

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
MARGARITA CASTELLANOS
info@castellanosyco.co

ASUNTO

Radicación	11 – 3062
Trámite	011
Evento	378
Actuación	519
Oficio	11 – 20673
Folios	8

Patente de Invención ☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional	
Vía PCT (Fase Nacional) ☒	Capítulo I ☒ Capítulo II

No. Solicitud Internacional: PCT/GB2009001774
Fecha de Presentación Internacional: Julio 17 de 2009

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 199 a 412	Enero 13 de 2011
Reivindicaciones	Folios 413 a 423	Enero 13 de 2011
Prioridad:	GB 0813254,0	Julio 18 de 2008
	GB 0905231,7	Marzo 26 de 2009

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.

3. Objeto de la invención

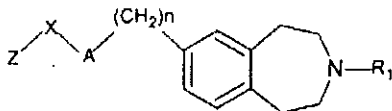
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Título de la solicitud: "Derivados de Benzazepina y su uso como antagonistas de Histamina H₃"

El problema planteado en esta solicitud consiste la obtención de compuestos alternativos con actividad antagonista del receptor de Histamina H₃, para el tratamiento de enfermedades del SNC y para el tratamiento de la obesidad

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de compuestos derivados de Benzazepina con actividad antagonista del receptor de Histamina H₃, para el tratamiento de enfermedades del SNC y para el tratamiento de la

obesidad



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/55; A61P25/18; C07D223/16; C07D401/06; C07D401/12.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 d 486, literal d)

El objeto de las reivindicaciones 27 a 30 no es patentable, de acuerdo con el artículo citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 26 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14.

6. De la Solicitud de la Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque, a pesar de utilizar expresiones limitativas a partir de una generalidad para definir los diferentes sustituyente tales como "alquilo C₁₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "haloalquilo C₁₋₆", "heterociclo", entre otras, estas expresiones no especifican los sustituyentes puntuales (alquilo C₁₋₆ puede ser metil, etil, propil, isopropil, tercbutil; cicloalquil C₃₋₈ puede ser ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil; heterociclo puede ser furano, tiofeno, piridina, imidazol, quinolina, indol, entre otros) y por lo tanto al reemplazarlas en la formula general, se genera una cantidad amplia de compuestos que difiultan fijar el alcance certero de lo que se desea proteger en esta solicitud. Se solicita realizar dcha limitación a sustituyentes aun mas específicos. Se sugiere realizar una restricción razonable, de manera preferible, lo descrito en el capitulo descriptivo de esta solicitud y que se muestra en la siguiente tabla:

Sustituyente	Soportado en la descripción
R ¹	
n	0, 1, 2
A	
X	ausente, -CH ₂ -, -CH ₂ CH ₂ -
Z	

Para el método de síntesis de la reivindicación 34 se solicita enunciar las características básicas de la reacción (reactivos y condiciones de la misma).

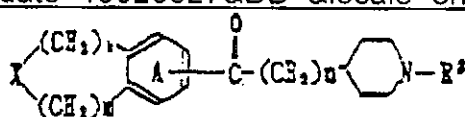
7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de solicitud de prioridad: Julio 18 de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipen el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0487071	Condensed heterocyclic compounds, their production and use	Mayo 27 de 1992
D2	WO2005087746	Benzazepine derivatives for the treatment of neurological and psychiatric disorders	Septiembre 22 de 2005
D3	WO2006018260	Tetrahydrobenzazepines as antagonist and/or reverse agonist of the Histamine H3 receptor	Febrero 26 de 2006
D4	WO2005123723	3 - cicloalkylbenzazepines as histamine H3 antagonist	Diciembre 29 de 2005
D5	WO2005058837	Benzazepines derivatives as Histamine H3 antagonist	Junio 30 de 2005

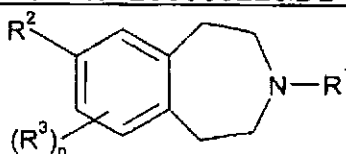
D1: Divulga compuestos heterocíclicos con actividad anticolinérgica, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y demencia senil.

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=0487071A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=19920527&DB=&locale=en> EP



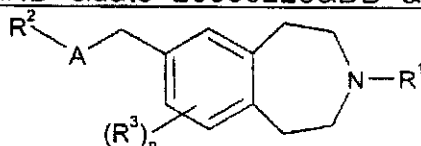
D2: Divulga compuestos derivados de benzazepina inhibidores del receptor de Histamina H3 para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005087746A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20050922&DB=&locale=en> EP



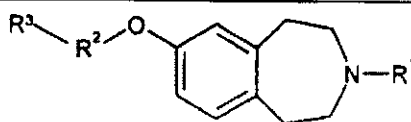
D3: Divulga compuestos derivados de terahidrobenzazepinas inhibidores del receptor de Histamina H3 para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006018260A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060223&DB=&locale=en> EP



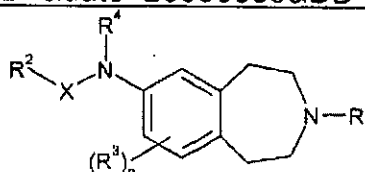
D4: Divulga compuestos derivados de 3 - cicloalquilbenzazepinas inhibidores del receptor de Histamina H3 para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005123723A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20051229&DB=&locale=en> EP



D5: Divulga compuestos derivados de benzazepina inhibidores del receptor de Histamina H3 para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005058837A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20050630&DB=&locale=en> EP

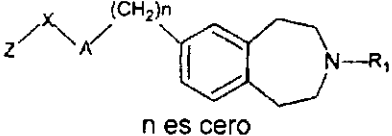
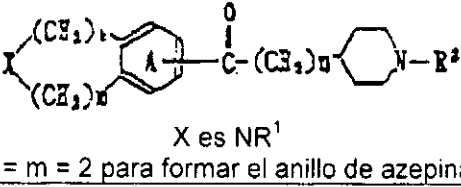


8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D 486)

La reivindicación 1 divulga un compuesto de la Fórmula I en donde... (Folio 413 a 415, líneas 1 a 14)

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

Solicitud	D1
Compuesto de la Formula I  n es cero	Compuesto de la Formula I  X es NR ¹ k = m = 2 para formar el anillo de azepina
R ¹ es cicloalquilo de 3 a 8 carbonos, alquilo de 1 a 6 carbonos, alquilen cicloalquilo.	R ¹ es un hidrocarburo ciclico o aciclico, saturado o insaturado
A es C=O	
X es alquilen de 1 a 4 carbonos	 Donde n oscila entre 1 y 6
Z es heterociclo sustituido por Y-cicloalquilo C ₃₋₈ , o Y-arilo; donde Y es un enlace o alquilen de 1 a 8 carbonos	 Donde R ² es hidrocarburo ciclico o aciclico sustituido por arilo (fenil, naftil)

Las características técnicas esenciales de los compuestos de la reivindicación 1, han sido divulgadas previamente en D1 (D1: Página 2, líneas 16 a 58), donde se muestran compuestos derivados de heterociclos benzofusionados para el tratamiento de enfermedades del SNC tales como el Alzheimer y la demencia senil, con las características técnicas descritas en la tabla anterior.

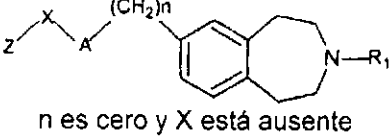
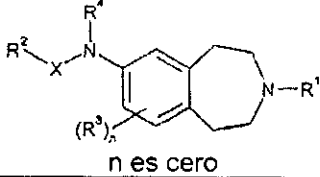
De manera explícita, en D1 se divulga el compuesto 3-metil-7[1-oxo-3 [1-(fenilmetil) piperidin-4-il] propil] 2, 3, 4, 5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, el cual cumple con las características técnicas esenciales descritas para de los compuestos de esta solicitud (D1: Página 74, ejemplo 23, líneas 35 a 45)

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1, carece de Novedad.

Las reivindicaciones 2, 6, 9, 13, 14, 16, 18, 26 y 27, dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características nuevas adicionales para los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Novedad.

La reivindicación 1 divulga un compuesto de la Fórmula I en donde... (Folio 413 a 415, líneas 1 a 14)

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

Solicitud	D5
Compuesto de la Formula I  n es cero y X está ausente	Compuesto de la Formula I  n es cero
R ¹ es cicloalquilo de 3 a 8 carbonos opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 carbonos	R ¹ es un cicloalquilo de 3 a 7 carbonos opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 3 carbonos

A es CONR ² , donde R ² es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o cicloalquilo de 3 a 8 carbonos.	 Donde X es CO y R ⁴ es H, alquilo de 1 a 6 carbonos o cicloalquilo de 3 a 8 carbonos.
Z es cicloalquilo de 3 a 8 carbonos, arilo, heteroarilo, heterociclo opcionalmente sustituidos por Y-arilo, Y-heteroarilo, Y-cicloalquilo de 3 a 8 carbonos, Y-heterociclo. Y es un enlace, alquilen de 1 a 6 carbonos, CO.	R ² es cicloalquilo de 3 a 8 carbonos, arilo, heteroarilo, heterociclo opcionalmente sustituidos por Y-arilo, Y-heteroarilo, Y-cicloalquilo de 3 a 8 carbonos, Y-heterociclo. Y es un enlace, alquilen de 1 a 6 carbonos, CO.

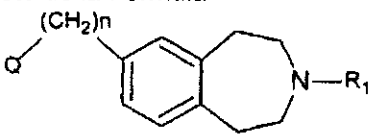
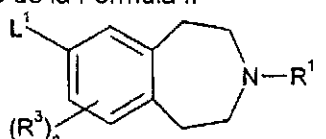
Las características técnicas esenciales de los compuestos de la reivindicación 1, han sido divulgadas previamente en D5 (D5: Página 2, líneas 4 a 21), donde se muestran compuestos derivados de benzazepina con actividad antagonista del receptor de Histamina H3 con utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades mediadas por dicho receptor, con las características técnicas descritas en la tabla anterior.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D5, carece de Novedad.

Las reivindicaciones 2, 6 a 9, 15 a 20 y 25 dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características nuevas adicionales para los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Novedad.

La reivindicación 32 divulga un compuesto intermediario de la fórmula (ver tabla) en donde... (Folio 422, líneas 12 a 16)

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

Solicitud	D2
Compuesto de la Formula  n es cero	Compuesto de la Formula II  n es cero
R ¹ es cicloalquilo de 3 a 8 carbonos opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 carbonos	R ¹ es un cicloalquilo de 3 a 7 carbonos opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 3 carbonos
Q es Br	L ¹ es Br

Las características técnicas esenciales del compuesto de la reivindicación 32, han sido divulgadas previamente en D2 (D2: Página 8, líneas 15 a 19), donde se muestra un compuesto intermediario donde una benzazepina alquil o cicloalquil sustituida que va reaccionar con otro aducto, posee un atomo de halógeno, en este caso Br, como grupo saliente..

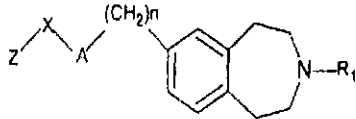
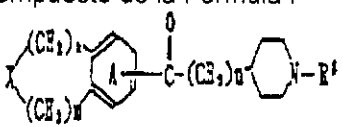
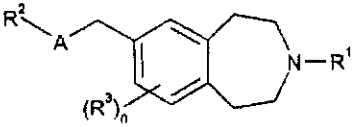
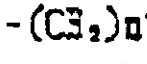
En consecuencia, la reivindicación 32, de acuerdo a lo divulgado en D2, carece de Novedad.

Las reivindicación 33 dependiente de la reivindicación 32, no divulga características nuevas adicionales para el compuesto intermediario de la reivindicación 32. Por lo tanto, esta reivindicación también carece de Novedad.

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

La reivindicación 1 divulga un compuesto de la Fórmula I en donde... (Folio 413 a 415, líneas 1 a 14)

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

Solicitud	D1	D3
Compuesto de la Formula I 	Compuesto de la Formula I  X es NR ¹ y k = m = 2 para formar el anillo de azepina	Compuesto de la Formula I  n es cero
R ¹ es cicloalquilo de 3 a 8 carbonos, alquilo de 1 a 6 carbonos.	R ¹ es un hidrocarburo cíclico o acíclico, saturado o insaturado	R ¹ es alquilo de 1 a 6 carbonos o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos
(CH ₂) _n / Donde n es 1 para formar metilen	No se menciona	Grupo metilen entre la benzazepina y A
A es C=O		A es un enlace, S, O ó NR ⁷ con R ⁷ H, alquilo o arilo
X es alquilen de 1 a 4 carbonos	 Donde n oscila entre 1 y 6	No se menciona
Z es aril o heteroaril sustituidos por Y-arilo o Y-heteroarilo, donde Y es un enlace, alquilen de 1 a 4 carbonos, CO, CO alquilen de 2 a 6 carbonos, O, SO ₂ , HNCO alquilen de 2 a 6 carbonos	Anillo de pirrolidina sustituido	R ² es aril-Y-aril, aril-Y-heteroaril, aril-Y-heteroaril o heteroaril-Y-heteroaril, donde Y es un enlace, alquilen de 1 a 4 carbonos, CO, CO alquilen de 2 a 6 carbonos, O, SO ₂ , HNCO alquilen de 2 a 6 carbonos

D1 y D3 se consideran como los estados de la técnica más cercanos a los compuestos de la reivindicación 1, porque se divulgan compuestos derivados de benzazepina con actividad sobre SNC para el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer. (D1: Página 2, líneas 16 a 58; D3: Página 2, líneas 10 a 26)

La diferencia entre la invención y D3 es que en la invención el sustituyente A es un grupo carbonilo C=O, mientras que para D3, el sustituyente A es un enlace, S, O ó NR⁷.

Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o ventajoso a los compuestos de esta invención con respecto a lo divulgado en D3, debido a que tanto los compuestos de esta invención como los divulgados en D3 poseen actividad sobre receptor de Histamina H3 y no se determina si la diferencia entre un carbonilo y un átomo electronegativo con 2 pares electrónicos libres (S y O) sean determinantes para que la actividad y las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos sean diferentes.

El Problema Técnico Objetivo que se pretende resolver es el siguiente: ¿Cómo modificar los compuestos divulgados en el Estado de la Técnica D3 para obtener compuestos alternativos derivados de benzazepina con actividad antagonista del receptor de Histamina H3 y que sean útiles para el tratamiento de enfermedades de SNC?

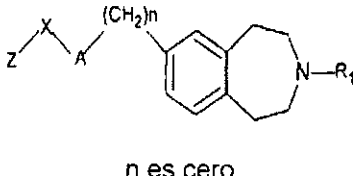
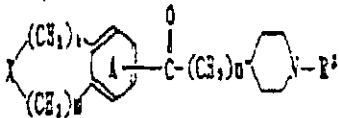
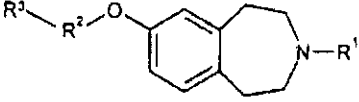
D1 divulga compuestos derivados de benzazepina donde existe un grupo carbonilo unido a un grupo alquilen, los unen el anillo de benzazepina y un heterociclo (D1: Página 2, líneas 20 a 26).

Por lo tanto, una persona versada en la materia, conocedora de los conceptos divulgados en D1 y D3, puede sin un mayor esfuerzo cambiar el sustituyente A de los compuestos de D3 por el grupo carbonilo – alquilen sugerido en D1, para que de esta manera se logre obtener los compuestos de esta invención, de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1 y D3, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones 2 a 35, dependientes de la reivindicación 1, no aportan características inventivas adicionales a los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Nivel Inventivo.

La reivindicación 1 divulga un compuesto de la Fórmula I en donde... (Folio 413 a 415, líneas 1 a 14)

Comparación de las características técnicas esenciales , con las del Estado de la Técnica:		
Solicitud	D1	D4
Compuesto de la Formula I  n es cero	Compuesto de la Formula I  X es NR ¹ y k = m = 2 para formar el anillo de azepina	Compuesto de la Formula I 
R ¹ es cicloalquilo de 3 a 8 carbonos	R ¹ es un hidrocarburo cíclico o acíclico, saturado o insaturado	R ¹ es ciclobutil o ciclopentil
A es C=O		O entre el anillo de benzazepina y R ²
X esta ausente	-(C ₃) _n Donde n es cero	No se menciona
Z es heteroaril sustituidos por Y-heterociclo, donde Y es un enlace. El heterociclo es opcionalmente sustituido por un grupo oxo, alquilo o halógeno	Anillo de pirrolidina sustituido	El grupo sustituyente R2 – R3, donde R ² es un heteroarilo (piridina, pirazina) y R3 es otro heterociclo (pirrol, oxazolina, oxadiazol) sustituidos por oxo, halógeno o alquilo.

D1 y D4 se consideran como los estados de la técnica más cercanos a los compuestos de la reivindicación 1, porque se divulgan compuestos derivados de benzazepina con actividad sobre SNC para el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer. (D1: Página 2, líneas 16 a 58; D4: Página 3, líneas 30 a 36; página 21, líneas 9 a 14, Ejemplo 1; página 22, líneas 20 a 22, ejemplo 2; página 23, línea 1, ejemplo 3, líneas 13 a 16, ejemplo 4, líneas 28 a 31, ejemplo 5; página 24, líneas 20 a 23, ejemplo 7 y página 25, línea 1, ejemplo 8)

La diferencia entre la invención y D4 es que en la invención el sustituyente A es un grupo carbonilo C=O, mientras que para D4, se encuentra un átomo de oxígeno entre el anillo de benzazepina y el sistema de heterociclos R² – R³.

Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o ventajoso a los compuestos de esta invención con respecto a lo divulgado en D4, debido a que tanto los compuestos de esta invención como los divulgados en D4 poseen actividad sobre receptor de Histamina H3 y no se determina si la diferencia entre un carbonilo y un átomo de oxígeno sean determinantes para que la actividad y las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos sean diferentes.

El Problema Técnico Objetivo que se pretende resolver es el siguiente: ¿Cómo modificar los compuestos divulgados en el Estado de la Técnica D4 para obtener compuestos alternativos derivados de benzazepina con actividad antagonista del receptor de Histamina H3 y que sean útiles para el tratamiento de enfermedades de SNC?

D1 divulga compuestos derivados de benzazepina donde existe un grupo carbonilo entre el anillo de benzazepina y un heterociclo (D1: Página 2, líneas 20 a 26).

Por lo tanto, una persona versada en la materia, conocedora de los conceptos divulgados en D1 y D4, puede sin un mayor esfuerzo cambiar el oxígeno de los compuestos de D4 por el grupo carbonilo sugerido en D1, para que de esta manera se logre obtener los compuestos de esta invención, de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1 y D4, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones 2 a 35, dependientes de la reivindicación 1, no aportan características inventivas adicionales a los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Nivel Inventivo.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0487071	1, 2, 6, 9, 13, 14, 16, 18, 26 y 27	Novedad
D1	EP0487071	1 a 35	Nivel Inventivo
D2	WO2005087746	32 y 33	Novedad
D3	WO2006018260	1 a 35	Nivel Inventivo
D4	WO2005123723	1 a 35	Nivel Inventivo
D5	WO2005058837	1, 2, 6 a 9, 15 a 20 y 25	Novedad

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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento decide presentar una modificación al capítulo reivindicatorio que comprenda más de diez (10) reivindicaciones, deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

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.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
 Director de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

13 NOV. 2012

Elaborado por: Alexander Ramírez Reyes
 Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso

