

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

Señores
ELI LILLY AND COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROCESOS E INTERMEDIARIO PARA LA PREPARACIÓN A GRAN ESCALA DE HEMISUCCINATO DE 2,4,6-TRIFLUORO-N-[6-(1-METIL-PIPERIDINA-4-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL]-BENZAMIDA Y PREPARACIÓN DE ACETATO DE 2,4,6-TRIFLUORO-N-[6-(1-METIL-PIPERIDINA-4-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL]-BENZAMIDA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/040881

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de julio de 2020.

PRIORIDAD: 9/07/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/871,965

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

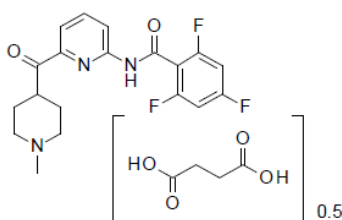
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 28 de julio de 2022 bajo el número NC2022/0010619, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar una ruta de síntesis para el lasmiditan, debido a que las que se conocen actualmente a gran escala poseen un rendimiento entre el 10% al 46%.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un proceso para preparar un compuesto de la fórmula



Que comprende las etapas: i) tratamiento de ácido piperidina-4-carboxílico, ii) tratamiento de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con un agente de cloración, iii) tratamiento de cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con N,N dietilamina, iv) tratamiento del clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato con una base mineral, v) tratamiento posterior de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con (6-bromo-2-piridil)litio, vi) tratamiento de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con HBr, vii) tratamiento de bromhidrato de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-

Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

piperidil)metanona con una solución de NH_3 , viii) filtración de la mezcla anterior, ix.) tratamiento del diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato en clorobenceno, x) tratamiento posterior de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con cloruro de ácido 2,4,6-trifluorobenzoico, xi.) Tratamiento de clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidin-4-carbonil)-2-piridil]benzamida con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , xii.) tratamiento de la mezcla de la etapa xi anterior con SiO_2 y xiii) tratamiento de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida en etanol.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 28 de julio de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1, 5, 6 y 7 el término "al menos", y en las reivindicaciones 1 y 2 el término "alrededor" son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos.

El comprimido de las reivindicaciones 8 a 9 está definido por su proceso de fabricación; pero un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, se sugiere definirlo por las características que distinguen al producto.

El capítulo reivindicatorio no es claro ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.

2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), este debe caracterizarse por sus ángulos de difracción del espectro XRPD cuyas intensidades relativas sean iguales o mayores a 30%. Adicionalmente, le debe acompañar otra técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar el determinado polimorfo, tales como:

-Métodos de análisis térmico:

- (a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), o
- (b) Análisis térmico diferencial (DTA), o
- (c) Análisis termogravimétrico (TGA), o
- (d) Microscopía de fase caliente (HSM);



Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

-Métodos espectroscópicos:

(a) Raman, ó

(b) Infrarrojo (IR), ó

(c) Resonancia magnética nuclear Carbono-13 (RMN-C13).

Se sugiere incluir dicha caracterización en la reivindicación 10.

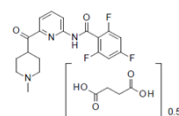
En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Unidad de invención

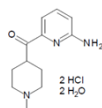
Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es el compuesto hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-n-[6-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida y preparación de acetato de 2,4,6-trifluoro-n-[6-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento US7423050, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

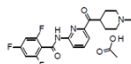
Grupo inventivo 1: Un proceso para preparar un compuesto de 2,4,6-trifluoro-n-[6-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida y preparación de acetato de 2,4,6-trifluoro-n-[6-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida (Reivindicación 1, parcialmente 3 a 9).



Grupo inventivo 2: Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (Reivindicación 2, parcialmente 3 a 9).



Grupo inventivo 3: Un compuesto de fórmula (Reivindicaciones 10 a 12, 16, 17).



Grupo inventivo 4: Un compuesto de fórmula (Reivindicaciones 13 a 15).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.



Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de julio de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018010345A1	“Crystalline form of receptor agonist, and manufacturing method and pharmaceutical composition thereof”	18 de enero de 2018
D2	US7423050B2	“Pyridinoylpiperidines as 5-HT1F agonists”	9 de septiembre de 2008
D3	WO2011123654	“Compositions and methods of synthesis of pyridinoylpiperidine 5-HT1F agonists”	6 de octubre de 2011

D1¹ divulga un antagonista del receptor 5-HT1F como lo es el compuesto 2,4,6-trifluoro-N-[6-[(1-metil-piperidin-4-il)carbonil]piridin-2-il]-benzamida y su sal de cloruro cristalina (Resumen).

D2² divulga compuestos de fórmula I o sus sales de adición ácida, dichos compuestos son útiles para activar los receptores 5-HT1F y para la prevención de migraña en mamíferos, además, se refiere a un proceso para su síntesis (Resumen).

D3³ divulga polimorfos de la sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piridin-2-il]benzamida empleado para la prevención de la migraña, además proporciona un proceso para su síntesis con alto rendimiento y pureza (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Primer grupo inventivo

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 8 (NC2022/0010619 del 28 de julio de 2022) refiere a: “*Un comprimido en donde (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/060952724/publication/WO2018010345A1?q=WO%202018010345%20A1>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/028791923/publication/US7423050B2?q=US7423050>

³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044144778/publication/WO2011123654A1?q=WO2011123654>



Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un comprimido en donde	Una tableta en donde
	(Ej. 40)
comprende 50 mg de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida	Contiene 50 mg de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida
	(Ej. 40)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 8 no es nueva.

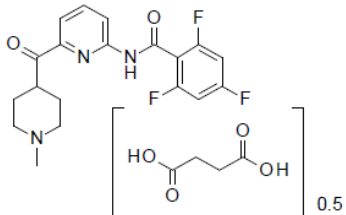
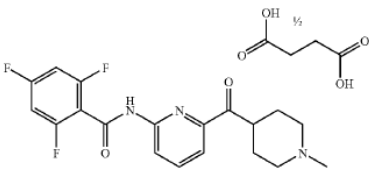
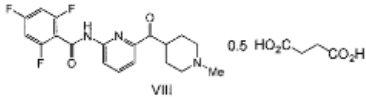
Adicionalmente, D1 divulga las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicación 9: El componente hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida puede estar presente en una dosis de 100 mg (Ej. 39).

La reivindicación dependiente 9 tampoco cumple con el requisito de novedad.

7.2. Nivel Inventivo

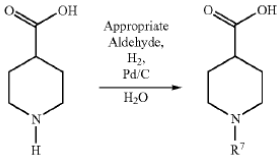
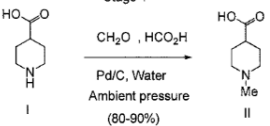
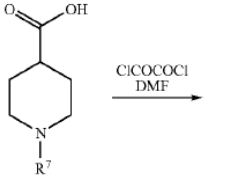
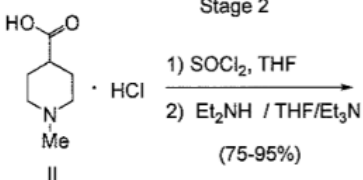
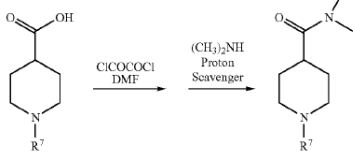
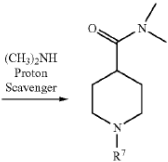
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0010619 del 28 de julio de 2022) refiere a: “Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula que comprende las siguientes etapas (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula  que comprende las siguientes etapas	Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula  (Col. 17, esquema 3, ej. 23)	Un proceso de síntesis para preparar una sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida  (Reiv. 13, pág. 14-20 esquema 1)
i) Tratamiento de ácido piperidina-4-carboxílico en condiciones de aminación reductora que comprende formaldehído y ácido fórmico en agua con tratamiento posterior con HCl acuoso seguido de destilación de agua y adición de acetonitrilo, con dilución/destilación repetida hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2% mediante análisis de Karl-Fischer, para	Tratar ácido piperidina-4-carboxílico en presencia de formaldehído ----- ----- y un catalizador en agua, destilar el agua restante ----- -----	Hacer reaccionar ácido piperidina-4-carboxílico en presencia de formaldehído y ácido fórmico en agua HCl acuoso Destilar agua Adición de acetonitrilo Analizar contenido de agua mediante método Karl Fisher <0.2% p/p de agua



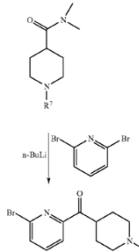
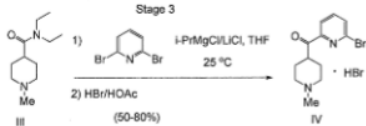
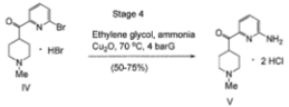
Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
obtener clorhidrato de ácido 1- metilpiperidina-4-carboxílico sólido	 (Col. 17, esquema 3, col. 33, lín. 62-63, col. 34, lín. 2-3 ej. 21, 23)	Para obtener ácido 1- metilpiperidina-4-carboxílico  (Pág. 16, lín. 1-15, esquema 1, ej. 1 y 2)
ii.) Tratamiento de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4- carboxílico con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo en clorobenceno para obtener cloruro de ácido 1-metilpiperidina- 4-carboxílico	Tratar ácido 1-metilpiperidina-4- carboxílico (R ⁷ es C ₁ -C ₃ alquilo) con un agente de cloración como cloruro de oxalilo para obtener cloruro de ácido 1- metilpiperidina-4-carboxílico  (Col. 17, esquema 3, col. 5, lín. 35, ej. 21, 23)	Hacer reaccionar ácido 1- metilpiperidina-4-carboxílico con un agente de cloración con cloruro de tionilo puede incluir clorobenceno  (Pág. 16, lín. 21-26, pág. 12, lín. 8-9, esquema 1)
iii.) Tratamiento de cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4- carboxílico con N,N-dietilamina en clorobenceno que contiene trietilamina con el posterior lavado de base y el posterior tratamieno con HCl acuoso en isopropanol para obtener clorhidrato de N,N dietil-1-metil-piperidina-4- carboxamida hidrato sólido	Tratar cloruro de ácido 1- metilpiperidina-4-carboxílico con N,N dimetilamina, trietilamina y dimetilformamida para obtener N,N dimetil-1-metil- piperidina-4-carboxamida -----  (Col. 17, esquema 3, col. 34, lín. 50-53 ej. 21, 23)	Hacer reaccionar ácido 1- metilpiperidina-4-carboxílico con dietilamina puede incluir clorobenceno ----- puede incluir isopropanol para la formación de hemisales HCl acuoso para obtener N,N-dietil-1- metilpiperidina-4-carboxamida  (Pág. 16, lín. 21-26, pág. 12, lín. 8-9, esquema 1, ej. 1)
iv.) Tratamiento del clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4- carboxamida hidrato con una base mineral, tal como NaOH acuoso en un solvente no polar, tal como metil-ter-butil éter con el posterior lavado con agua, separación de fases y destilación del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,1% en peso mediante análisis de Karl Fischer para obtener N,N-dietil-1-metil- piperidina-4-carboxamida	Tratar N,N dimetil-1-metil- piperidina-4-carboxamida con NaOH y como disolvente metil- ter-butil éter ----- -----  (Col. 18, lín. 13, esquema 3, ej. 21, 23)	La reacción puede incluir las etapas: Destilar agua Analizar contenido de agua mediante método Karl Fisher <0.2% p/p de agua (Esquema 1, ej. 1 y 2)

Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

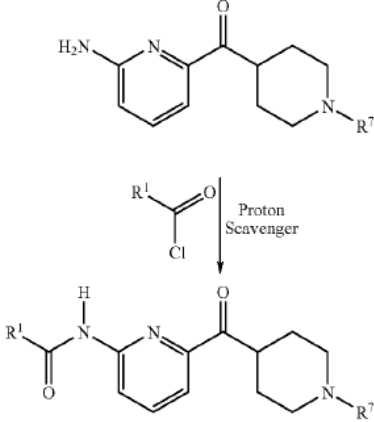
Ref. Expediente N° NC2022/0000062

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
v.) Tratamiento posterior de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con (6-bromo-2-piridil)litio en un solvente orgánico no polar, tal como metil-ter-butil éter con la posterior extracción de la mezcla resultante con agua y un solvente orgánico adecuado, tal como n-butanol, separación de fases y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea más de 0,2% en peso mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener (6-bromo-2-piridil)- (1-metil-4-piperidil)metanona	Tratar N,N dimetil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con 2,6-dibromopiridina que se activa mediante reacción con n-butil-litio en tolueno o dietileter pueden emplearse solventes como metil-ter-butileter ----- ----- ----- para obtener (6-bromo-2-piridil)- (1-metil-4-piperidil)metanona sólido	Hacer reaccionar N,N-dietil-1-metilpiperidin-4-carboxamida con 2,6-dibromopiridina y reactivo de Grignard --- --- Mezclar con agua y n-butanol Destilación de solvente Analizar contenido de agua mediante método Karl Fisher <0.2% p/p de agua (Pág. ej. 2)
vi.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con HBr acuoso y la posterior extracción con n-butanol seguido de destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,3% mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener bromhidrato de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido	-----  (Col. 17, lín. 55-65, esquema 3, ej. 21, 23)	Hacer reaccionar el subproducto con una sal de HBr para aumentar el rendimiento de la reacción Extracción con n-butanol Destilación de solvente Analizar contenido de agua mediante método Karl Fisher <0.2% p/p de agua  (Pág. 18, lín. 3-9, ej. 2)
vii.) Tratamiento de bromhidrato de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona con una solución de NH ₃ en etilenglicol en presencia de catalizador Cu ₂ O a alrededor de 80 °C durante alrededor de 2 h, con posteriores lavados con agua, NaCl acuoso saturado y 20% de NaOH acuoso y la posterior extracción con un solvente aprótico no polar, tal como metil-ter-butil éter, separación de fases y tratamiento de la fase orgánica con 5% en peso de carbón	Tratar (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido con NH ₃ con etilenglicol en presencia de un catalizador Cu ₂ O a 80°C, ----- posteriormente lavados con NaOH acuoso para extraer el solvente orgánico y se remueve amoníaco de la fracción orgánica mediante evaporación ----- -----	Hacer reaccionar hidrobromuro de (6-bromopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona Con amoníaco etilenglicol y Cu ₂ O a menos de 80°C 20% de hidróxido de sodio (NaOH) acuoso y cloruro de sodio (NaCl) Solvente como MTBE Combinar las fases orgánicas con carbón activado 0,2% p/p (Pág. 18, lín. 10-27, ej. 1 y 2)
viii.) Filtración de la mezcla anterior, dilución con un solvente alcohólico polar adecuado, tal como isopropanol, y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2% mediante análisis de Karl-Fischer, con el posterior tratamiento del residuo	Se resuspende en isopropanol. Luego en etanol y 2.5 M HCl ----- 	Filtrar la mezcla y esta puede incluir isopropanol para la formación de hemisales 



Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
resultante con isopropanol, agua y 20% en peso de HCl, en donde la concentración de agua de la suspensión resultante es de al menos 2%, filtración de la suspensión resultante y secado al vacío a 40 °C durante 16-24 h para obtener diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato sólido	----- Secar al vacío a 50 °C (Col. 17, col. 20 lín. 9-22, col. 36, lín. 5-15 esquema 3, ej. 21, 23)	Analizar contenido de agua mediante método Karl Fisher <0.2% p/p de agua Filtración de 20 °C a 30 °C durante 4 horas para obtener diclorhidrato de (6-aminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona (Ej. 2, pág. 33, lín. 25-31)
ix.) Tratamiento del diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato en clorobenceno con 6% en peso/peso de NaOH en agua a alrededor de 54 °C durante alrededor de 30 min, con la posterior separación de fases y destilación al vacío de la solución acuosa para obtener (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona;	Tratar diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona en metil ter-butil éter y añadiendo 70 mL de agua y 38 mL de NaOH  (Col. 17, col. 20 lín. 9-22, esquema 3, ej. 21, 23)	Hacer reaccionar diclorhidrato de (6-aminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona en NaOH entre 15 °C a 25 °C durante 1 a 2 horas, separar fases y destilación al vacío (Ej. 2, pág. 33, lín. 10-31)
x.) Tratamiento posterior de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con cloruro de ácido 2,4,6-trifluorobenzoico en clorobenceno a alrededor de 100 °C durante alrededor de 4 h, con el posterior enfriamiento, carga con acetonitrilo y calentamiento de la suspensión resultante hasta 80 °C durante alrededor de 1 hora, posterior recolección del sólido resultante mediante filtración, para obtener clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;	Tratar (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con 2,4,6-trifluorobenzoico en THF, añadir posteriormente ciclohexano, por 3 horas ---- ---- ---- recolectar el sólido por filtración para obtener 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida (Col. 36, lín.38-59, ej. 21, 23)	Hacer reaccionar 6-aminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona con con 2,4,6-trifluorobenzoico a 50 °C por 3 horas enfriar reacción de 0 °C a 5 °C se puede añadir acetonitrilo Calentamiento entre 60 °C a 70°C (Pág. 18, lín. 22-23, ej. 2, pág. 33, lín. 10-31)
xi.) Tratamiento de clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidin-4-carbonil)-2-piridil]benzamida con solución acuosa saturada de Na ₂ CO ₃ en metil-ter-butilo éter	Se puede añadir THF y Na ₂ CO ₃ En las etapas de reacción (Col. 56, lín. 35-50)	-----



CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
xii.) Tratamiento de la mezcla de la etapa xi anterior con SiO ₂ con la posterior filtración, tratamiento con carbón, filtración y evaporación, dilución con etanol y destilación hasta que el contenido de agua no sea superior a 1% mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida	Filtrar y evaporar la mezcla anterior, añadir etanol ----- ----- (Col. 36, lín.38-59, ej. 21, 23)	Añadir silica gel y filtrar se puede tratar con carbón activado, filtrar y evaporar solvente Analizar contenido de agua mediante método Karl Fisher <0.2% p/p de agua (Pág. 27-34, ej. 1 y 2)
xiii.) Tratamiento de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida en etanol con una solución de 0,5 equivalentes de ácido succínico en etanol alrededor de 55 °C no menos de 3 h a RT, y la posterior recolección del sólido mediante filtración, para obtener hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida sólido	Tratar 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida ----- con ácido succínico en acetona a temperatura ambiente calentar bajo reflujo por 30 minutos hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida sólido (Col. 37, lín 54-65, ej. 23)	Hacer reaccionar 2,4,6-Trifluoro-N-(6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piridin-2-il)benzamida cargar etanol 7,9% p/p con ácido succínico en etanol de 75 °C a 80°C de 4 a 5 horas recolección del sólido mediante filtración para obtener una sal de Hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-(6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piridin-2-il)benzamida (Pág. 27-28, ej. 1)

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un proceso para preparar para hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida que comprende las etapas de tratar ácido piperidina-4-carboxílico en presencia de un aldehído y un catalizador en agua, tratar ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (R⁷ es C₁-C₃ alquilo) con un agente de cloración como cloruro de oxalilo para obtener cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico, tratar cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con N,N dimetilamina, para obtener N,N dimetil-1-metil-piperidina-4-carboxamida, tratar N,N dimetil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con NaOH y como disolvente metil-ter-butil éter, tratar N,N dimetil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con 2,6-dibromopiridina que se activa mediante reacción con n-butil-litio en tolueno o dietileter para obtener (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido, tratar (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido con NH₃ con etilenglicol en presencia de un catalizador Cu₂O a 80°C, posteriormente lavados con NaOH acuoso para extraer el solvente orgánico y se remueve amoniaco de la fracción orgánica mediante evaporación y neutralizar la reacción con 15 mL de HCL al 37% y 50 mL de agua; Tratar diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona enmetil ter-butil éter y añadiendo 70 mL de agua y 38 mL de NaOH, tratar (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con 2,4,6-trifluorobenzoico en THF por 3 horas, añadir posteriormente ciclohexano, recolectar el sólido por filtración para obtener 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida y tratar 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida con ácido succínico en acetona a temperatura ambiente calentar bajo reflujo por 30 minutos hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida sólido (Col. 36, lín.38-59, Ej. 21, 23)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el proceso divulgado en D2, consiste en incluir ácido fórmico y HCl en la etapa i), cloruro de tionilo en la etapa ii), clorobenceno en la etapa iii), metil-ter-butil éter en la tapa v), HBr en la etapa vi), una



Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

temperatura de 54 °C en la etapa ix), clorobenceno y acetonitrilo y una temperatura de 100°C en la etapa x) y etanol a 55 °C en la etapa xiii), y, la etapa xii.

No hay evidencia de que el incluir específicamente ácido fórmico y HCl en la etapa i), cloruro de tionilo en la etapa ii), clorobenceno en la etapa iii), metil-ter-butil éter en la etapa v), HBr en la etapa vi), una temperatura de 54 °C en la etapa ix), clorobenceno y acetonitrilo y una temperatura de 100°C en la etapa x) y etanol a 55 °C en la etapa xiii), y, la etapa xii, proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que producir un compuesto que aumenta la activación del receptor 5-HT1F para disminuir los síntomas de la migraña ya había sido previsto en dicho documento (Col. 57, lín. 8-19).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso conocido en D2 para proporcionar otro proceso alternativo?

Sin embargo, el incluir específicamente ácido fórmico y HCl en la etapa i), cloruro de tionilo en la etapa ii), clorobenceno en la etapa iii), metil-ter-butil éter en la etapa v), HBr en la etapa vi), una temperatura de 54 °C en la etapa ix), clorobenceno y acetonitrilo y una temperatura de 100°C en la etapa x) y etanol a 55 °C en la etapa xiii), y, la etapa xii, en un proceso de preparación de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida ya está divulgado en D3, que se refiere a un proceso de síntesis para preparar una sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida, que comprende las etapas de hacer reaccionar ácido piperidina-4-carboxílico en presencia de formaldehído y ácido fórmico en agua HCl acuoso, destilar agua, adición de acetonitrilo y analizar contenido de agua mediante método Karl Fisher <0.2% p/p de agua, hacer reaccionar ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con un agente de cloración con cloruro de tionilo, puede incluir clorobenceno, Hacer reaccionar ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con dietilamina puede incluir clorobenceno puede incluir isopropanol para la formación de hemisales y HCl acuoso, hacer reaccionar el subproducto con una sal de HBr para aumentar el rendimiento de la reacción, extraer con n-butanol, destilar el solvente y analizar contenido de agua mediante método Karl Fisher <0.2% p/p de agua, de (6-bromopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona con amoníaco etilenglicol y Cu₂O a menos de 80°C 20% de hidróxido de sodio (NaOH) acuoso y cloruro de sodio (NaCl), solvente como MTBE. Asimismo, hacer reaccionar 6-aminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona con 2,4,6-trifluorobenzoico a 50 °C por 3 horas y enfriar reacción de 0 °C a 5 °C, finalmente añadir silica gel y filtrar, se puede tratar con carbón activado, filtrar y evaporar solvente, se puede añadir acetonitrilo con calentamiento entre 60 °C a 70°C, combinar las fases orgánicas con carbón activado 0,2% p/p y hacer reaccionar 2,4,6-Trifluoro-N-(6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piridin-2-il)benzamida cargar etanol 7,9% p/p con ácido succínico en etanol de 75 °C a 80°C de 4 a 5 horas recolección del sólido mediante filtración para obtener una sal de Hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-(6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piridin-2-il)benzamida (Reiv. 13, pág. 14-20, pág. 27-34)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir ácido fórmico y HCl en la etapa i), cloruro de tionilo en la etapa ii), clorobenceno en la etapa iii), metil-ter-butil éter en la etapa v), HBr en la etapa vi), una temperatura de 54 °C en la etapa ix), clorobenceno y acetonitrilo y una temperatura de 100°C en la etapa x) y etanol a 55 °C en la etapa xiii), y, la etapa xii) del D3 en el proceso de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

Las reivindicaciones dependientes 3 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018010345A1	8 y 9	Novedad
D2	US7423050B2	1, 3 a 9	Nivel inventivo
D3	WO2011123654		

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.

Nubia Milena Pinzon Ibañez

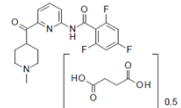
Nubia Milena Pinzon Ibañez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0000062		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/040881		6/07/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
09/07/2019				X					
Solicitante									
ELI LILLY AND COMPANY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		2, 10 a 17	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1, 3 a 9					
Palabras clave utilizadas				2,4,6-trifluoro-n-[6-(l-methyl-piperidine-4- carbonyl)-pyridin-2-yl]-benzamide hemisuccinate, lasmiditan, treating migraine, succinic acid.					
Por estructura									
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 31/444, A61P 25/06, C07D 401/06				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado(²)	
SIPI	NC2019/0005290	23/05/2019	-	-				A	
	NC2021/0002766	01/03/2021	-	-				A	
ISA/ EPO/ STNext / CNIPA	WO2011123654	06/10/2011	1, 3 a 7	Reiv. 13, pág. 14-20, pág. 27-34				Y	
	WO2018010345	18/01/2018	8 y 9	Ej. 40				X	
	WO2018106657	14/06/2018	-	-				A	
CNIPA	CN1642939 US7423050B2	20/07/2005 09/09/2008	1, 3 a 7	Col. 21, lín. 35-60, Col. 36, lín.38-59, esquema 3, ej. 21, 23				Y	
Origin	CN1111239	08/11/1995	-	-				A	
	WO1989009216	05/10/1989	-	-				A	
	WO2006067103	29/06/2006	-	-				A	
	US20130072524	21/03/2013	-	-				A	
Orbit	WO2010115125	17/02/2011	-	-				A	
	US7608629	27/10/2009	-	-				A	
	US7312236	25/12/2007	-	-				A	
STNext	WO2012158492	22/11/2012	-	-				A	
	WO2012163365	06/12/2012	-	-				A	
	WO2006081127	03/08/2006	-	-				A	



Oficio N° 20357 de 14 de noviembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000062

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (07/11/2025)	

