



No. 09-139244- -00009-0000

Fecha: 2012-12-20 15:57:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

As. 111.990

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **09 139244**– solicitud de patente de invención a favor de **AMR TECHNOLOGY, INC.** y **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** Título **TETRAHIDROBENZO-1,4-DIACEPINAS ARILO- Y HETEROARILO-SUSTITUIDAS COMO BLOQUEADORES DE LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA.**

**RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO**

**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 16717 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 25 de Septiembre de 2012.

Con la intención de subsanar las objeciones emitidas por el señor Examinador, nos permitimos presentar a su consideración un nuevo pliego reivindicatorio, compuesto por once (11) reivindicaciones, el cual reemplaza el pliego anterior, y presenta un alcance significativamente limitado, encontrándose plenamente sustentado en la descripción.

De esta manera, en la reivindicación 1 se ha realizado una restricción bastante razonable de las enseñanzas de la descripción, correspondiente tanto a X, como a los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> e incluso para el valor correspondiente de n en el sustituyente –S(O)<sub>n</sub>R<sup>14</sup>.

Así las cosas, consideramos que la nueva reivindicación 1 corresponde a una generalización bastante razonable, que se encuentra limitada a los compuestos de los ejemplos 1 a 43 de la descripción de la presente solicitud, en donde el solicitante ejerce todo su derecho de proteger la invención contra la acción de potenciales infractores que

pretendan realizar mínimas modificaciones al compuesto reivindicado sin infringir una eventual patente, por lo que solicitamos respetuosamente que dicha reivindicación sea aceptada por su Despacho.

En este sentido, el pliego reivindicatorio conserva aún la expresión "sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales como los definidos en  $R^x$ " en el caso de los sustituyentes de algunos de los radicales de la formula I, al considerar que la reducción drástica de las posibilidades de sustituyente de cada radical, y el especificar claramente con que grupos se lleva a cabo la sustitución, por ejemplo, *sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación en  $R^{10}$ , donde  $R^{10}$  es halógeno*, da posibilidades limitadas de sustitución que corresponden con una generalización adecuada de la descripción. Así las cosas consideramos que se está limitando razonablemente el alcance de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas dadas por la respectiva descripción.

Ahora bien, respecto al sustituyente X, la nueva reivindicación 1 establece,

*X representa un fenilo, benzo[1,3]dioxolilo, o naftilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 3 veces con halógeno,  $-S(O)_nR^{14}$ , CN, o  $C_1-C_6$  alquilo sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación en  $R^{10}$ ;*

lo cual se encuentra enteramente sustentado por la descripción, y además limita considerablemente la materia de la presente invención.

De manera similar, solo se conserva el término alquilo  $C_{1-6}$ , el cual, corresponde a una generalización bastante adecuada, de acuerdo a las enseñanzas de la descripción, en donde, como ya se mencionó, se busca la protección de la invención.

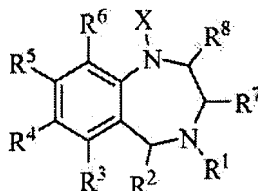
Con el ánimo de evitar confusiones nos permitimos recordarle respetuosamente al señor Examinador que la materia reivindicada debe encontrar sustento en la totalidad de las enseñanzas de la descripción pero de ninguna manera debe centrarse dicho sustento en los ejemplos de la misma, de acuerdo a lo consignado en el artículo 30 de la Decisión 486.

En conclusión, consideramos que el alcance de las nuevas reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la totalidad de las enseñanzas de la descripción por la cual solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

## Nivel inventivo

De acuerdo con las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio, la nueva reivindicación 1 revela,

Un compuesto de formula (I)



En donde:

X representa un fenilo, benzo[1,3]dioxolilo, o naftilo, sustituidos opcionalmente de 1 a 3 veces con halógeno,  $-S(O)_nR^{14}$ , CN, o  $C_1-C_6$  alquilo sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación en  $R^{10}$ ;

$R^1$  es  $C_1-C_6$  alquilo;

$R^2$  es H;

$R^3$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  son H;

$R^4$  es halógeno o  $-NR^{12}R^{13}$ ; o  $R^4$  es 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, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con radicales, como se define a continuación, en  $R^9$ .

$R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente H;

$R^9$  se selecciona independientemente en cada ocurrencia de un radical en el grupo conformado por  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-S(O)_nR^{14}$ ,  $-C(O)R^{15}$  y  $C_1-C_6$  alquilo, sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con radicales, como se define a continuación, en  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  es halógeno;

$R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno H; o

$R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno independientemente heterociclos monocíclicos de 5 ó 6 miembros,

$R^{14}$  es  $C_1-C_4$  alquilo;

$R^{15}$  es  $-NR^{12}R^{13}$ ;

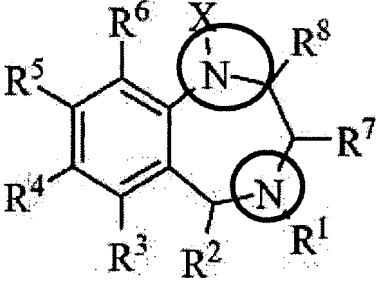
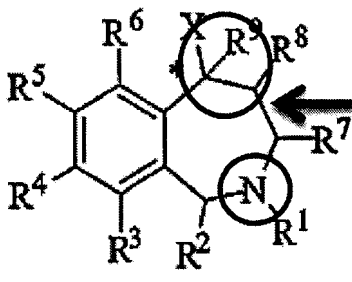
n es 2;

con la siguiente condición, que cuando  $R^1$  es *n*-propilo, X no puede ser fenilo o 3-(trifluorometil)fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Con relación a las objeciones que conciernen a la ausencia de nivel inventivo, expondremos los argumentos que defienden tal característica de la invención frente a los documentos citados por el señor Examinador.

En lo que respecta a **D1 (WO2007011820)**, nos permitimos aclarar que dicha referencia revela compuestos que presentan un núcleo estructural diferente al revelado para los compuestos de la presente invención, de acuerdo al siguiente cuadro comparativo:

| Invención                                                                          | D1                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |

El señor Examinador reconoce esta diferencia a lo largo del Oficio Técnico, en donde establece,

*"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y compuesto de D1 consiste en que el núcleo de la actual invención es un anillo bicíclico de 2,3,4,5-tetrahidro1H-Benzodicepina."*

Ahora bien, notamos que el señor Examinador posteriormente establece lo siguiente,

*"Sin embargo, la utilización de un anillo 2,3,4,5-tetrahidro1H-Benzodicepina en la estructura, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos derivados 2,3,4,5-tetrahidro1H-Benzodicepina de fórmulas 1 a-e que tienen propiedades sedativas"*

Al respecto, nos permitimos informar al señor Examinador que de acuerdo con las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio, este último ha sido reducido para no considerar compuestos similares a los que se contemplan en D2, en donde, particularmente se estableció que el radical R<sup>4</sup> no puede ser hidrogeno, lo cual es contrario a las enseñanzas de D2, en donde todos los compuestos de las formulas I a-e

que presentan un núcleo estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención, incluyen hidrogeno como sustituyente de la posición R<sup>4</sup>.

Así las cosas, la invención revelada por el presente pliego reivindicatorio se encuentra dirigida a compuestos que se caracterizan por un núcleo estructural que difiere del núcleo de los compuestos revelados por la referencia D1, y que debido a la caracterización de los sustituyentes no contempla compuestos similares a los contenidos en el documento D2.

En este orden de ideas, al tener en cuenta los lineamientos del Instructivo de Patentabilidad, no existe un segundo documento (D2) que contenga una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, como modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano (D1) para resolver el problema técnico, de la forma reivindicada.

Es decir, que lo que se debe evaluar a la hora de analizar el nivel inventivo de una invención, es si el estado de la técnica contiene enseñanzas que sugieran como llegar al compuesto reivindicado, incluyendo la totalidad de sustituyentes del mismo, ya que dichas modificaciones estructurales hacen parte de las características esenciales de la invención, y son las que permiten la obtención de efectos no contemplados en el arte previo.

Consideramos pues que la combinación de las enseñanzas de las referencias D1 y D2 no podrían llevar al normalmente versado en la materia a la presente invención, pues tal como se expuso previamente no tendría ningún sentido considerar las enseñanzas de la referencia D1 que revela compuestos con un núcleo estructural diferente, al tener en cuenta que el documento D2 si revela un núcleo similar al de interés, pero que contempla la presencia de sustituyentes que difieren de los revelados por la presente invención.

Con el fin de brindar un sustento adicional a favor del nivel inventivo de la presente invención, nos permitimos incluir una tabla que contiene la actividad IC<sub>50</sub> de los compuestos revelados por los ejemplos 1-43 de la descripción, en donde es posible observar los valores de concentración inhibitoria, que constituyen una medida de la afinidad de unión de los compuestos para las proteínas en mención, es decir, proteína de transporte de norepinefrina (NET), proteína de transporte de dopamina (DAT) y proteína de transporte de serotonina (SERT), las cuales se encuentran referidas dentro de los párrafos [118] a [132] de la descripción.

| Compuesto del ejemplo        | SERT (IC50 nM) | DAT (IC50 nM) | NET (IC50 nM) |
|------------------------------|----------------|---------------|---------------|
| 1                            | 4              | 3             | 15            |
| 2                            | 62             | 35,550        | 47,920        |
| 3                            | 63             | 257           | 42            |
| 4                            | 4              | 69            | 150           |
| 5                            | 10             | 1,329         | 212           |
| 6                            | 2              | 12            | 29            |
| 7                            | 6              | 22            | 15            |
| 8                            | 13             | 2,068         | 765           |
| 9                            | 2              | 10            | 14            |
| 10                           | 12             | 38            | 84            |
| <b>11 (R<sup>4</sup>: H)</b> | <b>837</b>     | <b>337</b>    | <b>646</b>    |
| 12                           | 4              | 52            | 44            |
| 13                           | 22             | 165           | 25            |
| 14                           | 2              | 4             | 13            |
| 15                           | 3              | 8             | 29            |
| 16                           | 13             | 69            | 47            |
| 17                           | 2              | 50            | 15            |
| 18                           | 13             | 75            | 25            |
| 19                           | 5              | 22            | 284           |
| 20                           | 1              | 7             | 27            |
| 21                           | 2              | 37            | 51            |
| 22                           | 3              | 41            | 17            |
| 23                           | 1              | 54            | 66            |
| 24                           | 5              | 10            | 118           |
| 25                           | 24             | 92            | 37            |
| 26                           | 3              | 17            | 38            |
| 27                           | 3              | 51            | 88            |
| 28                           | 2              | 12            | 24            |
| 29                           | 13             | 19            | 29            |
| 30                           | 1              | 30            | 120           |
| 31                           | 4              | 3             | 11            |
| 32                           | 3              | 6             | 16            |
| 33                           | 10             | 4             | 12            |
| 34                           | 4              | 12            | 47            |
| 35                           | 2              | 9             | 42            |
| 36                           | 2              | 21            | 112           |
| 37                           | 10             | 40            | 27            |
| 38                           | 4              | 30            | 306           |
| 39                           | 1              | 9             | 115           |
| 40                           | 5              | 19            | 40            |
| 41                           | 3              | 11            | 39            |
| 42                           | 7              | 10            | 17            |
| 43                           | 2              | 8             | 29            |

De esta manera al tener en cuenta que un valor IC<sub>50</sub> más alto para un compuesto indica que el compuesto tiene una menor afinidad de unión para una proteína en comparación con un compuesto con un valor IC<sub>50</sub> más bajo, la invención reivindicada provee

compuestos que al presentar una alta afinidad por los transportadores en mención, es decir, bajo  $IC_{50}$ , corresponden a inhibidores de la recaptación de norepinefrina, dopamina y/o serotonina.

De esta manera, la tabla presentada permite evidenciar que todos los compuestos, con excepción del correspondiente al ejemplo 11 en donde dicho compuesto presenta un radical  $R^4$  que es hidrogeno tal como el radical  $R^4$  de los compuestos revelados en D2, presentan valores de  $IC_{50}$  bajos, es decir, menores a 100 nM, para los transportadores NET, SER o DAT, por lo que actúan como inhibidores de la recaptación de una de los neurotransmisores de interés debido a su potente actividad sobre uno o más de los transportadores de dichos neurotransmisores.

Adicionalmente, es posible evidenciar la existencia de algunos compuestos que se caracterizan por presentar una acción dual de inhibición de la recaptación, al encontrar que los mismos presentan valores reducidos de  $IC_{50}$  para dos de tres de las proteínas transportadoras; incluso es posible evidenciar la existencia de compuestos con acción triple por presentar valores de  $IC_{50}$  bajos para el caso de las tres proteínas transportadoras, por lo que los mismos presentan una alta afinidad por las proteínas de interés.

En este orden de ideas, el señor Examinador puede notar que la presente invención brinda compuestos que se caracterizan por presentar ventajas particulares, e incluso beneficios inesperados, sobre los compuestos ya conocidos en el arte previo, tales como los revelados por el documento D2, en donde a pesar de la similitud estructural que se presenta, se estableció la superioridad de afinidad de los compuestos de la presente invención sobre los que presentan un  $R^4$  que corresponde a H.

Así las cosas, la conclusión del examinador según la cual establece,

“En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo a partir de D2 que los compuestos derivados de 2,3,4,5-tetrahidro1H-Benzodiazepinas tienen actividad contra desordenes del SNC, se verían motivados a incluir el nitrógeno en la posición 5 del anillo 2,3,4,5-tetrahidro1H-Benzacepina de D1 para llegar a los compuestos de la reivindicación 1 con la expectativa de obtener productos beneficiosos adicionales que podrían ser útiles en el tratamiento de trastorno del SNC. Por lo cual se considera obvia.”

no es posible en vista de las evidentes diferencias estructurales entre los compuestos de la invención y el arte previo, en donde las enseñanzas de D2 corresponderían con una desmotivación para el normalmente versado en la materia, pues dicho documento establece, como se ha reiterado, que el radical R<sup>4</sup> solo corresponde a hidrogeno, lo cual como fue demostrado, no permite la obtención de compuestos con alta afinidad a los transportadores de proteínas de interés, ni la obtención de compuestos con acción dual o acción triple, al ser afines por dos o tres de los transportadores, y por tanto llevar a la inhibición de la recaptación de los neurotransmisores implicados.

Es así como, ninguna de las referencias del arte previo citadas por su despacho sugiere la sustitución del núcleo 2,3,4,5-tetrahidro1H-Benzodiazepina, tal como se enseña en la presente invención, y menos aún sugiere que dichas modificaciones conlleven a la obtención de afinidades superiores con los transportadores NET, SER o DAT, que permitan la obtención de compuestos con actividad inhibidora de la recaptación de serotonina, norepinefrina, y/o dopamina.

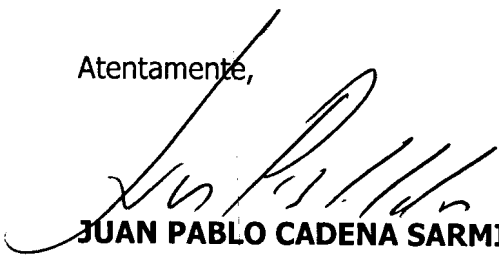
A raíz de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

#### **Anexos**

- a. Nuevo pliego reivindicatorio.

Del Señor Director

Atentamente,

  
**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

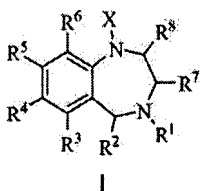
T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las fórmula I que tiene la siguiente estructura:



donde:

X representa un fenilo, benzo[1,3]dioxolilo, o naftilo, opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con halógeno,  $-S(O)_nR^{14}$ , CN, o alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes, como se define a continuación en  $R^{10}$ ;

$R^1$  es alquilo  $C_1-C_6$ ;

$R^2$  es H;

$R^3$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  son H;

$R^4$  es halógeno o  $-NR^{12}R^{13}$ ; o

$R^4$  es piperazinilo, fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo o [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, opcionalmente sustituidos de 1 a 4 veces con sustituyentes, como se define a continuación, en  $R^9$ .

$R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente H;

$R^9$  se selecciona independientemente en cada caso de un sustituyente del grupo conformado por  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $-S(O)_nR^{14}$ ,  $-C(O)R^{15}$  y alquilo  $C_1-C_6$ , opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con sustituyentes, como se define a continuación, en  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  es halógeno.

$R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno H; o

$R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno independientemente heterociclos monocíclicos de 5

ó 6 miembros,

$R^{14}$  es alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{15}$  es  $-NR^{12}R^{13}$ ;

$n$  es 2;

con la siguiente condición, que cuando  $R^1$  es  $n$ -propilo,  $X$  no puede ser fenilo o 3-(trifluorometil)fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $X$  es fenilo opcionalmente sustituido y  $R^4$  es arilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $X$  es arilo bicíclico opcionalmente sustituido y  $R^4$  es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $X$  es arilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido y  $R^4$  es  $-NR^{12}R^{13}$ , o halógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

$X$  es fenilo, opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como se define en  $R^9$ ;

$R^1$  es metilo, etilo, o isopropilo;

$R^2$  es H;

$R^3$  es H;

$R^5$  es H;

$R^6$  es H;

$R^7$  es H; y

$R^8$  es H.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde  $R^4$  es halógeno o  $-NR^{12}R^{13}$ .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde  $R^4$  es piperazinilo, fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo o [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con sustituyentes como se define en  $R^9$ .

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es benzo[1,3]dioxolilo, o naftilo.

$R^1$  es metilo, etilo, o isopropilo;

$R^2$  es H;

$R^3$  es H;

$R^5$  es H;

$R^6$  es H;

$R^7$  es H; y

$R^8$  es H.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde  $R^4$  es piperazinilo, fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2*H*)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo o [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces con radicales como se define en  $R^9$ .

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

X es fenilo, naftilo, o benzo[*d*][1,3]dioxolilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente del grupo conformado por fluoro, cloro, bromo, metoxi, ciano, y metanosulfonilo.

$R^1$  es metilo, etilo, o isopropilo;

$R^2$  es H;

$R^3$  es H;

$R^4$  es piperazinilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ilo, 4-(metanosulfonil)fenilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 2-oxopiridin-1(2*H*)-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo, o [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo;

$R^5$  es H;

$R^6$  es H;

$R^7$  es H; y

$R^8$  es H.

11. Una composición farmacéutica que contiene una sustancia portadora farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.