

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: rubiolaw@cablenet.co
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. - Colombia

152
162
146

Doctora

Alix Carmenza CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-098846-00010-0000

Fecha: 2008-08-12 12:08:35 Dep: 2020 NULCRLACION
Im: 11 PATENTELIYI Lib: 379 PASLNACIONALII
Act: 444 RESPULSARLOQUE Folios: 13

REF: Expediente No.

03-098.846

Patente de Invención: **"DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO 1,4 DIAMINA"**

Titular:

GRUNENTHAL GMBH

DESTINO: 444

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **Apoderado de GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.6309, Concepto Técnico 0998 notificado por fijación en lista de 16 de mayo de 2008 y cuya prórroga fue oportunamente presentada el 31 de julio de 2008, me permito manifestar y anexar:

I.- Manifiesto:

REIVINDICACIONES

El examinador ha formulado objeciones al capítulo reivindicatorio, teniendo en cuenta lo anterior hemos realizado las siguientes modificaciones:

1.1 En lo que respecta a las objeciones del Examinador "*anillo (CH₂)H₅*" formado por los radicales R¹ y R², entendemos que se refiere a un error de tipeo, ya que el término debiera decir "*anillo (CH₂)₅*". Sólo el anillo (CH₂)₅ puede formarse con R1 y R2 mediante incorporación del átomo de nitrógeno, de acuerdo con la Fórmula I de la reivindicación 1 instantánea es un grupo piperidina. Algunos de los compuestos incorporados en esta respuesta llevan un grupo piperidina en esta posición.

1.2 Definición de Radicales, sustentadas en páginas 6-8 de Memoria Descriptiva:

R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈, cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C₁₋₄ saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido

R^8 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} , saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido o bien los grupos R^7 y R^8 forman juntos un anillo y representan $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ o $(CH_2)_{3-6}$.

R^9 se selecciona entre alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido

R^{12} se selecciona entre H; cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces

1.3 Se modifican las reivindicaciones 8 y 9.

1.4 Se eliminan las reivindicaciones 10 y 11.

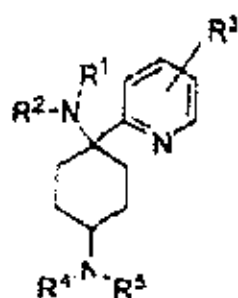
1.5 Se ha corregido el nombre del compuesto del ejemplo 4. Dice: triclorhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero no polar y debe decir "(S)-2-(4-dimetiloamino-4-piridina-2-il ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) metilo propinato trihidrocloruro, diastereomero no polar.

NIVEL INVENTIVO

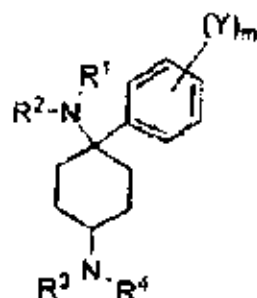
2.1 La presente invención se relaciona con derivados 2-piridilo-ciclohexano-1,4-diamina sustituido.

Era un propósito de la invención brindar medicamentos que actúen en el sistema receptor ORL1-opioide y son, por lo tanto, adecuados como medicamentos, en particular para el tratamiento del dolor. Este propósito se ha logrado mediante la materia instantánea de la Reivindicación 1, es decir, un compuesto 2-piridilo-ciclohexano-1,4-diamina de la Fórmula I de la presente invención.

2.2 El Examinador considera que el objeto de las reivindicaciones 1-7 carecería de nivel inventivo sobre D1 (US 4,447,454).



presenta invención



D1

El documento **D1** se relaciona con 1,4-diamino-1-aryl-ciclohexanos como compuestos analgésicos que poseen un grupo fenilo unido al anillo ciclohexilo. Frente a **D1**, los compuestos de acuerdo a la presente invención poseen un grupo 2-piridilo en esta posición.

No hay indicio en **D1** que los compuestos, según la presente invención, puedan ser también útiles como analgésicos, aparte de que estos compuestos actúan en el sistema receptor opioide ORL1.

La fórmula general, de acuerdo con **D1**, ofrece diferentes opciones para substituciones de diferentes grupos funcionales para la preparación de otros compuestos potencialmente analgésicos. Un entendido en la técnica de la enseñanza de **D1** no tendría incentivo para reemplazar el anillo fenilo de los compuestos de **D1** con un grupo 2-piridilo. De esta forma, un entendido en la técnica no habría arribado al objetivo de la Reivindicación 1 instantánea y, de esta forma, **D1** no hace obvio el objetivo de la Reivindicación 1 instantánea.

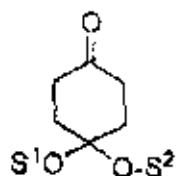
Sin embargo, para enfatizar aún más la eficacia analgésica y efectos inesperados de los compuestos de acuerdo con esta invención, se adjunta un resumen de estructuras y datos biológicos de otros compuestos, en adición a los compuestos 1-6 divulgados originalmente de acuerdo a la fórmula I de la Reivindicación 1 de la presente solicitud. En particular, nótese el excelente valor K_i del compuesto 25 de los ejemplos proporcionados.

2.3 El examinador, además, es de la opinión que el objetivo de las Reivindicaciones 10-11 del proceso carecería de nivel inventivo sobre **D2** (US 5,801,201).

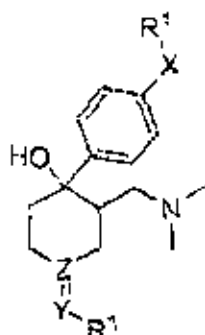
Antes de nada, entendemos que una vez lograda la patentabilidad del objetivo de la Reivindicación 1 de sustancia, la patentabilidad del objetivo de las Reivindicaciones 10 y 11 de proceso debieran reconocerse automáticamente.

No obstante lo anterior hemos reemplazado las reivindicaciones 10 y 11 por las 8 y 9.

Fórmula II de la
presente invención



enseñanza aplicada
en D2



compuesto de acuerdo a D2

160
144

Además, el documento **D2** relaciona con compuestos 1-fenilo-2-dimetilaminometilo-ciclohexano-1-ol como ingredientes farmacéuticos activos e indica también un ciclohexano-1,4-diona monoprotegido como material de partida (ver más arriba).

La síntesis de los compuestos de acuerdo a **D2** involucra cuatro pasos claves (comparar con **D2**, columna 5, línea 60 a columna 7, línea 25), es decir

- a) Una reacción Wittig de un ciclohexano-1,4-dione monoprotegido y un fosforano
- b) Un paso de desprotección para originar el grupo ceto no protegido
- c) Una reacción Mannich de dicha cetona y dimetilamina
- d) Una reacción Grignard para originar el alcohol deseado

La síntesis de los compuestos, de acuerdo a la **presente invención**, involucra una secuencia de reacción totalmente diferente, a saber:

- a) Una reacción Strecker de un ciclohexano-1,4-diona sin proteger, un amino y cianuro secundario.
- b) Una ciclo-adición del aminonitrilo y acetileno correspondiente para formar un grupo piridilo.
- c) Una desprotección del grupo ciclohexanono
- d) Una aminación del correspondiente ciclohexanono aplicando un amino secundario.

El paso a) según la presente invención utiliza un ciclohexano-1,4-dione monoprotegido de acuerdo a la Fórmula II de la presente invención, donde S^1 y S^2 representan grupos de protección, es decir, juntos forman un anillo $(CH_2)_2$.

No se indica en **D2** la forma en que los compuestos de acuerdo a la presente invención se pueden preparar, de acuerdo con los procedimientos de **D2** por el mero hecho que ambas secuencias de reacción aplican un material de partida similar por coincidencia, ya que se involucran secuencias de reacción totalmente diferentes.

Por tanto, un perito en el arte en conocimiento de la enseñanza de **D2** no habría llegado al objetivo de las Reivindicaciones 10 y 11, ahora 8 y 9. De esta forma, **D2** no hace obvio el objetivo de estas reivindicaciones.

Por lo tanto, con el nuevo capítulo de reivindicaciones que se presenta consideramos no solo se define un solo concepto inventivo, sino que las nuevas reivindicaciones son claras y concisas y están enteramente sustentadas por la descripción, haciendo la presente solicitud novedosa y con nivel y unidad inventiva, conforme a lo establecido en el artículo 25, 28 y 30 de la Decisión 486.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 03-98846
Pagina 5 de 5

16T
150

ANEXO:

3.1 Nuevo capítulo reivindicatorio

3.2 Resumen de estructuras y datos biológicos de otros compuestos

De esta manera estamos dando cumplimiento a lo requerido en el correspondiente examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, por lo que solicitamos que de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente para poder continuar con el trámite de la referencia.

Atentamente,

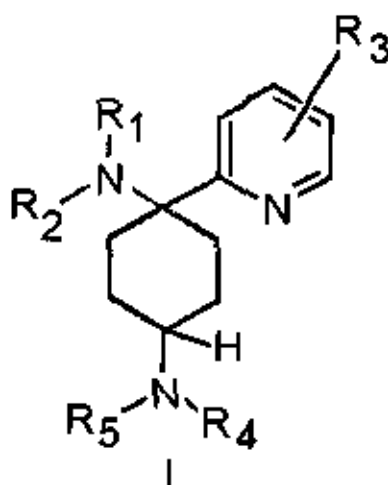


HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura
COD. 4134

03/1249/P000277

Reivindicaciones

1. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina que tengan la fórmula general I,



donde, respecto al alquilo y cicloalquilo, el término sustituido se refiere a la sustitución de al menos un (opcionalmente también varios) radical de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH or OH, reemplazados por OC₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ alquilo (cada uno siendo mono o polisustituido o sin sustituir), en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF₃, metoxi o etoxi;

donde, respecto al arilo y heteroarilo, el término sustituido se refiere a la sustitución del arilo o heteroarilo por R²², OR²², halógeno, CF₃, CN, NO₂, NR²³R²⁴, C₁₋₆ alquilo (saturado), C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₈-cicloalcoxi, C₃₋₈ cicloalquilo o C₂₋₆ alquileno;

en donde R²² es H, C₁₋₆ alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado mediante C₁₋₃ alquilo, saturado o insaturado, o mediante un grupo C₁₋₃ alquileno, donde estos radicales de arilo y heteroarilo pueden no sustituirse ellos mismos con radicales arilo o heteroarilo,

en donde R²² y R²⁴, que son los mismos o diferentes, denotan H, C₁₋₁₀ alquilo, preferiblemente un radical C₁₋₆ alquilo, arilo, heteroarilo o uno arilo o heteroarilo ligado mediante C₁₋₃ alquilo, saturado o insaturado, o mediante un grupo C₁₋₃ alquilo, donde estos radicales arilo y heteroarilo pueden no sustituirse ellos mismos con radicales arilo o heteroarilo.

2. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^9$, donde $X = O$

5 en particular

R^4 es seleccionada entre H o $C(O)R^7$, preferiblemente con R^7 seleccionado entre

H, o alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; una o más veces; preferiblemente

10 H o alquilo C_{1-8} saturado no sustituido ramificado o no ramificado en particular CH_3

3. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^4 se selecciona entre H, o alquilo C_{1-8} saturado, no ramificado y no sustituido

4. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 donde

20 R^{12} se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalasinilo o quinazolinilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces

30 en particular

25 R^{12} se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antracenilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

5. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque se seleccionan entre el siguiente grupo:

• diclorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]acetamida, diastereómero no polar

• triclórhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero no polar

• triclórhidrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero polar

• triclórhidrato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, diastereoisómero no polar

• triclórhidrato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, diastereoisómero polar

• diclorhidrato de ácido (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propiónico, diastereoisómero no polar

opcionalmente también en forma de sus racematos, los estereoisómeros mencionados u otros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

también opcionalmente en forma de ácidos o de bases o en forma de otras sales, en especial sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de los hidratos.

6. Medicamento que contenga al menos un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, según el caso en forma de su racemato, estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, y, opcionalmente, conteniendo aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares y/o opcionalmente otros ingredientes activos.

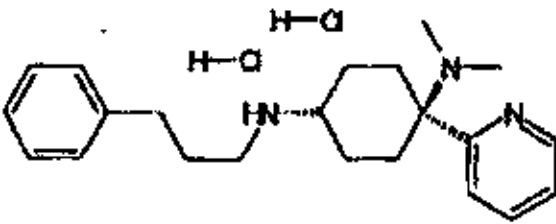
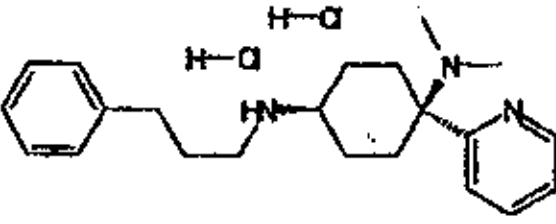
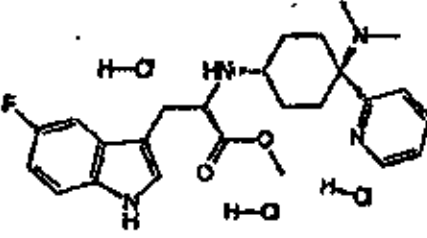
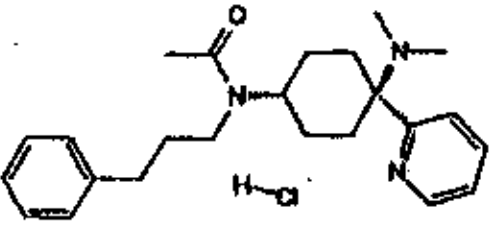
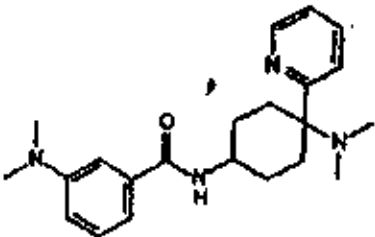
7. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que además de un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina, el medicamento también contiene un opioide, de preferencia un opioide fuerte, en particular morfina, o un anestésico, de preferencia hexobarbital o halotano.

8. Un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular de dolor agudo, neuropático o crónico que comprende un derivado de 2-piridina ciclohexano-1, 4-diamina substituid, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, opcionalmente en forma de su racemato, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en especial hidratos; para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, neuropático o crónico.

9. Un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular de dolor agudo, neuropático o crónico que comprende un derivado de 2-piridina ciclohexano-1, 4-diamina substituid, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, opcionalmente en forma de su racemato, de sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros o en

forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en especial de sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles; o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, para la producción de un medicamento para el tratamiento de condiciones de ansiedad, tensión y síndromes relacionados con el estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones generales cognitivas, dificultades del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de ausencia, abuso y/o dependencia de alcohol y/o droga y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, tinnitus, prurito, migrañas, dificultades de audición, motilidad intestinal deficiente, perturbaciones alimenticias, anorexia, obesidad, perturbaciones locomotoras, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o anestésico, o para coadministración en tratamientos con un analgésico opioide o con un anestésico, para la diuresis o antinatriuresis y/o ansiólisis.

Anexo:
Resumen de datos experimentales adicionales.

25	
26	
27	
30	
39	

Compuesto	ORL1 % de inhibición	ORL1 valor K_i
1	63	0.18
2	91	0.013
3	56	0.34
4	76	0.093
5	50	0.47
6	57	0.28
25	91	0.0093
26	44	-
27	83	0.036
30	87	0.029
39	50	-
50	63	-
59	40	-
60	86	0.02

[54] ANALGETIC COMPOUNDS,
COMPOSITIONS AND PROCESS OF
TREATMENT

- [75] Inventor: Daniel Lednicer, Evansville, Ind.
 [73] Assignee: The Upjohn Company, Kalamazoo, Mich.
 [21] Appl. No.: 263,840
 [22] Filed: May 15, 1981

Related U.S. Application Data

- [60] Continuation of Ser. No. 897,105, Apr. 17, 1978, abandoned, Division of Ser. No. 783,806, Apr. 1, 1977, Pat. No. 4,113,866.
 [51] Int. Cl.² A10N 33/02; A10N 37/30; C07C 87/34
 [52] U.S. Cl. 424/330; 424/316; 260/501.18; 564/306
 [58] Field of Search 564/306, 337, 338; 260/501.18; 424/316, 330

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

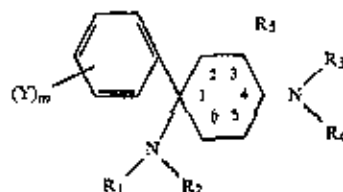
4,113,866 9/1978 Lednicer 564/306 X

Primary Examiner—Robert V. Hines

Attorney, Agent, or Firm—William G. Jameson; John J. Killinger

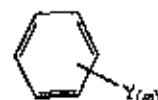
[57] ABSTRACT

Novel compounds of the formula:



wherein R₁ is a variable consisting of hydrogen, alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, CH₂-alkenyl wherein alkenyl is from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyl of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, cycloalkylmethyl

of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive; R₂ is a variable consisting of hydrogen, alkyl of from 1 to 8 carbon atoms, inclusive, with the proviso that R₁ and R₂ cannot both be hydrogen at the same time; Y is a variable consisting of alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, halogen, trifluoromethyl, hydroxy, alkanoyloxy from 2 to 5 carbon atoms, inclusive, alkoxy of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, cycloalkyloxy of from 3 to 6 carbon atoms, inclusive, benzyloxy; m is an integer 0, 1, 2; R₃ is a variable consisting of hydrogen and alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive; R₄ is a variable consisting of alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, CH₂-alkenyl wherein alkenyl is of from 2 to 4 carbon atoms, inclusive, and arylalkyl wherein aryl is from 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and aryl is



wherein Y' is CF₃, halogen, alkyl of 1 to 4 carbon atoms, inclusive, and alkoxy of from 1 to 4 carbon atoms, inclusive; and R₃ and R₄ when taken together with the nitrogen atom to which they are attached can form saturated heterocycles of from 5 to 7 ring members, a second hetero atom of said ring can be oxygen or nitrogen, e.g., morpholine, piperazine, and said heterocycles can be monosubstituted having a total of up to 9 carbon atoms, with the proviso that when



is pyrrolidinyl, then m=1, 2, having analgettic activity in humans and animals are prepared in unit dosage forms. The compositions are useful in relieving pain by administering orally, parenterally, and rectally to humans and animals.

11 Claims, No Drawings

Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design

George A. Patani and Edmond J. LaVoie*

Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, New Jersey 08855-0799

Received May 15, 1996 (Revised Manuscript Received July 25, 1996)

Contents

I. Introduction	3147
II. Classical Bioisosteres	3149
A. Monovalent Atoms or Groups	3149
1. Fluorine vs Hydrogen Replacements	3149
2. Interchange of Hydroxyl and Amino Groups	3150
3. Interchange of Hydroxyl and Thiol Groups	3151
4. Fluorine and Hydroxyl, Amino, or Methyl Groups as Replacements for Hydrogen (Grimm's Hydride Displacement Law)	3152
5. Monovalent Substitutions Involving Chloro, Bromo, Thiol, and Hydroxyl Groups (Erlenmeyer's Broadened Classification of Grimm's Displacement Law)	3154
B. Divalent Isosteres	3155
1. Divalent Replacements Involving Double Bonds	3155
2. Divalent Replacements Involving Two Single Bonds	3155
C. Trivalent Atoms or Groups	3156
D. Tetrasubstituted Atoms	3157
E. Ring Equivalents	3158
1. Divalent Ring Equivalents	3158
2. Trivalent Ring Equivalents	3159
III. Nonclassical Bioisosteres	3160
A. Cyclic vs Noncyclic Nonclassical Bioisosteric Replacements	3160
B. Nonclassical Bioisosteric Replacements of Functional Groups	3165
1. Hydroxyl Group Bioisosteres	3165
2. Carbonyl Group Bioisosteres	3166
3. Carboxylate Group Bioisosteres	3168
4. Amide Group Bioisosteres	3170
5. Thiourea Bioisosteres	3171
6. Halogen Bioisosteres	3172
IV. Conclusion	3172
V. Acknowledgments	3172
VI. References	3172

I. Introduction

Years of cumulative research can result in the development of a clinically useful drug, providing either a cure for a particular disease or symptomatic relief from a physiological disorder. A lead compound with a desired pharmacological activity may have associated with it undesirable side effects, characteristics that limit its bioavailability, or structural features which adversely influence its metabolism and excretion from the body. Bioisosterism represents one approach used by the medicinal chemist



George Patani graduated with a B.Pharm. in 1992 from the College of Pharmaceutical Sciences, Mangalore University at Mangal, India. In 1996, he received his M.S. in Pharmaceutical Science at Rutgers University under the direction of Professor Edmond J. LaVoie. He is presently pursuing graduate studies in pharmaceuticals. His current research interests are focused on drug design and controlled drug delivery.



Edmond J. LaVoie received his B.S. in Chemistry from Fordham University in 1971 and his Ph.D. in Medicinal Chemistry from S.U.N.Y. at Buffalo under the direction of Dr. Wayne K. Anderson. After postdoctoral study with Dr. S. Morris Kupchan at the University of Virginia, he joined the American Health Foundation in Valhalla, NY. In 1988, he was appointed Professor of Medicinal Chemistry in the College of Pharmacy at Rutgers University. His current research interests are in the design and synthesis of cancer chemotherapeutics and in the elucidation of mechanism(s) of carcinogenesis.

for the rational modification of lead compounds into safer and more clinically effective agents. The concept of bioisosterism is often considered to be qualitative and intuitive.¹

The prevalence of the use of bioisosteric replacements in drug design need not be emphasized. This topic has been reviewed in previous years.²⁻⁶ The objective of this review is to provide an overview of bioisosteres that incorporates sufficient detail to enable the reader to understand the concepts being delineated. While a few popular examples of the successful use of bioisosteres have been included, the

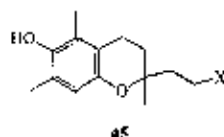


Figure 30.

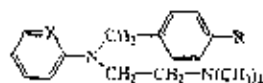
Table 23. *In Vitro* and *ex Vivo* Inhibition of Lipid Autooxidation in Mouse Heart Homogenate

compound	X	<i>in vitro</i> ^a IC ₅₀ (μM)	<i>ex vivo</i> ^b ID ₅₀ (μM/kg)	IC ₅₀ /ID ₅₀
45a	-N ⁺ (CH ₃) ₃	19	11	1.7
45b	-P ⁺ (CH ₃) ₃	10	8	1.3
45c	-S ⁺ (CH ₃) ₂	7	6	1.3

^a Concentration that inhibits thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) formation by 50%. ^b Dose that inhibits TBARS formation by 50% 1 h after sc administration.

E. Ring Equivalents

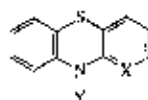
Ring equivalent bioisosteres represent the final subclass of classical bioisosteres that will be reviewed. Classical isosteric substitutions when applied within ring systems result in different heterocyclic analogues which can be effective bioisosteres. The use of the classical bioisosteres benzene, thiophene, and pyridine resulted in analogues with retention of biological activity within different series of pharmacological agents. One of the successful uses of this replacement resulted in the potent antihistamine mepyramine (47, Figure 31) which evolved by the replacement of the phenyl moiety in antegran (46) by a pyridyl group.



46 X = CH, R = H. Antegran
47 X = N, R = OCH₃. Mepyramine

Figure 31.

Substitution of benzene by pyridine also improved activity in the tricyclic antihistamines [promethazine (48a) and isothipendyl (48b)] and neuroleptics [promazine (48c) and prothipendyl (48d)] (Figure 32) and resulted in a reduction of both sedative and extrapyramidal effects. In reviewing some more recent studies, this subclass of bioisosteres will be divided into (1) divalent ring equivalents and (2) trivalent ring equivalents.



48a Y = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ X = CH
48b Y = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ X = N
48c Y = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ X = CH
48d Y = CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ X = N

Figure 32.

1. Divalent Ring Equivalents

Some of these heterocyclic rings obtained by the replacement of a heteroatom within different ring systems will be discussed among the nonclassical category of bioisosteres on the basis of their ability to mimic the spatial conformation of certain other functional groups.

A copper-containing monooxygenase, dopamine β-hydroxylase, present in a variety of mammalian tissues, catalyses the benzylic hydroxylation of dopamine. Since dopamine β-hydroxylase plays an important role in the biosynthetic production of noradrenaline, it could be a target for the design of inhibitors as potential therapeutic agents for the modulation of adrenergic activity *in vivo*. Isosteric divalent ring replacements as obtained from Grimm's Hydride Displacement Law (Table 2) resulted in retention of activity within a series of indane derivatives (49, Figure 33) evaluated as inhibitors of dopamine β-hydroxylase⁵³ (Table 24).

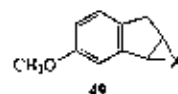


Figure 33.

Table 24. Kinetic Inhibition Parameters for Dopamine β-Hydroxylase by Indan Derivatives

compound	X	K _i (mM) ^a
49a	-CH ₂ -	1.12
49b	-O-	0.65
49c	-NH-	0.4

^a Apparent binding constant K_i estimated by plotting 1/k_i as a function of 1/[I].

The applicability of divalent ring-equivalent isosteres has also been demonstrated in other five- and seven-membered ring systems. The search for novel cardiotonic agents resulted in the successful development of two clinically useful agents, amrinone⁵⁴ (50) and milrinone⁵⁵ (51) (Figure 34). It is known that the positive vasodilatory actions of amrinone and milrinone are related to the inhibition of adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III (cAMP PDE III).

During SAR studies on amrinone (50), it was observed that a free amino group was not necessary for *in vitro* cAMP PDE III activity.⁵⁶ This prompted the design and synthesis of analogues with general structure 52.⁵⁷ Table 25 summarizes the *in vitro* cAMP PDE III activity of the divalent ring-equivalent

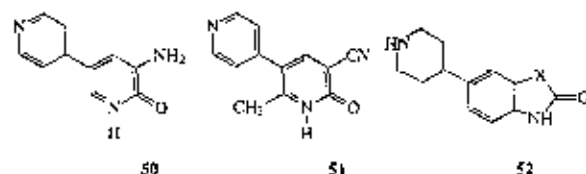


Figure 34.

Table 25. *In Vitro* cAMP PDE III Activity of Ring-Equivalent Bioisosteres of 5-(4-Pyridinyl)benzoxazol-2(3H)-one

compound	X	cAMP PDE III IC ₅₀ (μM) ^a
50	amrinone	28
51	milrinone	0.36
52a	-O-	9.8
52b	-CH ₂ -	5.3
52c	-NH-	1.3
52d	-S-	0.54

^a Concentration required to cause 50% inhibition of cAMP PDE III *in vitro*.

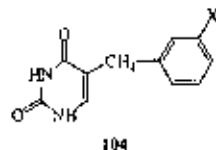
Table 50. Pharmacological Activities of 2-Cuanidino-4-pyridylthiazoles

X	% inhibition of gastric secretion ^a
cimetidine	53
NHC(=NCN)NHCH ₃	15
NHC(=NSO ₂ CH ₃)NHCH ₃	24
NHC(=CHNO ₂)NHCH ₃	18

^a Inhibition of histamine-stimulated gastric acid secretion in the lumen-perfused stomachs of the anesthetized rats.

6. Halogen Bioisosteres

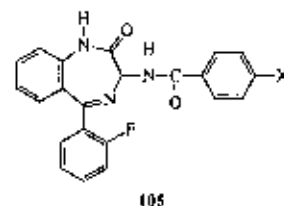
The last class of isosteres which will be discussed are the isosteres for the halogens. Halogens have been replaced by electron-withdrawing groups such as a cyano or trifluoromethyl group. Replacements of this type were observed in a series of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-5-benzyluracils (**104**, Figure 84) that were tested for inhibition of liver uridine phosphorylase (UrdPase).¹⁸⁷ Uridine phosphorylase is an enzyme that catalyzes the reversible phosphorylation of pyrimidine nucleosides. Uridine phosphorylase is responsible for the degradation of chemotherapeutic agents such as 5-fluoro-2'-deoxyuridylic acid.¹⁸⁸ Thus, the development of agents belonging to this class has been of chemotherapeutic interest.¹⁸⁹ Within the series of 5-benzyluracils, it was suggested that electron-withdrawing groups at the 3-position decreased potency. This hypothesis was supported by the observation that replacement of the chloro atom with stronger electron-withdrawing groups such as the cyano or the trifluoromethyl resulted in less potent analogues (Table 51).

**Figure 84.****Table 51. Uridine Phosphorylase Inhibition of 5-Benzyluracils**

compound	X	IC ₅₀ ^a (μM)
104a	Cl	2.5
104b	CN	13.2
104c	CF ₃	21.4

^a Concentration of inhibitor that results in 50% decrease in reaction velocity.

Another illustration of such nonclassical replacements for halogen was illustrated in a structure-activity relationship study of cholecystokinin-A receptor antagonists (**105**, Figure 85).¹⁹⁰ In the section on carboxylate bioisosteres the pharmacological basis behind the design of CCK-A receptor antagonists has been discussed. Here again CCK receptor antagonists have been proposed as potentially useful in the treatment of appetite disorders, abnormalities of gastric motility, biliary tract disease, pain management, and psychiatric disorders.¹⁹¹ As illustrated in Table 52 replacement with nonclassical bioisosteres of the halogens in the benzodiazepines resulted in retention of antagonistic activity at the CCK-A receptor.



105

Figure 85.**Table 52. Pancreas Receptor Binding Affinities for 3-(Benzoylamino)benzodiazepines**

compound	X	-log(IC ₅₀) ^a
105a	Cl	8.54
105b	CN	7.37
105c	CF ₃	7.70

^a Micromolar concentration of maximal inhibition of binding of [¹²⁵I]CCK-33 or [¹²⁵I]CCK-8 to rat pancreas.

IV. Conclusion

Bioisosteres modulate biological activity by virtue of subtle differences in their physicochemical properties. Systematic correlation of physicochemical parameters with observed biological activity has been very effective in highlighting subtle differences within bioisosteric groups which often increase activity. Of significance is the ability of these bioisosteric groups to define some of the essential requirements of the pharmacophore. This is especially important when the synthesis of a large number of drug candidates for evaluation is not economically feasible. A number of less known replacements have not been reviewed because of their inability to demonstrate bioisosterism in more than a single class of agents. In this review, an attempt has been made to explain the rationale behind the use of bioisosteric replacements using examples from current literature. It is hoped that this systematic approach will facilitate the use of bioisosteric replacements in future structure-activity studies.

V. Acknowledgments

We thank Dr. David Kimball of Bristol-Myers Squibb, Inc., and our colleagues Dr. Joseph F. Rice and Ms. Jung Sun Kim in the Graduate Program in Pharmaceutical Science at Rutgers College of Pharmacy for their review and comments.

XII. References

- (1) Martin, Y. C. A Practitioner's Perspective of the Role of Quantitative Structure-Activity Analysis in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 229-237.
- (2) Friedman, H. L. Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity. *NASNRS* **1951**, *206*, 295-358.
- (3) Thornber, C. W. Isosterism and Molecular Modification in Drug Design. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 563-580.
- (4) Lipinski, C. A. Bioisosterism in Drug Design. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1986**, *21*, 283-291.
- (5) Burger, A. Isosterism and Bioisosterism in Drug Design. *Prog. Drug Res.* **1981**, *37*, 287-371.
- (6) Hansch, C. The Physicochemical Approach to Drug Design and Discovery. *Drug Dev. Res.* **1981**, *1*, 267.
- (7) Langmuir, I. Isomorphism, Isosterism and Covalence. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543-1559.
- (8) Seifritz, W. Pathogenicity and Isosterism. *Science* **1948**, *107*, 15-16.
- (9) Grimm, H. G. Structure and Size of the Non-metallic Hydrides. *Z. Elektrochem.* **1925**, *31*, 474-480.
- (10) Grimm, H. G. On the Systematic Arrangement of Chemical Compounds from the Perspective of Research on Atomic Composition: and on Some Challenges to Experimental Chemistry. *Naturwissenschaften* **1929**, *17*, 557-564.
- (11) Erlermeyer, R.; Leo, M. On Pseudostoms. *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 1171-1186.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	03-098846
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	6147
	Folios	09

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP02/05078
Fecha de Presentación Interna. 08 de Mayo de 2002

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 12 a 59 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios 60 a 83 como se radicó inicialmente
Folios 127 a 143 modificadas
Folios 162 a 166 modificadas
Prioridad: Folios: 01
09 de Mayo de 2001, DE, 10123163.6

Respuesta del solicitante Folios: 127 a 143, Folios 157 a 161 y 167 a 169

2. Análisis de la Prioridad

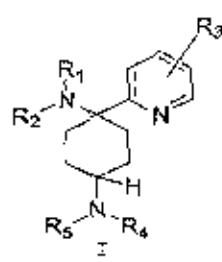
La fecha de prioridad del 09 de Mayo de 2001 y su correspondiente documento, se aceptaron para el estudio de patentabilidad según concepto técnico 0982.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA"**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en obtener compuestos derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina con

fórmula general I, que actúan sobre el sistema de receptor de nociceptina/ORL1 (Ver folio 17)



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar compuestos útiles para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, neuropático o crónico; tratamiento de las condiciones de ansiedad, tensión y síndromes relacionados con el estrés, entre otros; los cuales actúan sobre los receptores ORL1/nociceptina (Ver folios 15, 76)

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona medicamentos que contienen compuestos de fórmula I.

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D 213/36, A61K31/435

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se encuentra de forma general incompleta en el significado de sus sustituciones.
 La reivindicación 7 no se encuentra sustentada mediante ejemplos en la descripción de forma tal que se presente la mejor forma de realizar la invención donde además contiene un opiode entre otros.
 La reivindicaciones 8 y 9 se encuentran caracterizadas por el uso de los compuestos para producción de medicamentos para el tratamiento del dolor.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 09/05/2001, se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

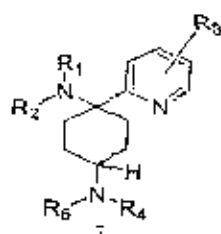
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 4,447,454	"Analgetic compounds, compositions and process of treatment"	08/05/1984
D3	Chem Rev, 1996, 96,3147-3176	Bioisosterism: a rational approach in drug design	1996

7. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

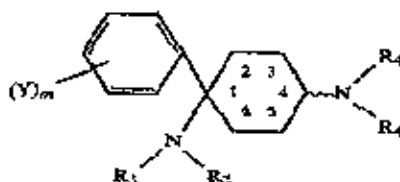
1) Respecto a la solicitud en estudio:
 La reivindicación 1 se refiere a los derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-

1,4-diamina con la fórmula general I:



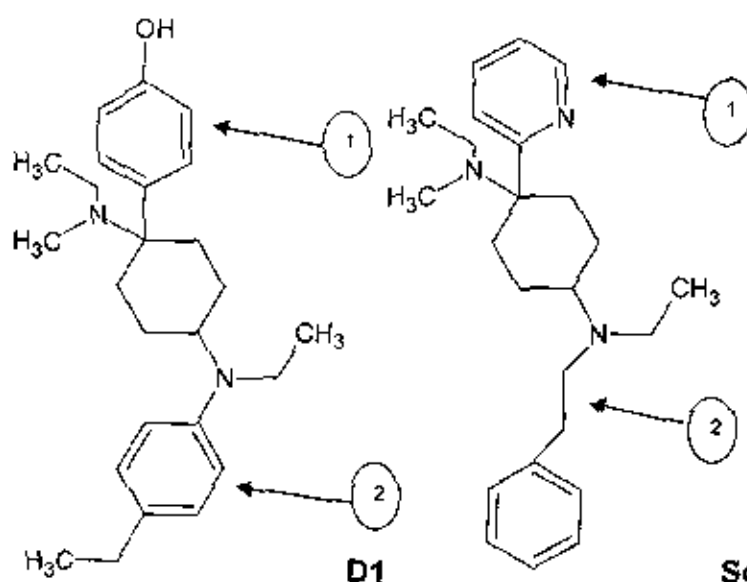
2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 enseña previamente compuestos para alivio del dolor en humanos y animales con fórmula I (Ver resumen, reivindicación 1, columna 46, 51-60)



(Ver reivindicación 1-**D1**, columna 46, líneas 51-68 y columna 47, líneas 1-10)

Al realizar los reemplazos en la estructura química se encuentra el siguiente compuesto:



D3 enseña previamente el empleo de las sustituciones de acuerdo con el concepto de bioisosteria en grupos farmacofóricos, tales como la sustitución de los sistemas de anillos con análogos heterocíclicos. El uso de clásicos bioisosteros tales como benceno, tiofeno y piridina resultan en análogos con retención de la actividad biológica dentro de las diferentes series de los agentes farmacológicos (Ver página 3158, *Ring Equivalents*, ejemplos)

1) Estado de la Técnica más cercano: **D1**

La solicitud se diferencia de **D1** en el anillo de piridina (1) y la cadena alquímica (2). En **D1** se encuentra un fenilo y un anillo directamente unido al nitrógeno. El solicitante reemplaza un anillo análogo del fenilo por una piridina en el grupo farmacofórico,

siendo evidente para el experto en la materia realizar estas sustituciones de acuerdo con D3.

El problema técnico objetivo de la solicitud presentada el cual es obtener compuestos útiles **"para el tratamiento del dolor , en particular dolor agudo, neuropático o crónico; tratamiento de las condiciones de ansiedad, tensión y síndromes relacionados con el estrés, entre otros; los cuales actúan sobre los receptores ORL1/nociceptina"**, sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en los compuestos divulgados en D1 colocando un anillo de piridina y adicionando grupos alquilo de unión al ariño en la solicitud presentada; de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad Inventiva. Por lo tanto la solicitud presentada carece de nivel inventivo.

La estructura química de los compuestos como grupo farmacofórico ya se encontraba previamente divulgada en el estado de la técnica para el tratamiento del dolor, los compuestos de la solicitud se consideran como alternos a los previamente divulgados pues es evidente para el experto en la materia realizar los cambios en los sustituyentes en la estructura ya conocida utilizando anillos análogos tales como fenilo y colocando grupos alquilo de unión al anillo ariño, con el fin de potenciar y la actividad de acuerdo con los conceptos de bioisosteria según D3 (Ver página 3172, conclusión).

Los compuestos de la solicitud presentada se derivan de forma evidente del estado de la técnica, siendo obvio para el experto en la materia, reemplazar un anillo de benceno por una piridina, y colocando una cadena alquílica entre el nitrógeno y el ariño, de forma tal que la solicitud carece de altura inventiva.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 4,447,454	1-9	Nivel Inventivo
D3	Chem Rev, 1996, 96,3147-3176	1-9	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

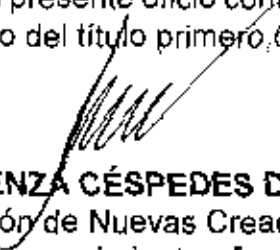
El solicitante anexa datos experimentales de los compuestos sin embargo no presenta la referencia del bioensayo que reporta y el valor K_i de ORL1 en concentración. Se encuentran valores significativamente diferentes en la actividad de los compuestos, evidenciándose que no todos los compuestos presentan un efecto inesperado y superior.

El solicitante según folio 159 expresa *"No hay indicio en D1 que los compuestos, según la presente invención, puedan ser también útiles como analgésicos, aparte de estos compuestos actúan en el sistema receptor opioide ORL1"*. D1 en su título expresa "compuestos analgésicos", por lo tanto los compuestos previamente divulgados en D1 si son analgésicos y son comparables estructuralmente con los de la solicitud presentada.

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 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.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
19 JUN. 2009.

CONCEPTO TÉCNICO No.01331

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202070

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 - 84 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. - Colombia

129
168

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-098846-00012-0000

Fecha: 2009-09-08 14:44:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eva: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Doctora

Alix Camenza CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF: Expediente No. 03-098.846
Patente de Invención: "DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-
PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA"
Titular: GRUNENTHAL GMBH

DESTINO: 444

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 8, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No. 6042 y Concepto Técnico No. 01331, notificado por fijación en lista de 19 de junio de 2009, me permito manifestar y anexar:

1.- **Manifiesto y Anexo:**

1. **Modificaciones a las reivindicaciones**

1.1 El examinador plantea una objeción de falta de claridad en contra de la definición de los radicales de acuerdo con la fórmula general I de la reivindicación 1, ya que no se definiría la naturaleza de los sustituyentes de residuos tales como "alquilo", "cicloalquilo", "arilo" y "heteroarilo".

Teniendo en cuenta lo anterior y siguiendo las buenas recomendaciones del examinador, el solicitante ha complementado la reivindicación 1, incluyendo el significado de los sustituyentes, lo cual tiene soporte en la descripción.

Así mismo y de acuerdo a lo expuesto por el examinador y para dar cumplimiento con las disposiciones vigentes en concreto la Decisión 486, y para mayor claridad, el solicitante considera pertinente retirar las reivindicaciones 7, 8 y 9.

2. Nivel inventivo

Ahora con relación a la falta de nivel inventivo es de resaltar que entre D1 y nuestra solicitud el grupo en común de los respectivos compuestos corresponde a ciclohexano-1,4-diamina, que por un lado esta sustituido con un grupo dimetil amino en yuxtaposición está en posición 4 un grupo etilamino feniletilo para D1 y un grupo etilaminoetil fenilo, (el etilo está sustituido con fenil) para nuestra solicitud, a lo cual le sumamos otra diferencia como es el sustituyente fenol en la misma posición que el grupo dimetilamino para D1 y el grupo piridil en igual posición para los compuestos de nuestra solicitud, así las cosas nótese que los sustituyente sobre el anillo ciclohexano-dimetilamina, grupo común en ambos compuestos, vienen a ser más significativos en tamaño y densidad electrónica que el grupo farmacofórico, lo cual no cumple o mejor donde no se puede aplicar el argumento de "bioisosterismo". No resulta tan simple modificar grupos del tamaño de los que aquí se enseñan, y por decirlo de alguna forma fraccionar de tal forma la molécula para hacer la comparación de los compuestos, no es lo mismo indicar que se realiza un reemplazo de un anillo análogo del fenilo por una piridina, enfatizamos en que se trata de un fenil frente a una piridina y de un feniletilo frente a un etilfenilo unido al nitrógeno, grupos bien diferentes pues uno corresponde a un anillo aromático que en posición presenta sustituyente etilo (D1), mientras que en los compuestos de nuestra solicitud se trata de una cadena lineal alifática que presenta un sustituyente fenilo, por tanto no se pueden confundir los grupos, y afirmar que simplemente se introdujo un cadena alifática, a esto se suma el tamaño de los mismos frente a lo que el examinador considera el grupo farmacofórico.

Con respecto a la actividad no solo presentan actividad analgésica, sino que actúan sobre el sistema de receptores de ORL1, lo que permite sean aplicables en una gran variedad de enfermedades y condiciones vinculadas al sistema de receptores ORL1, incluidas en las reivindicaciones 8 y 9, que por objeción de acuerdo al concepto técnico, hemos retirado y que no lo enseña D1 para sus compuestos.

La invención tuvo como fin proporcionar medicamentos que actúan sobre el sistema de receptores de nocicepción/ORL1-opiáceos y, por consiguiente, son adecuados como medicamentos para una variedad de enfermedades y condiciones (compárese solicitud estadounidense Nº 6.998.409, columna 2, líneas 40 a 43).

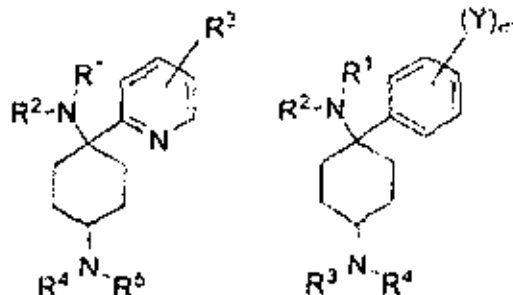
Este propósito se ha logrado mediante la materia de la reivindicación 1, es decir, un compuesto de 2-piridil-ciclohexano-1,4-diamina de la fórmula I de la presente invención.

Se demuestra en forma clara que los compuestos de acuerdo con la presente invención no sólo exhiben eficacia analgésica (compárese solicitud estadounidense N° 6.998.409, Ejemplo 9), sino que además tienen afinidad con el receptor ORL1 (compárese solicitud estadounidense N° 6.998.409, Ejemplo 8 y los datos adicionales presentados con nuestra solicitud inicial.

Debido a la capacidad de los compuestos reivindicados a nivel inventivo para interactuar con el receptor ORL1, pueden utilizarse para tratar una variedad de enfermedades y condiciones vinculadas al sistema de receptores ORL1 (compárese solicitud estadounidense N° 6.998.409, columna 2, líneas 43 a 45).

Ejemplos de enfermedades y condiciones vinculadas al sistema de receptores ORL1 con la epilepsia, ansiólisis, enfermedades neurodegenerativas o incontinencia urinaria (compárese solicitud estadounidense N° 6.998.409, columna 2, líneas 17 a 33).

D1 se relaciona con 1,4-diamino-1-arilciclohexanos según se describen a continuación como compuestos analgésicos.



Los compuestos de acuerdo con la presente invención difieren de los compuestos de acuerdo con D1 al menos en que

- soportan una fracción de 2-piridil en la posición 4 respecto del grupo de NR^4R^5 del anillo de ciclohexilo,
- tienen afinidad para el receptor ORL1,
- son útiles para el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con el receptor ORL1, en particular, son útiles para el tratamiento de la epilepsia, ansiólisis, enfermedades neurodegenerativas e incontinencia urinaria.

No hay ningún indicio en D1 que los compuestos de acuerdo con D1 puedan actuar sobre el sistema de receptores ORL1-opiáceos, y mucho menos que puedan ser útiles para el

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 03-088846

Página 4 de 4

102
171

tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con el receptor ORL1, tales como la epilepsia, ansiolisis, enfermedades neurodegenerativas o incontinencia urinaria.

Además, ni D1 ni D3 contienen ningún indicio que pudiese ser ventajoso para modificar los compuestos de acuerdo con D1 reemplazando la fracción de fenilo por una fracción de 2-piridil a fin de obtener compuestos que muestren afinidad para el receptor ORL1, y mucho menos que los compuestos obtenidos mediante tal modificación sean útiles para el tratamiento de la epilepsia, ansiolisis, enfermedades neurodegenerativas o incontinencia urinaria.

Por lo tanto, el experto no habría llegado a la materia de la reivindicación 1 enmendada al considerar D1 y D3, ni al considerárseles de modo individual ni en combinación. Por ende, la materia de la reivindicación 1 enmendada involucra un nivel inventivo más allá de D1 y D3.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

II. Anexo:

Nuevo capítulo reivindicatorio.

III. Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta la enmienda al capítulo reivindicatorio que se presenta, así como los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

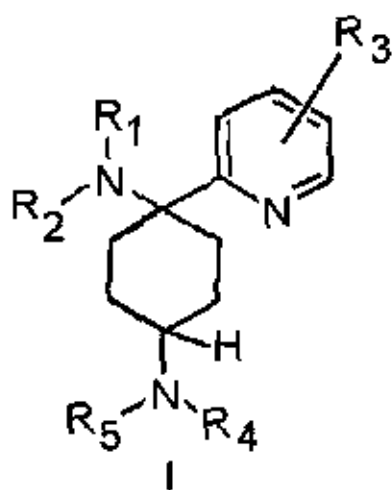
C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura

COD. 4134

Reivindicaciones

1. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina que tengan la fórmula general I,



Donde:

R^1 y R^2 son independientes entre sí y se seleccionan entre metilo o etilo, o bien los grupos R^1 y R^2 forman juntos un anillo y representan -
 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $-CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ o $-(CH_2)_{3-6}$,

donde R^6 se selecciona entre H; alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, no sustituido ó sustituido una o más veces por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH or OH, OC_{1-3} alquilo o C_{1-3} alquilo, en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF_3 , metoxi o etoxi;

arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido ó sustituido una o más veces por R^{22} , OR^{22} , halógeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{23}R^{24}$, C_{1-6} alquilo (saturado), C_{1-6} alcoxi, C_{3-8} -cicloalcoxi, C_{3-8} cicloalquilo o C_{2-6} alquilenos;

o arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno sustituido una o más veces o no sustituido, enlazado a través de un alquilenos C_{1-3} ;

en donde R^{22} es H, C_{1-6} alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado mediante C_{1-3} alquilo, saturado o insaturado, o mediante un grupo C_{1-3} alquilenos, donde estos radicales de arilo y heteroarilo pueden no substituirse ellos mismos con radicales arilo o heteroarilo,

R^{23} y R^{24} , que son los mismos o diferentes, denotan H, C_{1-10} alquilo, preferiblemente un radical C_{1-6} alquilo, arilo, heteroarilo o uno arilo o heteroarilo

ligado mediante C_{1-3} alquilo, saturado o insaturado, o mediante un grupo C_{1-3} alquilo, donde estos radicales arilo y heteroarilo pueden no substituirse ellos mismos con radicales arilo o heteroarilo.

R^3 es H

5 R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-8} ; o bien $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)SR^9$ o $S(O_2)R^9$,

siendo $X = O$ o S ,

R^5 se seleccionado entre $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$ o $-C(Y)-CH_2R^{12}$

10 siendo $Y = O$.

R^7 se selecciona entre H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

R^8 se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido;

20 R^9 se selecciona entre alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , cada uno saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido una o más veces o no sustituido; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; arilo, cicloalquilo C_{3-8} o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces, enlazado a través de un grupo alquilo C_{1-4} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

25 R^{11} se selecciona entre H, CH_3 , C_2H_5 y $C(O)-CH_3$

y R^{12} se selecciona entre cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces;

30 donde para R^7 , R^9 , R^{12} el alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-8} , la dicha sustitución puede ser de una o más veces por F, Cl, Br, I, NH_2 , SH or OH, OC_{1-3} alquilo o C_{1-3} alquilo, en particular metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, CF_3 , metoxi o etoxi; arilo o heteroarilo, cada uno no sustituido ó sustituido una o más veces por R^{22} , OR^{22} , halógeno, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{23}R^{24}$, C_{1-6} alquilo (saturado), C_{1-6} alcoxi, C_{3-8} -cicloalcoxi, C_{3-8} cicloalquilo o C_{2-6} alquileno;

35 en donde R^{22} es H, C_{1-6} alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado mediante C_{1-3} alquilo, saturado o insaturado, o mediante un grupo C_{1-3}

alquileo, donde estos radicales de arilo y heteroarilo pueden no substituirse ellos mismos con radicales arilo o heteroarilo,

R^{23} y R^{24} , que son los mismos o diferentes, denotan H, C_{1-10} alquilo, preferiblemente un radical C_{1-6} alquilo, arilo, heteroarilo o uno arilo o heteroarilo ligado mediante C_{1-3} alquilo, saturado o insaturado, o mediante un grupo C_{1-3} alquilo, donde estos radicales arilo y heteroarilo pueden no substituirse ellos mismos con radicales arilo o heteroarilo.

- 10 2. Derivados substituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^4 se selecciona entre H, $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ o $C(X)OR^9$, donde $X = O$

en particular

- 15 R^4 es seleccionada entre H o $C(O)R^7$, preferiblemente con R^7 seleccionado entre

H, o alquilo C_{1-8} saturado o no saturado, ramificado o no ramificado, substituido o no substituido; una o más veces; preferiblemente

H o alquilo C_{1-8} saturado no substituido ramificado o no ramificado en particular CH_3

20

3. Derivados substituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^4 se selecciona entre H, o alquilo C_{1-8} saturado, no ramificado y no substituido

25

4. Derivados substituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 donde

- 30 R^{12} se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceniilo, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, fluorenilo, fluorantenilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo o benzo[1,2,5]tiazolilo o 1,2-dihidroacenaftenilo, piridinilo, furanilo, benzofuranilo, pirazolinonilo, oxopirazolinonilo, dioxolanilo, adamantilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalasinilo o quinazolinilo, cada uno no substituido o substituido una o más veces
- 35

en particular

R^{12} se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, antraceno, indolilo, naftilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indanilo, benzodioxanilo, benzodioxolanilo, acenaftilo, carbazolilo, fenilo, tiofenilo, furilo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo o pirimidilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces.

5 10 5. Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque se seleccionan entre el siguiente grupo:

15 • diclorhidrato de N-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexil)-N-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]acetamida, diastereómero no polar

• triclóridrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero no polar

20 • triclóridrato de N'-[2-(1H-indol-3-ilo)etil]-N,N-dimetil-1-piridin-2-ilo ciclohexano-1,4-diamina, diastereoisómero polar

• triclóridrato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, diastereoisómero no polar

25 • triclóridrato de (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propionato de metilo, diastereoisómero polar

30 • diclorhidrato de ácido (S)-2-(4-dimetilamino-4-piridin-2-ilo ciclohexilamino)-3-(1H-indol-3-ilo) propiónico, diastereoisómero no polar

35 opcionalmente también en forma de sus racematos, los estereoisómeros mencionados u otros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en

particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla;

también opcionalmente en forma de ácidos o de bases o en forma de otras sales, en especial sales fisiológicamente admisibles o sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de los hidratos.

6. Medicamento que contenga al menos un derivado sustituido de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, según el caso en forma de su racemato, estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla; en la forma descrita o en forma de sus ácidos o sus bases, o en forma de sus sales, en particular las sales fisiológicamente admisibles o de sales de ácidos o cationes fisiológicamente admisibles, o en forma de sus solvatos, en particular de hidratos, y, opcionalmente, conteniendo aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares y/o opcionalmente otros ingredientes activos.

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

Radicación No. 03-098846

Clasificación Internacional (IPC): C07D 213/36, A61K31/435

Concepto Técnico No: 03446

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP02/05078

Fecha de Presentación Interna. 08 de Mayo de 2002

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 12 a 59 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 60 a 83 como se radicó inicialmente
Folios 127 a 143 modificadas
Folios 162 a 166 modificadas
Folios 183 a 187 modificadas

Prioridad: Folios: 01
09 de Mayo de 2001, DE, 10123163.6

Respuesta del solicitante Folios: 127 a 143, Folios 157 a 161 y 167 a 169; Folios 179 a 182

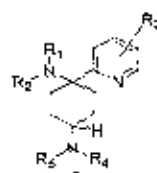
2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 09 de Mayo de 2001 y su correspondiente documento, se aceptaron para el estudio de patentabilidad según concepto técnico 0982.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA"**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en obtener compuestos derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina con fórmula general I, que actúan sobre el sistema de receptor de nociceptina/ORL1 (Ver folio 17)



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar compuestos útiles para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, neuropático o crónico; tratamiento de las condiciones de ansiedad, tensión y síndromes relacionados con el estrés, entre otros; los cuales actúan sobre los receptores ORL1/nociceptina (Ver folios 15, 76)

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona medicamentos que contienen compuestos de fórmula I.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** C07D 213/36, A61K31/435

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Realizadas las modificaciones por el solicitante al capítulo reivindicatorio, se encuentra que es claro y conciso y está lo suficientemente sustentado por la descripción, cumpliendo con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud presentada cumple con el requisito de unidad de invención.

6. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante corresponde a una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

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

No se presentaron oposiciones durante el estudio de patentabilidad de la solicitud presentada

10. 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: 09 de Mayo de 2001

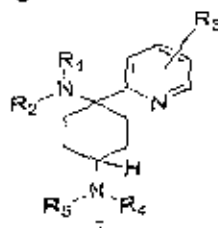
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 09/05/2001, no se encontraron documentos que divulguen los compuestos de la solicitud presentada

11. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Los compuestos presentados en la solicitud se consideran novedosos de acuerdo con las enseñanzas del estado de la técnica.

No se encontraron documentos que revelen compuestos sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4-diamina, con la siguiente estructura:



Nivel Inventivo (Art18 D486)

No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como lo estipulado en el numeral 10, documento alguno que afecte el nivel inventivo.

La solicitud presentada posee nivel inventivo pues el solicitante resuelve el problema de obtener compuestos activos sobre el receptor ORL-1 con actividad analgésica, modificando los sustituyentes R₁, R₂, R₃ y R₄, de tal forma que los hace específicos sobre dicho receptor. Estas sustituciones diferentes logradas al compararlas con el estado de la técnica, no se consideran obvias para el experto en la materia.

El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es obtener compuestos útiles "para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, neuropático o crónico; tratamiento de las condiciones de ansiedad, tensión y síndromes relacionados con el estrés, entre otros; los cuales actúan sobre los receptores ORL1/nociceptina"; no sería solucionado fácilmente por el Experto en la Materia y queda plenamente resuelto en la solicitud presentada, demostrando que posee nivel inventivo de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 6 (folio: 183 y 187).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No.03446	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
---------------------------	---

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.03-098846

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 554 DE

FECHA 29 DE JULIO DE 2005 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 25 DE OCTUBRE DEL 2005

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ **NO** ☒

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION # 5 7 8 4 6

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/ 03-98846

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo
3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP 02/05078 de fecha 08 de mayo del 2002, fue radicada en esta Superintendencia el 07 de noviembre del 2003 bajo el número 03098846, para que se dé comienzo a la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 554 del 29 de julio del 2005, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al 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 visibles a folios 170 a 178 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el número 03-098846-00012-0000 del 08 de septiembre del 2009, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 183 a 187 con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El nuevo capítulo reivindicatorio se acepta, como quiera 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 se 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".



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 57846

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/ 03-98846

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 6 contenidas en los folios 183 a 187, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para la misma el privilegio de patente solicitado.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar el privilegio de patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación denominada:

" DERIVADOS SUSTITUIDOS DE LA 2-PIRIDINA CICLOHEXANO-1,4-DIAMINA "

Clasificación IPC: C 07 D 213/36, A 61 K 31/435.

Reivindicación(es): 1 a 6 **Folio(s):** 183 a 187

Titular(es): GRUNENTHAL GMBH.

Domicilio(s): Aachen, Alemania.

Inventor(es): Bernd Sundermann, Corinna Maul, Helmut Buschmann y Barbara Heller.

Prioridad N°: 101 23 163.6 **Fecha:** 09 de mayo del 2001 **País:** DE.

Solicitud Internacional N°: PCT/EP 02/05078 **Fecha:** 08 de mayo del 2002.

Vigente desde: 08 de mayo del 2002 **Hasta:** 08 de mayo del 2022

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION **57846**

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCT/ 03-98846

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Humberto Rubio Camacho, en su calidad de apoderado de Grünenthal GmbH., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación personal o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

T/03
17 NOV. 2009

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Carrera 7 N° 74 - 64, Of. 506.
Bogotá D.C.

W

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Grünenthal GmbH

Aachen, Alemania

A la Creación denominada:

"Derivados sustituidos de la 2-piridina ciclohexano-1,4- diamina"

Inventor(es):

Bernd Fandermann

Corinna Kaul

Helmut Buschmann

Barbara Heller

Certificado No. 601

Solicitud Internacional No. EP02/05078

Clasificación Internacional: C7D 213/36

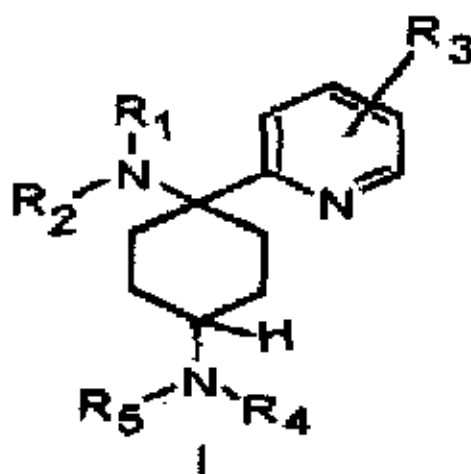
de Patentes

6 Reivindicaciones

Vigente Desde: 08/05/2002

Hasta: 08/05/2022

Prioridad No. DE 101 23 163.6 09/05/2001



Que la solicitud de Patente de Invención No. 3 98846 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 57846 de 17/11/2009, en testimonio de ello se estampó la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio