalo(alquilo C ₁₋₁₀), amino, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₁₂ , heterocicloalquilo C ₃₋₁₂ , arilC ₆₋₁₀ -alquiloC ₁₋₁₀ , heteroaril(alquilo C ₁₋₅), ariloC ₆₋₁₀ , heteroarilo, carbonil(alquilo C ₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C ₁₋₃), sulfonil(alquilo C ₁₋₃), sulfinil(alquilo C ₁₋₃), imino(alquilo C ₁₋₃), hidroxilo, alcoxi C ₁₋₁₀ , ariloxiC ₆₋₁₀ , heteroariloxi, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido; y un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido		Corresponde a R₃ : perhalo(alquilo C ₁₋₁₀), amino, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(alquilo C ₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C ₁₋₃), sulfonil(alquilo C ₁₋₃), sulfinil(alquilo C ₁₋₃), imino(alquilo C ₁₋₃), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido; y un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido
Q¹ y Q² son independientemente seleccionados de: CO, CS, SO, SO ₂ , C=NR ₁ Donde R₁ es: H, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₁₂ , heterocicloalquilo C ₃₋₁₂ , arilC ₆₋₁₀ -alquiloC ₁₋₁₀ , heteroaril(alquilo C ₁₋₅), bicicloarilo C ₉₋₁₂ , heterobicicloarilo C ₄₋₁₂ , cada uno de estos opcionalmente sustituido		Corresponde a Q¹ y Q² : independientemente seleccionados de: CO, CS, SO, SO ₂ , C=NR ₉ Donde R₉ es: H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, heterobicicloarilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido
L es un enlazador que proporciona un espacio vacío correspondiente a 1, 2 o 3 átomos entre X, y el anillo L está enlazado a (el átomo del ligador se selecciona del grupo que consiste de un átomo de carbono, un átomo del ligador se selecciona del grupo que consiste de un átomo de carbono, un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre)		Corresponde a L : un enlazador que proporciona una separación de 1, 2 o 3 átomos entre X y el anillo al cual L está unido, donde los átomos del enlazador se seleccionan del grupo que consiste de C, O, N y S.
X es alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₁₂ , heterocicloalquilo C ₃₋₁₂ , arilC ₆₋₁₀ -alquiloC ₁₋₁₀ , heteroaril(alquilo C ₁₋₅), bicicloarilo C ₉₋₁₂ , heterobicicloarilo C ₄₋₁₂ , carbonil(alquilo C ₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C ₁₋₃), sulfonil(alquilo C ₁₋₃), sulfinil(alquilo C ₁₋₃), imino(alquilo C ₁₋₃), amino, ariloC ₆₋₁₀ , heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C ₁₋₁₀ , ariloxiC ₆₋₁₀ , heteroariloxi, alquenilo C ₂₋₆ , alquinilo C ₂₋₆ , un grupo carbonilo, ciano, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido		Corresponde a X : alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₁₂ , heterocicloalquilo C ₃₋₁₂ , arilalquiloC ₁₋₁₀ , heteroaril(alquilo C ₁₋₅), bicicloarilo C ₉₋₁₂ , heterobicicloarilo C ₄₋₁₂ , carbonil(alquilo C ₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C ₁₋₃), sulfonil(alquilo C ₁₋₃), sulfinil(alquilo C ₁₋₃), imino(alquilo C ₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo, ciano, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 divulga una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV y otro agente antidiabético para ser usada en el tratamiento de diabetes mellitus (pág 13, líneas 18 – 21). D1 también enseña que dentro de los otros agentes antidiabéticos se prefieren los inhibidores de α -glucosidasa como voglibosa (pág 12, líneas 20 – 21), las biguanidas como metformina (pág 12, líneas 23 – 24), y los sensibilizadores de insulina como pioglitazona (pág 12, línea 18; pág 7, líneas 6 – 7). Adicionalmente D1 divulga que se pueden conseguir efectos sinérgicos al combinar un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV y otro agente antidiabético (pág 5, líneas 19 – 21).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la combinación de D1 consiste en que el inhibidor de dipeptidil peptidasa IV usado en la combinación es un derivado de pirimidin-2,4-diona en vez de un derivado de L-treo-isoleucil-pirrolidina, L-alo-isoleucil-tiazolidina o L-alo-isoleucil-pirrolidina.

D2 divulga compuestos derivados de pirimidin-2,4-diona (pág 53 – 54, párrafo 0172) que inhiben la dipeptidil peptidasa IV y composiciones farmacéuticas que los comprenden (pág 5, párrafo 0017). El ejemplo 4 de D2 da a conocer el compuesto 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (pág 95, párrafo 0328) y el ejemplo 34 enseña el compuesto 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluorobenzonitrilo (pág 110, párrafo 0362); de esta manera, los ejemplos 4 y 34 de D2 corresponden exactamente con los compuestos reclamados en las combinaciones de la solicitud en las reivindicaciones 8 y 9 respectivamente (ver folio 191). D2 también divulga que la constante de inhibición aparente (K_i) de la dipeptidil peptidasa IV por los compuestos de la invención se encuentra en el rango de 10^{-9} M a 10^{-5} M (pág 112, párrafo 0368). Adicionalmente, las composiciones pueden contener otros agentes activos farmacéuticamente (pág 73, párrafo 0233).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D2 consiste en que los derivados de pirimidin-2,4-diona con actividad inhibitoria sobre la dipeptidil peptidasa IV se encuentran combinados con otros agentes útiles en el tratamiento de la diabetes.

El hecho de incluir otros agentes usados en el tratamiento de la diabetes en una combinación con compuestos inhibidores de dipeptidil peptidasa IV derivados de pirimidin-2,4-diona no muestra un efecto técnico mejorado con respecto al control de la diabetes mellitus.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar las composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo un compuesto inhibidor de dipeptidil peptidasa IV derivado de pirimidin-2,4-diona para conseguir combinaciones farmacéuticas alternativas que incluyan un agente antidiabético adicional con el fin de mejorar el control de la diabetes".

Sin embargo, la utilización de otros agentes para el tratamiento de la diabetes en combinación con compuestos inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, ya está divulgada en el documento D1 que se refiere a una composición farmacéutica para ser usada en el tratamiento de diabetes mellitus que comprende un inhibidor

de dipeptidil peptidasa IV (pág 11, líneas 5 – 13) y otro agente antidiabético (pág 13, líneas 18 – 21) con la que se pueden conseguir efectos sinérgicos (pág 5, líneas 19 – 21).

En consecuencia, una persona versada en la materia estaría motivada a utilizar compuestos con la misma actividad (inhibidores de dipeptidil peptidasa IV) divulgados en D2 en combinación con agentes para el tratamiento de la diabetes como metformina, pioglitazona o voglibosa y esperaría obtener una actividad similar o superior a la divulgada en D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

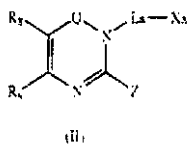
Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1 a 9 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Análisis para el grupo inventivo 2:
Combinación de compuestos de fórmula (II) derivados de pirimidin-4-ona con un fármaco que disminuye la glucosa en sangre

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un agente para la protección del páncreas, caracterizado porque comprende un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina, y el compuesto (II) en combinación, en donde el compuesto (II) es un compuesto representado por la fórmula:



Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3
Un agente para la protección del páncreas, caracterizado porque comprende en combinación:	Un método de tratamiento de diabetes mellitus, especialmente diabetes tipo 2 y condiciones asociadas con la diabetes mellitus, el cual comprende la administración de:	Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo:
un fármaco que disminuye la glucosa en sangre, que no estimula la secreción de insulina y el compuesto (II)	Un agente antidiabético	<i>Otros agentes activos farmacéuticamente.</i>
(ii)	Y un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV	Un compuesto de fórmula I: (I)
Donde Q se selecciona de: CO, CS, SO, SO ₂ , C=NR ₇		Corresponde a Q: CO, CS, SO, SO ₂ , C=NR ₄

Donde R₇ es: H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, heterobicicloarilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido		Donde R₄ es: H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, bicicloarilo, heterobicicloarilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido
Z es halo, perhalo(alquilo C₁₋₁₀), amino, ciano, tio, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(alquilo C₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C₁₋₃), sulfonil(alquilo C₁₋₃), sulfinil(alquilo C₁₋₃), imino(alquilo C₁₋₃), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido; y un anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido		Corresponde a Z: halo, perhalo(alquilo C₁₋₁₀), amino, ciano, tio, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, carbonil(alquilo C₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C₁₋₃), sulfonil(alquilo C₁₋₃), sulfinil(alquilo C₁₋₃), imino(alquilo C₁₋₃), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido; y un anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido
R₈ y R₉ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste de halo, perhalo(alquilo C₁₋₁₀), amino, ciano, nitro, tio, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquilo C₃₋₁₂, arilalquiloC₁₋₁₀, heteroaril(alquilo C₁₋₅), bicicloarilo C₉₋₁₂, heterobicicloarilo C₈₋₁₂, carbonil(alquilo C₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C₁₋₃), sulfonil(alquilo C₁₋₃), sulfinil(alquilo C₁₋₃), imino(alquilo C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido		Corresponde a R₂ y R₃: cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado del grupo que consiste de halo, perhalo(alquilo C₁₋₁₀), amino, ciano, nitro, tio, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquilo C₃₋₁₂, arilalquiloC₁₋₁₀, heteroaril(alquilo C₁₋₅), bicicloarilo C₉₋₁₂, heterobicicloarilo C₈₋₁₂, carbonil(alquilo C₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C₁₋₃), sulfonil(alquilo C₁₋₃), sulfinil(alquilo C₁₋₃), imino(alquilo C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido
La es un ligador que proporciona un espacio vacío (separación) correspondiente a 0 a 6 átomos entre Xa y el anillo La		Corresponde a L: ligador que proporciona 0 a 6 átomos de separación entre X y el anillo al cual está unido L
Xa es alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₂, heterocicloalquilC₃₋₁₂, arilalquiloC₁₋₁₀, heteroaril(alquilo C₁₋₅), bicicloarilo C₉₋₁₂, heterobicicloarilo C₄₋₁₂, carbonil(alquilo C₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C₁₋₃), sulfonil(alquilo C₁₋₃), sulfinil(alquilo C₁₋₃), imino(alquilo C₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo,		Corresponde a L: alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilC₃₋₁₂, heterocicloalquilC₃₋₁₂, arilalquiloC₁₋₁₀, heteroaril(alquilo C₁₋₅), bicicloarilo C₉₋₁₂, heterobicicloarilo C₄₋₁₂, carbonil(alquilo C₁₋₃), tiocarbonil(alquilo C₁₋₃), sulfonil(alquilo C₁₋₃), sulfinil(alquilo C₁₋₃), imino(alquilo C₁₋₃), amino,

ciano, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido		arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo, alquinilo, un grupo carbonilo, ciano, imino, sulfonilo y sulfinilo, cada uno de estos opcionalmente sustituido
---	--	--

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 divulga una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV y otro agente antidiabético para ser usada en el tratamiento de diabetes mellitus (pág 13, líneas 18 – 21). D1 también enseña que dentro de los otros agentes antidiabéticos se prefieren los inhibidores de α -glucosidasa como voglibosa (pág 12, líneas 20 – 21), las biguanidas como metformina (pág 12, líneas 23 – 24), y los sensibilizadores de insulina como pioglitazona (pág 12, línea 18; pág 7, líneas 6 – 7). Adicionalmente D1 divulga que se pueden conseguir efectos sinérgicos al combinar un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV y otro agente antidiabético (pág 5, líneas 19 – 21).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la combinación de D1 consiste en que el inhibidor de dipeptidil peptidasa IV usado en la combinación es un derivado de pirimidin-4-ona en vez de un derivado de L-treo-isoleucil-pirrolidina, L-alo-isoleucil-tiazolidina o L-alo-isoleucil-pirrolidina.

D3 divulga compuestos derivados de pirimidin-4-ona (pág 61 a 64, párrafos 0208 y 0209) que podrían usarse para inhibir la dipeptidil peptidasa (pág 1, párrafo 0001), así como composiciones y kits que los comprenden (pág 181 y 182, reivindicaciones 156 y 162). El ejemplo 30 de D3 da a conocer el compuesto 2-[2-(3-(R)-amino-piperidin-1-il]-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo (pág 120, párrafo 0400); este ejemplo corresponde exactamente con el compuesto reclamado en la combinación de la solicitud en la reivindicación 10 (ver folio 191). D3 también divulga que la constante de inhibición aparente (K_i) de la dipeptidil peptidasa IV por los compuestos de la invención se encuentra en el rango de 10^{-9} M a 10^{-5} M (pág 131, párrafo 0426). Adicionalmente, las composiciones pueden contener otros agentes activos farmacéuticamente (pág 75, párrafo 0252).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D3 consiste en que los derivados de pirimidin-4-ona con actividad inhibitoria sobre la dipeptidil peptidasa IV se encuentran combinados con otros agentes útiles en el tratamiento de la diabetes.

El hecho de incluir otros agentes usados en el tratamiento de la diabetes en una combinación con compuestos inhibidores de dipeptidil peptidasa IV derivados de pirimidin-4-ona no muestra un efecto técnico mejorado con respecto al control de la diabetes mellitus.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar las composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo un compuesto inhibidor de dipeptidil peptidasa IV derivado de pirimidin-4-ona para conseguir combinaciones farmacéuticas alternativas que incluyan un agente antidiabético adicional con el fin de mejorar el control de la diabetes".

Sin embargo, la utilización de otros agentes para el tratamiento de la diabetes en combinación con compuestos inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, ya está divulgada en el documento D1 que se refiere a una composición farmacéutica para ser usada en el tratamiento de diabetes mellitus que comprende un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (pág 11, líneas 5 – 13) y otro agente antidiabético (pág 13, líneas 18 – 21) con la que se pueden conseguir efectos sinérgicos (pág 5, líneas 19 – 21).

En consecuencia, una persona versada en la materia estaría motivada a utilizar compuestos con la misma actividad (inhibidores de dipeptidil peptidasa IV) divulgados en D3 en combinación con agentes para el tratamiento de la diabetes como metformina, pioglitazona o voglibosa y esperaría obtener una actividad similar o superior a la divulgada en D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 7 y 10 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1 a 7 y 10 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01 97808	1 – 10	Nivel Inventivo
D2	WO 2005 095381	1 – 9	Nivel Inventivo
D3	WO 2005 016911	1 – 7, 10	Nivel Inventivo

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 (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 No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 09 MAYO 2012.

Elaborado por: Mónica Alexandra Nova Manosalva
Revisado Por: Ana Delia Pinzón García
Aprobado por: José Luis Salazar López