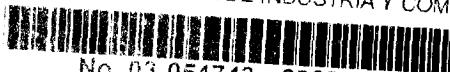


313
313

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03 054743- -00005-0000

Dep. 2020 NUECREACIONE
Lva: 379 FASENACIONALI
Folios: 23

As. 91.206

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 03 054 743 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 1614 del 8 de febrero de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 358 notificado por fijación en lista de fecha 8 de febrero de 2008.

En atención a la objeciones del señor examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 – 27 reivindicaciones, las cuales no adicionan materia nueva ni extienden el alcance de la solicitud como se presentó originalmente, y reemplazan completamente el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente. En dicho nuevo capítulo reivindicatorio se han eliminado las reivindicaciones 19 y 20, acatando lo solicitado por el señor examinador frente a su referencia al uso y a un método de tratamiento respectivamente.

En primer lugar, el señor examinador señala que el título de la solicitud debe ser modificado puesto que no puede ser dirigido al uso terapéutico o farmacológico de los compuestos reivindicados. Por tal razón, el solicitante se permite presentar el nuevo título "1, 5 BENZOTIAZEPINAS, PROCESOS

PARA SU MANUFACTURA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN”.

Seguidamente, el señor examinador sugiere que la definición del grupo IA y los sustituyentes R11, R15, R19, R20, R23, R27 y R28, entre otros, es muy amplia. En este respecto el solicitante se permite argumentar que la definición de los grupos y sustituyentes está enteramente especificada en el capítulo reivindicatorio. Así mismo, en la descripción de la solicitud se pueden encontrar varios ejemplos en sustento de dichos términos.

Así mismo, acatando lo solicitado por el señor examinador, la expresión “profármaco” se ha eliminado de todas y cada una de las reivindicaciones y se ha adicionado la expresión “éster hidrolizable in vivo o amida del mismo”, la cual especifica de manera precisa la materia reivindicada tal como se solicitó.

Por otro lado, el término “solvato” objetado por el señor examinador es un término bien definido y conocido por el técnico versado en la materia para hacer referencia a sales, ésteres y amidas utilizadas en reivindicaciones dirigidas a productos farmacéuticos. Por lo anterior, el solicitante considera que no es necesario hacer esta aclaración y que la objeción del señor examinador no es procedente.

El señor examinador procede a objetar la unidad de invención de la reivindicación 29, frente a lo cual el solicitante se permite aclarar lo siguiente: las fórmulas VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa y XIIIb son fórmulas más complejas y elaboradas que caen bajo la fórmula general I de la reivindicación 1, por lo cual están dirigidas al mismo concepto inventivo. Lo anterior se puede observar en la reivindicación 16, a la cual la reivindicación 29 hace referencia. La reivindicación 16 está dividida en 9 procesos que llevan a fórmulas que son subfórmulas específicas de la fórmula I de la reivindicación I. Por lo tanto, el proceso 4 de la reivindicación 16 está relacionado con definiciones específicas de R11 y termina en fórmulas VIIIa y VIIIb respectivamente, donde R22 en la fórmula I es un grupo de fórmula IB y R15

es carboxi. Las fórmulas XIIIa y XIIIb son subfórmulas de formula I donde R4 y R5 se seleccionan independientemente de C1-4 alquiltio sustituido opcionalmente en el carbono por uno o más R16. Por lo tanto, el solicitante considera que la objeción frente a la unidad de invención citada por el señor examinador no es procedente.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base del nuevo capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de claridad y unidad de invención, así como los de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, mayo 7 de 2008

MEV/JCN

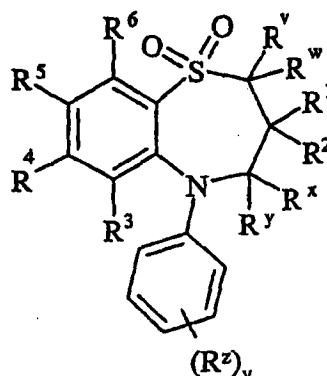
anexos

4P
316
346

Reivindicaciones

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la formula (I)



(I)

en donde:

R^v y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

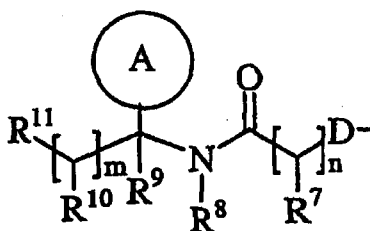
R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo, o uno de R^x y R^y es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y el otro es hidroxilo o C_{1-8} alcoxi;

R^z se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, ureido, $N'-(C_{1-6}$ alquil)ureido, $N-(C_{1-6}$ alquil)ureido, $N',N'-(C_{1-6}$ alquil)₂ureido, $N'-(C_{1-6}$ alquil)- $N-(C_{1-6}$ alquil)ureido, $N',N'-(C_{1-6}$ alquil)₂- $N-(C_{1-6}$ alquil)ureido, $N'-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo y $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂sulfamoilo;

v es 0-5;

uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (IA):

317
317



(IA)

R^3 y R^6 y los demás de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, N -(C_{1-4} alquil)amino, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ amino, C_{1-4} alcanoilamino, N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-4} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-4} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-4} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ sulfamoilo; en donde R^3 y R^6 y los demás de R^4 y R^5 pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{16} ;

D es -O-, -N(R^a)-, -S(O) $_b$ - o -CH(R^3)-; en donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y b es 0-2;

Anillo A es arilo o heteroarilo; en donde Anillo A se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ;

R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^7 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{18} ;

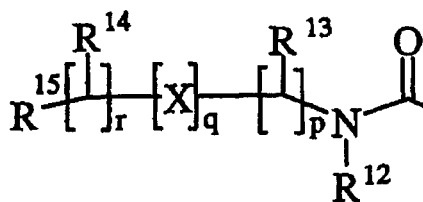
R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^9 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{10} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde R^{10} se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{19} ;

R^{11} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, tetrazolilo, -P(O)(OR ^{c})(OR ^{d}), -P(O)(OH)(OR ^{c}), -P(O)(OH)(OR ^{d}) o P-(O)(OR ^{c})(R ^{d}) en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo; o R^{11} es un grupo de fórmula **(IB)**:

318
318



(IB)

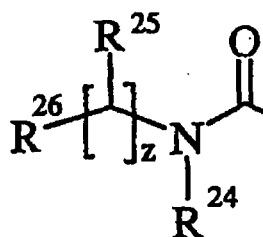
en donde:

X es $-\text{N}(\text{R}^q)-$, $-\text{N}(\text{R}^q)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, y $-\text{S}(\text{O})_a-$; en donde a es 0-2 y R^q es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{12} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo, heterociclilo o R^{23} ; en donde dicho C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo puede sustituirse opcionalmente en forma independiente por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ;

R^{15} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, tetrazolilo, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)(\text{OR}^f)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^e)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^e)$, o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)(\text{R}^f)$ en donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo; o R^{15} es un grupo de fórmula (IC):



(IC)

en donde:

R^{24} se selecciona de hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^{25} se selecciona de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo, heterociclilo o R^{27} ; en donde dicho C_{1-4} alquilo, carbociclilo o heterociclilo puede sustituirse opcionalmente en forma independiente por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{28} ;

R^{26} se selecciona de carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, tetrazolilo, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{OR}^h)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^g)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^g)$ o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{R}^h)$ en donde R^g y R^h se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo;

319
319

p es 1-3; en donde los valores de R^{13} pueden ser los mismos o diferentes;

q es 0-1;

r es 0-3; en donde los valores de R^{14} pueden ser los mismos o diferentes;

m es 0-2; en donde los valores de R^{10} pueden ser los mismos o diferentes;

n es 1-3; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes;

z es 0-3; en donde los valores de R^{25} pueden ser los mismos o diferentes;

R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, $N-(C_{1-4}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2amino$, $C_{1-4}alcanoilamino$, $N-(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, $N,N'-(C_{1-4}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquil)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-4}alquil)_2sulfamoilo$; en donde R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden sustituirse opcionalmente en forma independiente en carbono por uno o más R^{21} ;

R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, $N-(C_{1-4}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2amino$, $C_{1-4}alcanoilamino$, $N-(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-4}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-4}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-4}alquil)_2sulfamoilo$, carbociclilo, heterociclilo, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo; en donde R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} y R^{28} pueden sustituirse opcionalmente en forma independiente en carbono por uno o más R^{22} ;

8
320
320

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxycarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfinilo, mesilo, *N*-metilsulfamoilo y *N,N*-dimetilsulfamoilo;

o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo,

donde el heteroarilo es un anillo mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos de los cuales al menos un átomo se escoge del nitrógeno, azufre u oxígeno que pueden ser, al menos que se especifique lo contrario, unidos a carbono o nitrógeno;

donde el arilo es un anillo mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene 3-12 átomos; donde el heterociclil es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos de los cuales al menos un átomo se escoge del nitrógeno, azufre u oxígeno que pueden ser, al menos que se especifique lo contrario, unidos a carbono o nitrógeno; y

donde un "carbociclilo" es anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con reivindicación 1 en donde R^v y R^w son ambos hidrógeno o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de etilo, propilo o butilo o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

9
321
321

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R^x y R^y son ambos hidrógeno o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^z se selecciona de halo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxicarbonilamino o $N'-(C_{1-6}$ alquil)ureido o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde v es 0 ó 1 o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R^3 es hidrógeno o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el R^4 o R^5 que no es el grupo de fórmula (IA) se selecciona de hidrógeno, halo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2; en donde ese R^4 o R^5 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{16} ; en donde R^{16} se selecciona independientemente de hidroxi, carboxi, y $N,N-(C_{1-4}$ alquil)₂amino o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde R^5 es un grupo de fórmula (IA) (como se

322
322

describe en reivindicación 1) y R^4 es metiltio o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

10. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde R^6 es hidrógeno o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

11. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde en el grupo de fórmula (IA):

D es -O- o -S-;

Anillo A es fenilo, tienilo o indolilo; en donde Anillo A se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, metoxi o trifluorometil;

R^7 es hidrógeno, metilo o fenilo;

R^8 es hidrógeno o metilo;

R^9 es hidrógeno o metilo;

R^{10} es hidrógeno;

m es 0-2 en donde los valores de R^{10} pueden ser los mismos o diferentes; y

R^{11} es carboxi, -P(O)(OH)(OEt) o un grupo de fórmula (IB) (como se describe en reivindicación 1); o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

12. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde en el grupo de fórmula (IB):

R^{12} es hidrógeno o metilo;

R^{13} es hidrógeno, metilo, etilo, butilo o fenilo o R^{23} ; en donde R^{13} se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; R^{20} es hidroxilo, metiltio, metoxi, amino, imidazolilo o mercapto; en donde

323

323

R^{20} puede sustituirse opcionalmente en forma independiente en carbono por uno o más hidroxilo; R^{23} es carboxi;

X es $-NH-$ o $-NHC(O)-$;

R^{14} se selecciona de hidrógeno, metilo o fenilo; en donde dicho metilo o fenilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo;

R^{15} es carboxi, sulfo, fosfona, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ en donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de metilo o etilo o R^{15} es un grupo de fórmula (IC) (como se describe en Reivindicación 1);

p es 1-3 en donde los valores de R^{13} pueden ser los mismos o diferentes;

q es 0-1; y

r es 0-3 en donde los valores de R^{14} pueden ser los mismos o diferentes;

o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

13. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde en el grupo de fórmula (IC):

R^{24} es hidrógeno;

R^{25} es hidrógeno;

R^{26} es carboxi; y

z es 1;

o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

14. Un compuesto de la fórmula (I) (como se describe en reivindicación 1) en donde:

R^v y R^w son ambos hidrógeno;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de C_{1-4} alquilo;

R^x y R^y son ambos hidrógeno;

17
#E
324
324

R^z se selecciona de halo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino o

N -(C_{1-6} alquil)ureido;

v es 0 ó 1;

R^3 y R^6 son hidrógeno;

uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (IA) (como se describe más arriba) y el otro se selecciona de hidrógeno, halo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2; en donde ese R^4 o R^5 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{16} ; en donde R^{16} se selecciona independientemente de hidroxilo, carboxilo y N,N -(C_{1-4} alquil)₂amino;

D es -O- o -S-;

R^7 es hidrógeno, metilo o fenilo;

R^8 es hidrógeno o metilo;

Anillo A es arilo o heteroarilo; en donde Anillo A se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{17} ; en donde R^{17} se selecciona de halo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi; en donde R^{17} puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{21} ; en donde R^{21} se selecciona de halo;

R^9 es hidrógeno o metilo;

R^{10} es hidrógeno;

R^{11} es carboxilo, -P(O)(OH)(OR^c) en donde R^c se selecciona de C_{1-4} alquil o un grupo de fórmula (IB) (como se describe más arriba);

R^{12} es hidrógeno o metilo;

X es -NH- o -NHC(O)-;

R^{13} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, carbociclilo o R^{23} ; en donde R^{13} se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; en donde R^{20} es hidroxilo, C_{1-4} alquilS(O)_a en donde a es 0, C_{1-4} alcoxi, amino, carbociclilo, heterociclilo o mercapto; en donde R^{20} pueden sustituirse opcionalmente en forma independiente en carbono por uno o más R^{22} ; R^{22} se selecciona de hidroxilo; y R^{23} es carboxilo;

14
325
325

R^{14} se selecciona de hidrógeno, C_{1-4} alquilo o carbociclilo; en donde dicho C_{1-4} alquilo o carbociclilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R^{20} ; y R^{20} es hidroxilo;

R^{15} es carboxi, sulfo, fosfono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ o $-P(O)(OR^e)(R^f)$ en donde R^e y R^f se seleccionan independientemente de C_{1-4} alquilo o R^{15} es un grupo de fórmula (IC) (como se describe más arriba);

R^{24} es hidrógeno;

R^{25} es hidrógeno;

R^{26} es carboxi;

p es 1-3; en donde los valores de R^{13} pueden ser los mismos o diferentes;

q es 0-1;

r es 0-3; en donde los valores de R^{14} pueden ser los mismos o diferentes;

m es 0-2; en donde los valores de R^{10} pueden ser los mismos o diferentes;

n es 1-2; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes;

z es 0-1; en donde los valores de R^{25} pueden ser los mismos o diferentes;

o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

15. Un compuesto de la fórmula (I) (como se describe en reivindicación

1) seleccionado de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N -{(R)-1'-fenil-1'-[N -(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N -{(R)- α -[N -(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

#4
326
326

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-carboxipentil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-2-fluorobencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

15
327
328

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(etoxi)(metil)fosforil-metil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(hidroxi)(metil)fosforil]etil}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(metil)(etil)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(metil)(hidroxi)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[(R)-N'-(2-metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; y

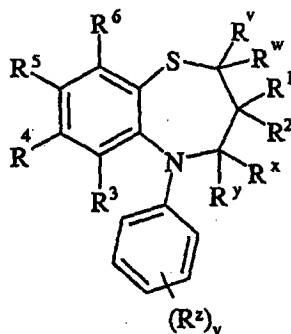
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8-[N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

328
328

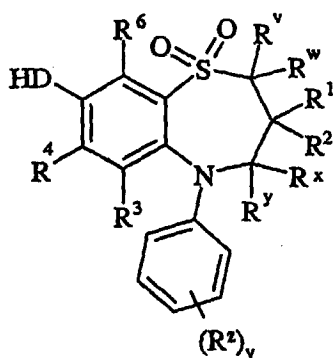
16. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que consta de:-

Proceso 1): oxidar una benzotiazepina de fórmula (II):

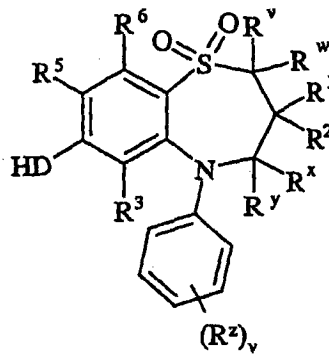


(II)

Proceso 2): para compuestos de fórmula (I) en donde D es -O-, -NR^a o -S-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):

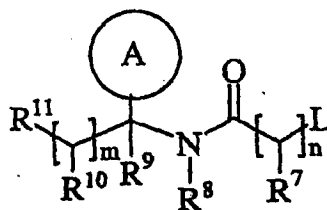


(IIIa)



(IIIb)

con un compuesto de fórmula (IV):

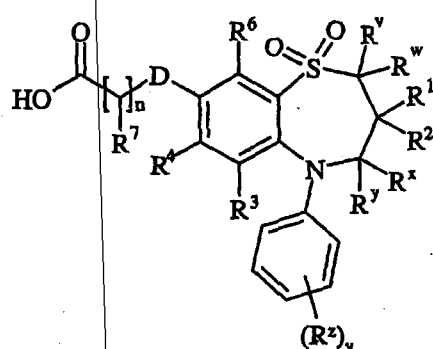


(IV)

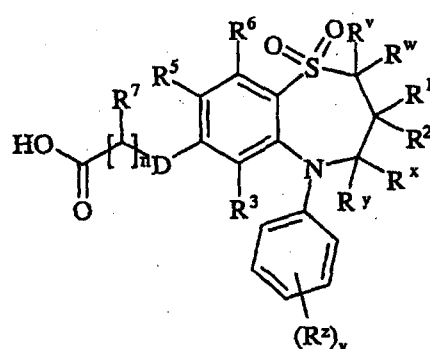
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso 3): hacer reaccionar un ácido de (Va) o (Vb):

329
329

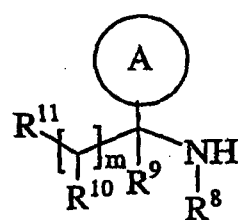


(Va)



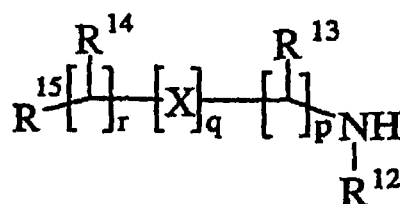
(Vb)

o su derivado activado; con una amina de fórmula (VI):



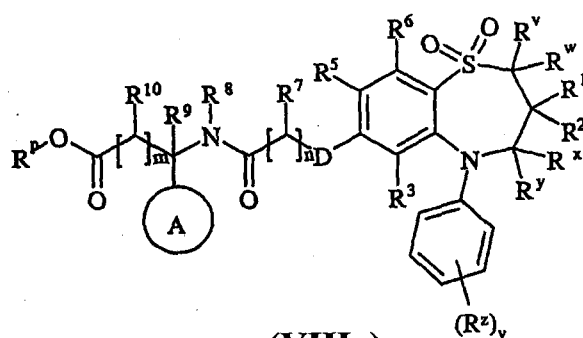
(VI)

Proceso 4): para compuestos de fórmula (I) en donde R^{11} es un grupo de fórmula (IB); hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R^{11} es carboxi con una amina de fórmula (VII);



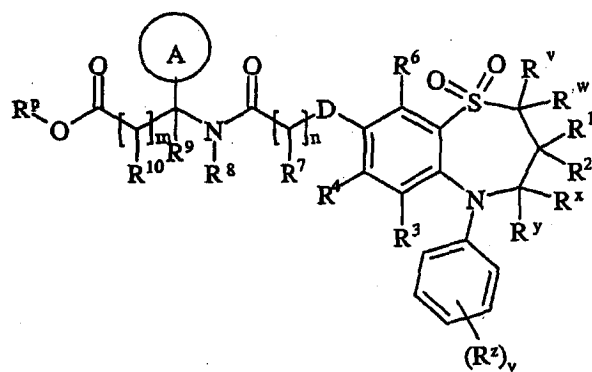
(VII)

Proceso 5): para compuestos de fórmula (I) en donde R^{11} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

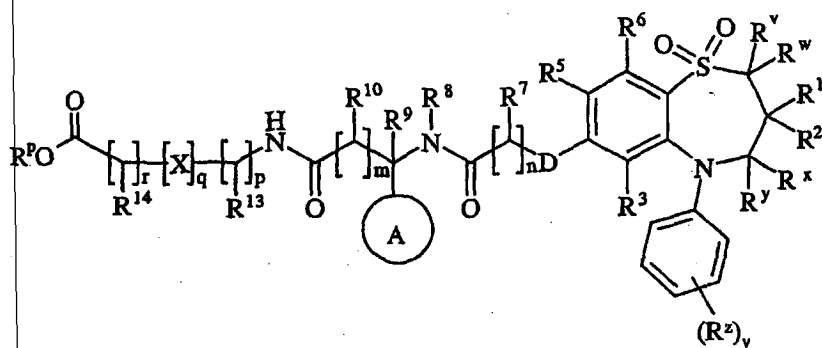
o (VIIIb)



(VIIIb)

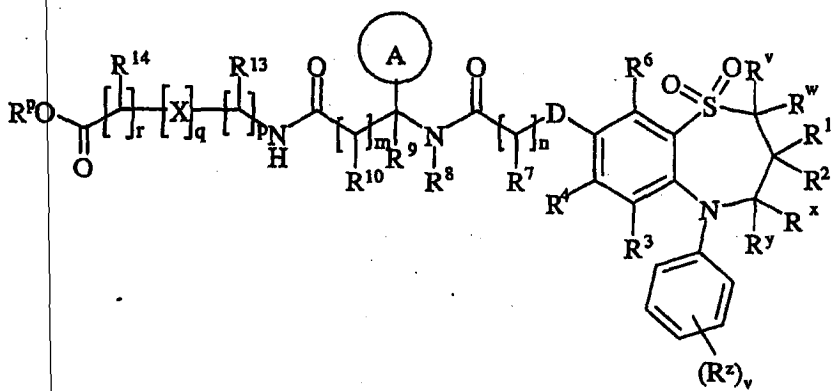
en donde R^p es C_{1-4} alquilo;

Proceso 6): para compuestos de fórmula (I) en donde R^{11} es un grupo de fórmula (IB) y R^{15} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (IXa):



(IXa)

o (IXb)

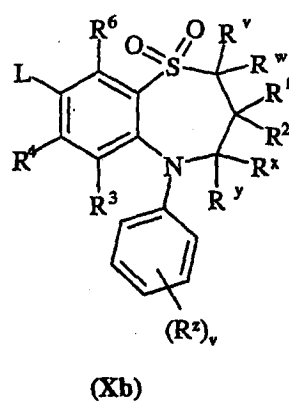
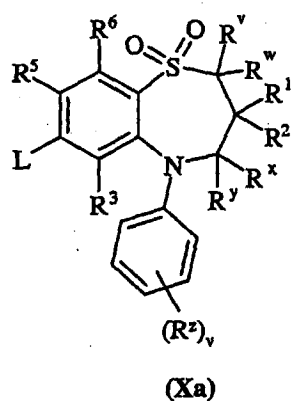


(IXb)

en donde R^p es C_{1-4} alquilo;

~~19~~
331
331

Proceso 7) para compuestos de fórmula (I) en donde uno de R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de C_{1-4} alquiltio sustituido opcionalmente en carbono por uno o más R^{16} ; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Xa) o (Xb):



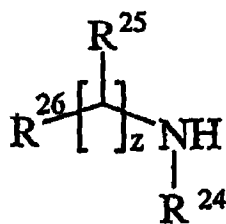
en donde L es un grupo desplazable; con un tiol de fórmula (XI):



(XI)

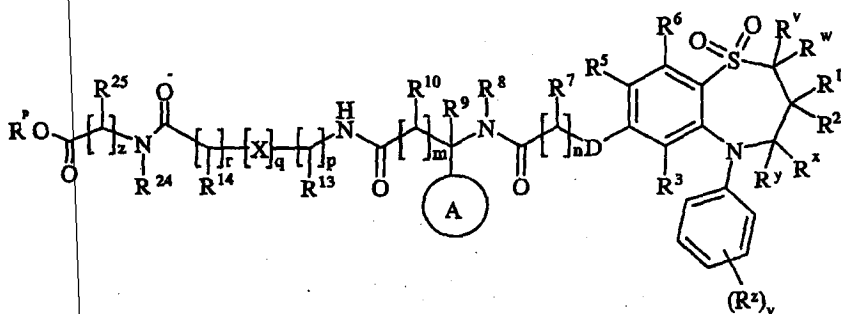
en donde R^y es C_{1-4} alquiltio sustituido opcionalmente en carbono por uno o más R^{16} ;

Proceso 8) para compuestos de fórmula (I) en donde R^{15} es un grupo de fórmula (IC) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) en donde R^p es hidrógeno con un compuesto de fórmula (XII):



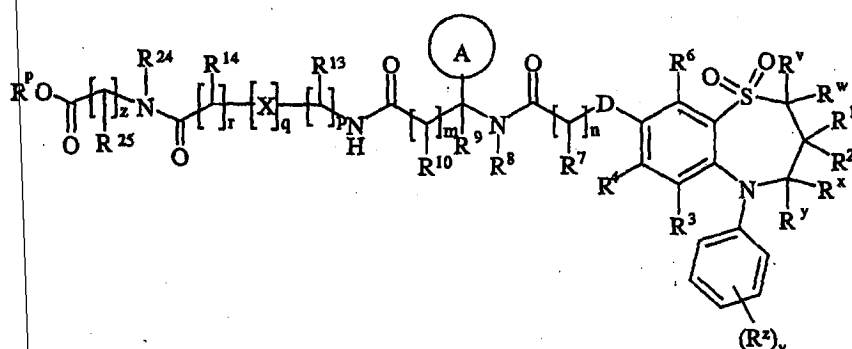
(XII)

Proceso 9): para compuestos de fórmula (I) en donde R^{11} es un grupo de fórmula (IB) y R^{15} es un grupo de fórmula (IC) y R^{26} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (XIIIa):



(XIIIa)

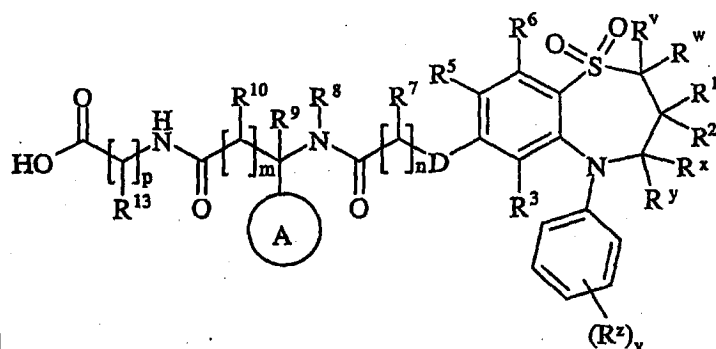
o (XIIIb):



(XIIIb)

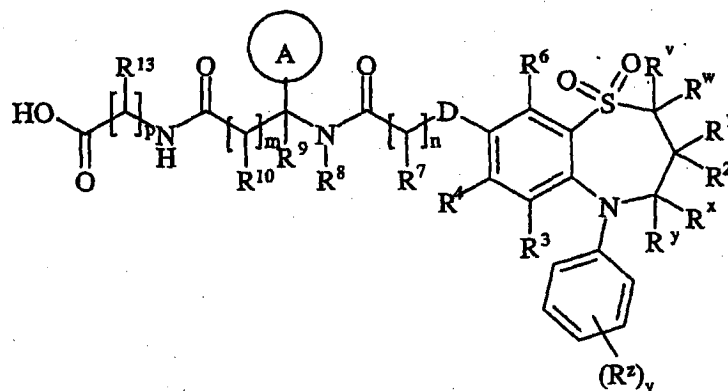
y R^p es C₁₋₄alquilo;

Proceso 10): para compuestos de fórmula (I) en donde X es -N(R^q)C(O)-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIVa):



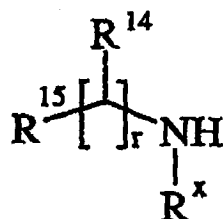
(XIVa)

o (XIVb)



(XIVb)

con un compuesto de fórmula (XV):



7A
333
333

(XV)

y, posteriormente, si es necesario o deseable:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) retirar cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

17. Un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso como un medicamento.

18. Un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de un animal de sangre caliente, como el hombre.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en asociación con un transportador o diluyente de aceptación farmacéutica.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o éster hidrolizable in vivo o amida del mismo, en asociación con un transportador o diluyente de aceptación farmacéutica.

22
334
334

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o éster hidrolizable in vivo o amida del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un ligador de ácido biliar, en asociación con un transportador o diluyente de aceptación farmacéutica.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o éster hidrolizable in vivo o amida del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o éster hidrolizable in vivo o amida del mismo, y un ligador de ácido biliar en asociación con un transportador o diluyente de aceptación farmacéutica.

23. Una composición de acuerdo con reivindicación 22 o reivindicación 24 en donde el inhibidor de HMG Co-A reductasa es atorvastatina, o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

24. Una composición de acuerdo con reivindicación 22 o reivindicación 24 en donde el inhibidor de HMG Co-A reductasa es rosuvastatina, o su sal de aceptación farmacéutica.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o éster hidrolizable in vivo o amida del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un agonista PPAR gamma y/o alfa, o su sal de aceptación farmacéutica, en asociación con un transportador o diluyente de aceptación farmacéutica.

26. Una composición de acuerdo con reivindicación 27 en donde el agonista PPAR gamma y/o alfa es ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil} etoxi)fenil]propanoico o su sal de aceptación farmacéutica.

27. Un compuesto de fórmula (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb), (XIIIa) o (XIIIb) (como se describe en reivindicación 16) o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

73
~~335~~
335

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 03054743
Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/554
Concepto Técnico No. 1361

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/GB01/05554
Fecha de Presentación Internacional 17-12-2001

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: (Folios: 98 a 259).
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 29 (Folios: 260 a 278) como se radicó inicialmente. Modificadas 1 a 27 (Folios: 316 a 335).
- 1.3. Rta del Solicitante: Folios: 313 a 315.
- 1.4. Prioridad: 21/12/2000 y 24/05/2001, SE 0004811-6 y GB 0112592.1.

2. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "1,5-benzotiazepinas, procesos para su manufactura y composiciones farmacéuticas que las contienen" (Ver folios: 313 y 314).

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de benzotiazepinas o sus sales de aceptación farmacéutica, solvatos, solvatos de dichas sales y profármacos. Estas benzotiazepinas poseen actividad inhibidora de transporte de ácido biliar ileal (IBAT) y, por consiguiente, tienen utilidad en el tratamiento de estados patológicos asociados con condiciones hiperlipidémicas y son útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Según la descripción, las condiciones hiperlipidémicas asociadas con concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol de lipoproteína de baja densidad son importantes factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Se encontró que interferir la circulación de ácidos biliares en el lumen de los tractos intestinales reduce el nivel de colesterol.

Terapias previas establecidas para reducir la concentración de colesterol implican, por ejemplo, tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa, preferiblemente

estatinas tales como simvastatina y fluvastatina o tratamiento con ligadores de ácido biliar, tales como resinas.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 15, 17, 18 (folios: 316 a 327, 333): un compuesto de la fórmula I, o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o un éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

Reivindicación 16 (folios: 328 a 333): un proceso para preparar un compuesto de la fórmula I.

Reivindicaciones 19 a 26 (folios: 333 a 335): una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I. Además, puede estar con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, o con un ligador de ácido biliar, o un agonista PPAR gamma y/o alfa.

Reivindicación 27 (folio: 335): un compuesto de fórmula (VIIIa), (VIIIb), (IXa), (IXb), (XIIIa) o (XIIIb) (como se describe en reivindicación 16) o su sal de aceptación farmacéutica, solvato, solvato de dicha sal o éster hidrolizable in vivo o amida del mismo.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores del ácido biliar ilíaco (IBAT).

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en compuestos derivados de 1,5-benzotiazepinas como agentes antihiperlipidémicos.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/554.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas en el título, se observa que es acorde con lo indicado en la descripción.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, folios: 316 a 335, las reivindicaciones cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento por la descripción.

4. Unidad de Invención (artículo 25 D 486)

De acuerdo con las modificaciones realizadas, la (s) reivindicación (es) 1 a 27 (folios: 316 a 335), que se refiere(n) a compuestos de fórmula I, composiciones que los contienen y proceso de obtención, así como sus intermediarios compuestos de fórmula VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa o XIIIb, conforman un único concepto inventivo.

5. Es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La (s) reivindicación (es) modificadas 1 a 27 que se refiere(n) a compuestos de fórmula I, composiciones que los contienen y proceso de obtención, se considera(n) invención(es) porque no se encuentran dentro de lo mencionado en el artículo 15.

6. Excepciones de Patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

Según las modificaciones realizadas, la(s) reivindicación(es): 1 a 27 (folios: 316 a 335), que se refiere(n) a compuestos de fórmula I, composiciones que los contienen y proceso de obtención, es (son) patentable(s) porque no mencionan un método de tratamiento.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

De acuerdo con las modificaciones, la(s) reivindicación (es) 1 a 27 (folios: 316 a 335), que se refiere(n) a composiciones que los contienen y proceso de obtención se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos).

8. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones.

9. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 21-12-2000 y 24-05-2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y no se encontraron anterioridades que afecten la Patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

El señor solicitante modificó el título de la solicitud, de acuerdo al requerimiento realizado por esta Oficina y quedó de la siguiente manera: "1,5-benzotiazepinas, procesos para su manufactura y composiciones farmacéuticas que las contienen" (folios: 313 y 314).

Se modificó el término "profármaco" por "éster hidrolizable in vivo o amida del mismo".

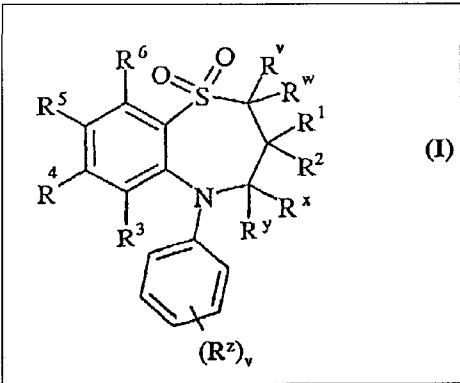
El solicitante modificó la reivindicación relacionada con los compuestos de fórmula: VIIIa, VIIIb, IXa, IXb, XIIIa o XIIIb, especificando estos compuestos se encuentran en la reivindicación 16 que corresponde al proceso de síntesis del compuesto de fórmula I; con esta aclaración se entenderá que dichos compuestos son intermediarios de reacción para la obtención del compuesto de fórmula I.

11. Análisis de Patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

11.1. Novedad (artículo 16 D486)

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 03054743, se refiere a:

Compuestos de fórmula I:



De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención por lo cual el objeto reivindicado es Nuevo.

11.2. Nivel inventivo (artículo 18 D 486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: compuestos 1,5-benzotiazepinas de fórmula I que son agentes antihiperlipidémicos.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos inhibidores del ácido biliar ilíaco (IBAT) no se había resuelto previamente. Por tal motivo se considera que compuestos derivados de 1,5-benzotiazepinas reivindicadas(os) no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Asimismo, no se encontró dentro del estado de la técnica documento alguno que afecte el nivel inventivo y el objeto reivindicado no resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia por lo cual tiene Nivel Inventivo.

11.3. Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

12. **Conclusión:**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 27 (Folios: 316 a 335).

Bogotá, D.C., 21 de mayo de 2008

CONCEPTO TECNICO No. 1361	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202005
---------------------------	---

100003