

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9134

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139244

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 04 de diciembre de 2009, con el N° 09-139244-00000-0000, por las sociedades AMR Technology Inc. y Bristol-Myers Squibb Company, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "TETRAHIDROBENZO-1,4-DIACEPINAS ARILO Y HETEROARILO SUSTITUIDAS COMO BLOQUEADORES DE LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2008/063039 del 08 de mayo de 2008.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 625 del 21 de febrero de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16717, notificado por fijación en lista el 25 de septiembre de 2012, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 09-139244-00009-0000 del 20 de diciembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 11 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*"

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 11 contenidas en el escrito radicado bajo el N° 09-139244-00009-0000 del 20 de diciembre de 2012, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

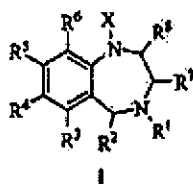
RESOLUCIÓN No: 9134

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139244

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en obtener compuestos que tengan actividad bloqueadora de los receptores de recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina. Para resolver este problema técnico se presenta una serie de 1,4-benzodiazepinas sustituidas en posición 1 por arilo o heteroarilo de fórmula (I).



6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 10 de mayo de 2007.

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	WO2007011820	"Aryl and heteroaryl-substituted tetrahydrobenzazepines and use thereof to block reuptake of norepinephrine, dopamine and serotonin"	25/Enero/2007
D2	Jochen Lehmann und Georgia Kraft	Zur synthese von 1-aryl-,1-aryloyl-und 1-benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepinen, 317(7). Pages 595-606	1984
D3	WO0110846	"Novel 1,4-benzodiazepine compounds and derivatives thereof"	15/02/2001

El documento D1¹ divulga compuestos derivados de la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina de fórmula I (A-E) que son útiles como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina (Pág. 1 párr. [0002]).

El documento D2 divulga compuestos derivados del núcleo 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzazepina de fórmula I(a-e) que presentan actividad sobre trastornos del sistema nervioso central, tal es el caso de actividad sedativa (Fls. 242 a 253).

¹ http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20070125&CC=WO&NR=2007011820A2&KC=A2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9134

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139244

El documento D3² divulga compuestos terapéuticamente activos que presentan el núcleo de 1,4-benzodiazepina y que son moduladores del receptor metabotrópico de glutamato, para el tratamiento de enfermedades asociadas a errores en la neurotransmisión (Pág. 1 líneas 18 a 25).

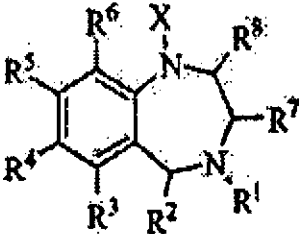
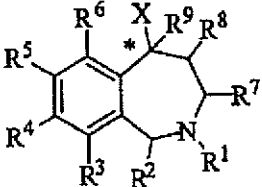
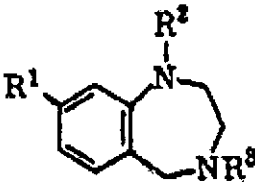
6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Un compuesto de fórmula (I) ...” (Radicado No. 09-139244-00009-0000).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
 I Donde:	 I(A-E) (Pág. 9, párr. [0024])	 1a-e, 10a-b, 11a-f (Fl. 245)
X es fenilo, benzo[1,3]dioxolilo o naftilo sustituidos	X es un anillo aromático o carbocíclico seleccionado entre fenilo, benzo[1,3]dioxolil (Pág. 465 reivindicación 1)	R ² es fenilo

² [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20010215&CC=WO&NR=0110846A2&KC=A2)

[DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adj](http://worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20010215&CC=WO&NR=0110846A2&KC=A2)

[acent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20010215&CC=WO&NR=0110846A2&KC=A2](http://worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20010215&CC=WO&NR=0110846A2&KC=A2)

Página 3 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9134
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139244

Características esenciales	D1	D2
	R ⁹ es -H	
R ¹ es alquilo C1-5	R ¹ es -H o alquilo C ₁₋₆	R ² es bencilo, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
R ² es -H	R ² es -H	no menciona
R ³ , R ⁵ y R ⁶ es -H	R ³ , R ⁵ y R ⁶ es -H	R ² es -H, halógeno
R ⁴ es halógeno, -NR ¹² R ¹³ , piperazinilo, fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo o [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo opcionalmente sustituidos por R ⁹ . R ⁹ es -NR ¹² R ¹³ , S(O) _n R ¹⁴ , C(O)R ¹⁵ y alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituidos por un R ¹⁰ . R ¹⁰ es halógeno	R ⁴ es halógeno, -NR ¹⁰ R ¹¹ , fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1-il, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo (Pág.467)	no menciona
R ⁷ y R ⁸ es -H	R ⁷ y R ⁸ es -H	no menciona
R ¹² y R ¹³ son -H o monociclos de 5 ó 6 miembros	R ¹⁰ y R ¹¹ es -H, fenilo, bencilo, monociclos de 5 a 6 miembros	no menciona
R ¹⁴ es alquilo C1-4		no menciona
R ¹⁵ es -NR ¹² R ¹³		no menciona
n es 2		no menciona

Como se dijo anteriormente, los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga compuestos derivados de la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina de fórmula I (A-E) que son útiles como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina (Pág. 1 párr. [0002]). Por su parte, el documento D2 divulga compuestos derivados del núcleo 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzazepina de fórmula I(a-e) que presentan actividad sobre trastornos del sistema nervioso central, tal es el caso de actividad sedativa (Fls. 242 a 253).

La diferencia entre los compuestos de la solicitud, definidos en la reivindicación 1, y los compuestos del documento D1 consiste en que el núcleo base incluye un segundo heteroátomo de N, por lo que son 1,4-benzodiazepinas, mientras que en el documento D1 se divulgan benzazepinas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9134

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139244

El efecto que logra el incluir un heteroátomo adicional en la estructura fusionada consiste en una mayor afinidad por los receptores de neurotransmisores, en particular por la proteína de transporte de norepinefrina (NET), proteína de transporte de dopamina (DAT) y proteína de transporte de serotonina (SERT).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la estructura de benzazepinas para obtener mayor afinidad por los receptores de neurotransmisores.

Ahora bien, teniendo en cuenta que el documento D2 da a conocer benzodiazepinas con actividad sobre el sistema nervioso central, en las que el segundo heteroátomo se ubica en la posición 4, una persona normalmente versada en la materia, incluiría el heteroátomo N en la estructura de benzazepina de los compuestos divulgados en el documento D1, esperando con certeza obtener compuestos afines por los receptores de los neurotransmisores de norepinefrina, dopamina y serotonina, tales como los de la reivindicación 1 de la solicitud estudiada.

Asimismo, en el documento D1 se presentan ensayos de afinidad de los derivados de benzazepina para los que se reportan datos de IC50 menores a 15nM (Pág. 464, párr. [1037]), los cuales, se acercan a los reportados por la solicitante para la serie de benzodiazepinas reclamada. De esta manera, al considerar que la actividad se debe al núcleo farmacofórico de la molécula (anillos fusionados de benceno con azepina o diazepina) y la modificación realizada en la estructura (es decir, la introducción de un segundo heteroátomo en el anillo de 7 miembros), es una modificación menor que no ocasiona una variación importante en su actividad, se puede asegurar con certeza que la serie de compuestos seleccionada es considerada obvia y por lo tanto, sin nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D3, que representan el estado de la técnica:

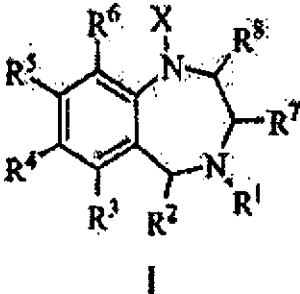
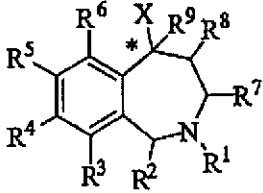
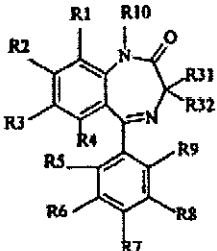
Tabla 2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9134

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139244

Características esenciales	D1	D3
 I Donde:	 I(A-E) (Pág. 9, párr. [0024])	 (I) (Pág. 63 reivindicación 1)
X es fenilo, benzo[1,3]dioxolilo o naftilo sustituidos	X es un anillo aromático o carbocíclico seleccionado entre fenilo, benzo[1,3]dioxolil (Pág. 465 reivindicación 1) R⁹ es -H	R10 es fenilo
R ¹ es alquilo C1-5	R ¹ es -H o alquilo C ₁₋₆	Posición no sustituida
R ² es -H	R ² es -H	Fenilo sustituido por R5 a R9
R ³ , R ⁵ y R ⁶ es -H	R ³ , R ⁵ y R ⁶ es -H	R4, R2 y R1 es -H
R⁴ es halógeno, NR¹²R¹³, piperazinilo, fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo o [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo opcionalmente sustituidos por R⁹. R⁹ es -NR¹²R¹³, S(O)_nR¹⁴, C(O)R¹⁵ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos por un R¹⁰. R¹⁰ es halógeno	R⁴ es halógeno, -NR¹⁰R¹¹, fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1-il, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo (Pág.467)	R3 es halógeno o amino
R ⁷ y R ⁸ es -H	R ⁷ y R ⁸ es -H	R31 es -H o junto con R32 forman un espirociclo Posición 2 es C(O)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9134

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139244

Características esenciales	D1	D3
R ¹² y R ¹³ son –H o monociclos de 5 ó 6 miembros	R ¹⁰ y R ¹¹ es –H, fenilo, bencilo, monociclos de 5 a 6 miembros	no menciona
R ¹⁴ es alquilo C1-4	no menciona	no menciona
R ¹⁵ es –NR ¹² R ¹³	no menciona	no menciona
n es 2	no menciona	no menciona

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga compuestos derivados de la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina de fórmula I (A-E) que son útiles como inhibidores de la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina (Pág. 1 párr. [0002]). Por su parte, el documento D3 divulga compuestos terapéuticamente activos que presentan el núcleo de 1,4-benzodiazepin-2-ona y que son moduladores del receptor metabotrópico de glutamato, por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a errores en la neurotransmisión (Pág. 1 líneas 18 a 25).

La diferencia entre los compuestos de la solicitud y los compuestos divulgados en el documento D1, consiste en que el núcleo base incluye un segundo heteroátomo de N, por lo que son 1,4-benzodiazepinas, mientras que en el documento D3 se divulgan benzazepinas.

El efecto que causa la introducción de un segundo heteroátomo en la estructura fusionada de benzodiazepinas consiste en aumentar la afinidad por los receptores de la proteína de transporte de norepinefrina (NET), proteína de transporte de dopamina (DAT) y proteína de transporte de serotonina (SERT).

El problema técnico objetivo que pretende resolver la solicitud se puede formular así: Cómo modificar la estructura de benzazepinas para obtener mayor afinidad por los receptores de neurotransmisores de norepinefrina, dopamina y serotonina.

Sin embargo, el documento D3 divulga una serie de 1,4-benzodiazepin-2-onas para las que se reporta afinidad por el receptor metabotrópico de glutamato, es decir, para el tratamiento de enfermedades en las que se encuentran errores de neurotransmisión, causados por la deficiencia en norepinefrina, dopamina y serotonina. Asimismo, en el documento D1 se presentan ensayos de afinidad de los derivados de benzazepina, para los que se reportan datos de IC50 menores a 15nM (Pág. 464, párr. [1037]), los cuales, se acercan a los reportados por la solicitante para la serie de benzodiazepinas reclamada. De esta manera, al considerar que la actividad se debe al núcleo farmacofórico de la molécula (anillos fusionados de benceno con azepina o diazepina) y la modificación realizada en la estructura (es decir, la introducción de un segundo heteroátomo en el anillo de 7 miembros), es una modificación menor que no ocasiona una variación importante en su actividad.

Página 7 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9134

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad PCT/09-139244

Así, dado que no hay evidencia de que se haya logrado algún efecto técnico inesperado por el hecho de incluir el heteroátomo N en la posición 4 del anillo de siete miembros (según se sugiere en el documento D3), se considera que los compuestos reivindicados son obvios para la persona normalmente conocedora de la materia. Por lo cual, las reivindicaciones 2 a 10 no tienen nivel inventivo.

Por su parte, la composición de la reivindicación 11 definida en términos de los compuestos de fórmula (I) en combinación con excipientes farmacéuticos no proporciona algún efecto técnico inesperado, por lo tanto, tampoco cumple con este requisito.

Es oportuno aclarar que, se aceptan las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio con motivo del examen de patentabilidad realizado. Y frente a los hallazgos de actividad que reporta la solicitante este Despacho se permite aclarar que el documento D1 reporta datos de actividad IC50 para la serie de benzazepinas que se encuentran en niveles menores a 15nM, por lo tanto, no hay evidencia de efecto inesperado en razón a que el estado de la técnica anticipó el problema técnico asociado a la necesidad de conseguir compuestos más afines por los receptores de neurotransmisores de norepinefrina, dopamina y serotonina y lo resolvió de la manera como lo presenta la solicitante, es decir, introduciendo un segundo heteroátomo en la estructura fusionada y seleccionando un grupo de radicales. De manera que el nivel de afinidad de los compuestos de la solicitud estudiada no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz de lo enseñado en los documentos D1 y D2, o bien, D1 y D3.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la solicitud estudiada se modifica el título de la solicitud, el cual quedará de la siguiente manera: "TETRAHIDROBENZO-1,4-DIAZEPINAS SUSTITUIDAS EN POSICIÓN 1 COMO BLOQUEADORES DE LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA".

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "TETRAHIDROBENZO-1,4-DIAZEPINAS SUSTITUIDAS EN POSICIÓN 1 COMO BLOQUEADORES DE LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a las sociedades AMR Technology Inc. y Bristol-Myers Squibb Company, entregándoles copia de la misma y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9134

Por la cual se deniega una patente de invención

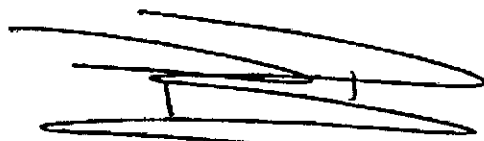
Rad PCT/09-139244

advirtiéndoles que contra ellas procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 08 Mar 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

notificaciones@bc.com.co

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓