

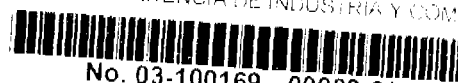
BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
lloreda.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-100169.-00009-0000

Fecha: 2008-07-03 16:18:53 Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTE IYH Ave: 379 FASE NACIONAL
Act: 444 RESPUESTA REQUE Folios: 9

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA
Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O
DESÓRDENES GASTROINTESTINALES".-Clase C07D 233/94.-
Expediente número 03-100.169.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 04 de Abril de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **703**, en relación con los requisitos de novedad y nivel inventivo, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NOVEDAD**

En primer lugar, el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **703**, manifiesta que, la presente solicitud carece de novedad con base en las enseñanzas de los documentos WO9315062 (**D1**) y WO9723466 (**D2**).

3.1 **Consideraciones respecto al documento WO9315062 (D1)**

Con respecto a este documento el señor Examinador afirma que:

"Comparando elemento por elemento la fórmula general (I) con la de D1, encontramos que realizando los respectivos reemplazos de los sustituyentes se obtienen compuestos comunes".

Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que **la presente solicitud se limita claramente a proteger compuestos en los cuales el anillo del grupo piperazinil no está sustituido, es decir solo**

tiene hidrógenos en sus carbonos. En contraste con la presente invención, el documento D1 enseña y ejemplifica compuestos que tienen múltiples posibilidades de sustitución sobre el anillo del grupo piperazinil los cuales no están contemplados en el alcance de la presente invención.

Nótese que todos los compuestos de los ejemplos 1-50, 53-76, y 78-91 del documento D1 tienen dos o más grupos metilo sobre el anillo del grupo piperazinil. Específicamente, los ejemplos 1-11, 14-33, 35-38, y 40-91 enseñan compuestos en los cuales el anillo piperazinil es dimetil sustituido, y los ejemplos 12, 13, 34, y 39 tienen el anillo del grupo piperazinil trimetil sustituido. De igual forma, los ejemplos 51, 52 y 77 no contienen un anillo piperazinil sino que por el contrario contienen anillos piperidinil. **Así, es claro que ninguno de los compuestos ejemplificados a lo largo del documento D1 tiene R3, R4, y R5 = H, por lo tanto ninguno de los compuestos ejemplificados de D1 se encuentra dentro del alcance de la superposición mencionada por el señor Examinador.**

A este respecto, me permito solicitar de manera respetuosa al señor Examinador que tenga en cuenta que el Manual Andino de Patentes indica que "**Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella.**"¹. Por tal razón es claro que una fórmula tan general como la reivindicada en el documento D1, la cual abarca una gran cantidad de compuestos debido a la amplia variedad de sus posibles sustituyentes, no puede afectar la novedad de los compuestos reivindicados en la presente solicitud, dado que estos exhiben limitaciones específicas frente a dicha fórmula.

3.2 **Consideraciones respecto al documento WO9723466 (D2)**

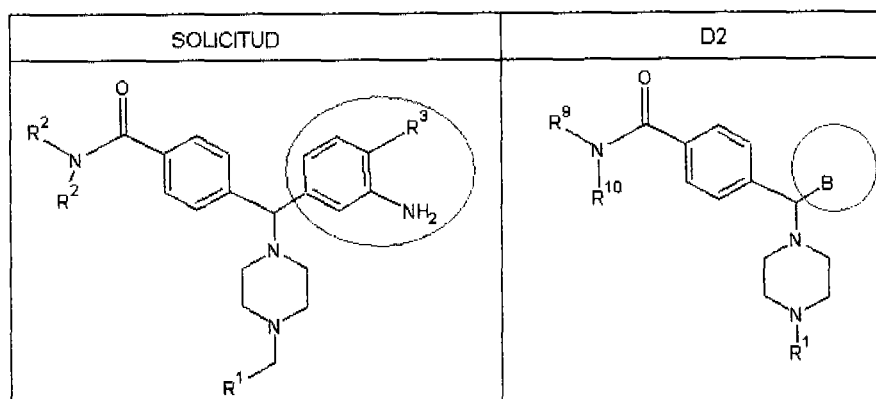
Con respecto a este documento el señor Examinador afirma que:

"Al comprar elemento por elemento la fórmula general (I) con la de D2, encontramos que al realizar los reemplazos de los sustituyentes se obtienen compuestos comunes."

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el documento D2 no enseña compuestos con una estructura idéntica a los reivindicados en la presente solicitud lo cual queda en evidencia con los argumentos expuestos a continuación.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad industrial de los Países de la Comunidad Andina, Página 71, Segunda Edición, 2004.

En primer lugar me permito señalar que contrario a lo que afirma el señor Examinador, el sustituyente B de los compuestos enseñados en D2 no puede ser un fenilo sustituido con un grupo NH₂.



De igual forma en el documento D2 no se contempla que el sustituyente B pueda ser un grupo fenilo sustituido por un grupo -OH. Sumado a estos hechos, considero importante resaltar que **ninguno de los compuestos ejemplificados en D2 se encuentra dentro del alcance de la presente solicitud.**

A este respecto, nótese que ninguno de los compuestos ejemplificados en D2 tiene un grupo R1 = CH₃-tienilo o un grupo B = un arilo sustituido con amino. En vista de esto es claro que ninguno de los compuestos ejemplificados en D1 se encuentra dentro del alcance de la presente solicitud.

Por último, me permito solicitar de manera respetuosa al señor Examinador que tenga en cuenta que, el Manual Andino de Patentes indica que "*Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que **contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención.***"²

Para el caso que nos ocupa, es claro que el documento D2 citado por el señor Examinador no contiene explícitamente todas las características técnicas esenciales del objeto de la invención tal como ha sido definido en las reivindicaciones, toda vez que los compuestos enseñados en D2 no poseen características estructurales idénticas a las reivindicadas en la presente solicitud. En otras palabras, el señor Examinador está considerando una referencia que, si bien está relacionada con el campo técnico de la invención, **no constituye una anticipación relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud porque no contiene explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención bajo estudio.**

² Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad industrial de los Países de la Comunidad Andina, Página 65, Segunda Edición, 2004.

4. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NIVEL INVENTIVO**

Ahora bien, el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **703**, manifiesta que, la presente solicitud carece de nivel inventivo con base en las enseñanzas de los documentos WO9315062 (**D1**) y WO9723466 (**D2**).

4.1 **Consideraciones respecto al documento WO9315062 (D1)**

Con respecto a este documento manifiesta el señor Examinador que:

"Los compuestos allí descritos solamente difieren de los de la fórmula (I) de la presente solicitud en los sustituyentes del núcleo diarilmetilpiperazina. Además de la similitud estructural, estos compuestos también tiene una gran afinidad por los receptores opioides delta, mu, sigma y kappa".

Frente a tal afirmación, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que **la presente solicitud reivindica compuestos que poseen una alta afinidad de unión (sub-nanomolar) por el receptor delta, mientras tienen una baja afinidad de unión (micromolar) por los receptores mu y kappa, tal como se muestra en la tabla que se adjunta al presente memorial como ANEXO 1. Así se puede predecir que estos compuestos que tienen una afinidad selectiva por los receptores delta tendrán una mejora en el perfil de efectos secundarios producidos frente a los compuestos que no son selectivos, es decir frente a los compuestos que tienen afinidad de unión para los tres receptores (delta, mu, kappa) tal como los que enseña el documento D1 citado por el señor examinador.**

Sumado a este hecho, considero importante resaltar que tal como lo ha señalado el señor Examinador el documento D1 abarca una gran cantidad de compuestos que se diferencian de los compuestos de la presente solicitud porque dichos compuestos están sustituidos en el anillo del grupo piperazinil. Muy por el contrario, los compuestos de la presente invención se caracterizan por una estructura en la que no están sustituidos en el anillo del grupo piperazinil.

De hecho, se tendrían que realizar varias selecciones de sustituyentes para llegar a los compuestos reivindicados en la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D1. De igual forma considero importante resaltar que el documento D1 insiste una y otra vez a lo largo de toda la descripción en la importancia de que el anillo piperazinil tenga al menos un sustituyente metilo (página 8; pagina 10; página 11; página 26, tabla I; página 28, tabla II; página 32; página 34; página 36; página 37, tabla III; página 38; página 39; y página 39-40, tabla IV).

De hecho, todos los anillos centrales de piperazinil de los ejemplos 1-50, 53-76, y 78-91 de D1 tienen 2 o más grupos metilo sustituyendo el anillo piperazinil. Específicamente, los ejemplos 1-11, 14-33, 35-38 y 40-91 tienen el anillo del grupo piperazinil dimetil sustituido, mientras los ejemplos 12, 13, 34 y 39 tienen el anillo piperazinil trimetil sustituido. Adicionalmente los ejemplos 51, 52 y 77 contienen anillos piperidinil y no anillos piperazinil. De igual forma el documento D1 enseña en la página 25 que los "compuestos particularmente preferidos" tienen el anillo del grupo piperazinil dimetil sustituido.

Bajo este panorama, es claro que la presente invención sí posee el nivel inventivo requerido frente a D1, toda vez que en el documento D1 no existe ninguna sugerencia o motivación en la cual se pueda basar la persona con conocimientos medios en la materia con el fin de llegar a los compuestos específicos enseñados en la presente solicitud. **Por el contrario D1 lo llevaría muy lejos de dichos compuestos ya que este documento resalta a lo largo de toda la descripción la importancia de tener compuestos con sustituyentes sobre el anillo piperazinil.**

Por tal razón es claro que a partir de las enseñanzas de D1 las cuales comprenden millones de compuestos, la persona versada en la materia no podría llegar de manera obvia a compuestos derivados de piperazinil con una mejora en el perfil de efectos secundarios, afinidad de unión selectiva para el receptor delta y que además tengan un patrón de sustitución como el que exhiben los compuestos ahora reivindicados.

4.2 **Consideraciones respecto al documento WO9723466 (D2).**

Con respecto a este documento manifiesta el señor Examinador que:

"En este documento se sugiere la presencia de alquilheterociclos como sustituyentes del anillo de piperazina ...Estas diferencias estructurales no parecen concederle a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado o ventaja respecto a los presentes en el estado de la técnica".

Frente a tal afirmación, considero importante resaltar que tal como lo ha señalado el señor Examinador, **ninguno de los compuestos ejemplificados en D2 comprende la combinación de grupos sustituyentes que son reivindicados en la presente solicitud.**

Por ejemplo, nótese que D2 enseña en la página 9 que prefiere especialmente compuestos que tengan un grupo R1 seleccionado de H, metilo, alil y -CH₂-ciclopropil. Así mismo los ejemplos 1-51 de D2 están dirigidos a compuestos en los cuales R1 es H, alil, CH₂-ciclopropil, t-BOC (ejemplo 44), o metilcarbonil (ejemplo 42). De otro lado

aunque los ejemplos 52-56 son dirigidos a compuestos en los cuales R1 es un grupo fenil-metilo, dichos ejemplos carecen de un grupo dietilbenzamida (grupo A de D2).

En vista de estos hechos es claro que la persona con conocimientos medios en la materia, no podría llegar de manera obvia a los compuestos reivindicados en la presente solicitud simplemente con el hecho de estudiar las enseñanzas de D2, toda vez que dicho documento no enseña compuestos con afinidad de unión para los receptores delta, mu, kappa que posean patrones de sustitución como los que se presentan en la solicitud bajo estudio, por el contrario enseña compuestos con sustituciones diametralmente diferentes.

5. **ANÁLISIS SUGERIDO DE NIVEL INVENTIVO**

Bajo el panorama que ofrecen los argumentos anteriormente expuestos, solicito al señor Examinador de manera muy respetuosa realizar un nuevo análisis de nivel inventivo de la solicitud, basándose para ello en el enfoque problema-solución contemplado por el Manual Andino de Patentes.

De acuerdo con el citado Manual, *"Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución"*.³

En este sentido, el Manual afirma que para aplicar dicho enfoque es necesario: (i) identificar el estado de la técnica más cercano; (ii) identificar las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y (iii) definir el problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano.

Para el presente caso, el estado de la técnica más cercano está dado por los documentos D1 y D2 citados por el señor Examinador. Estos documentos se diferencian ampliamente de la presente solicitud, dado que no enseñan compuestos con una alta afinidad por los receptores delta (sub-nanomolar) y baja afinidad (micromolar) por los receptores mu y kappa que tengan patrones de sustitución específicos como los reivindicados en la solicitud bajo estudio.

Hecho lo anterior, el Manual indica que: *"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones"*

³ Manual para el Examen de solicitudes de Patentes de Invención, Quito Ecuador 2004, Página 77, numeral 10.2.1

Para responder esta pregunta en el caso que nos ocupa, es de gran importancia tener en consideración que las enseñanzas de los documentos **D1 y D2 citados por el señor Examinador no sugieren o indican compuestos con patrones de sustitución como los ahora reivindicados tengan alta afinidad de unión por el receptor delta y baja afinidad de unión por los receptores mu y kappa con los que se puede obtener una mejora en el perfil de efectos secundarios frente a los compuestos que poseen afinidad por los 3 receptores.**

En vista de este hecho, y considerando las diferencias existentes entre los compuestos enseñados en D1 y D2, y los enseñados en la presente solicitud, **no hay razón para pensar que la persona versada en la materia pueda llegar a obtener compuestos con patrones de sustitución como los actualmente reivindicados, que tengan una alta afinidad por los receptores delta.**

6. **CONCLUSIÓN**

Queda entonces plenamente demostrado que entre la presente solicitud y los documentos D1 y D2, existen diferencias diametrales, las que además no son obvias para la persona versada en la materia, lo cual afirma que la presente invención si es novedosa e inventiva frente a dichos documentos.

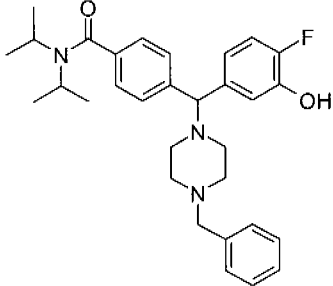
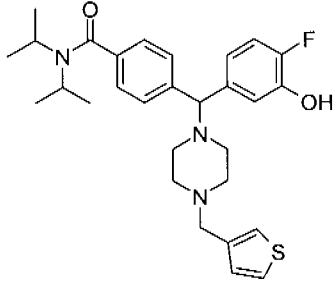
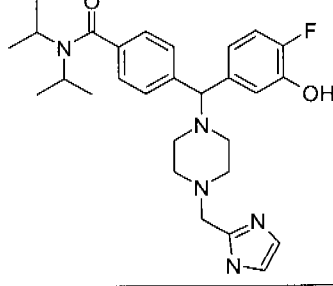
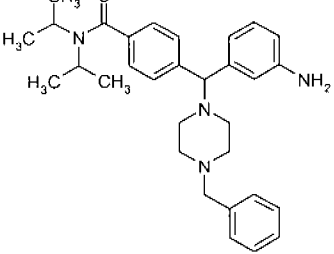
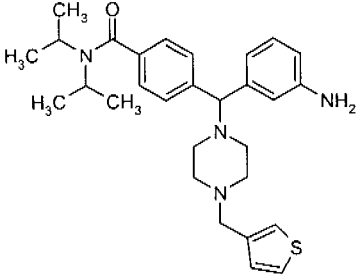
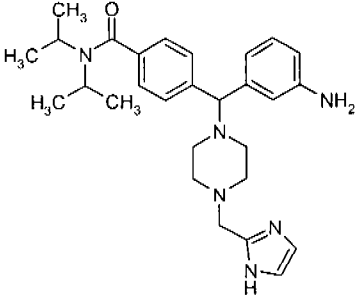
7. Anexo me permito presentar Copia del ANEXO 1 que corresponde a la tabla de actividad de los compuestos sobre los receptores.

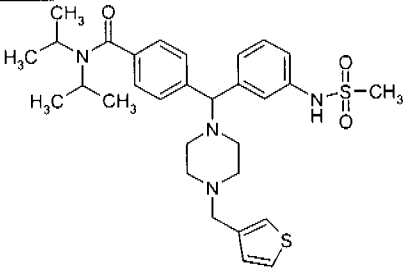
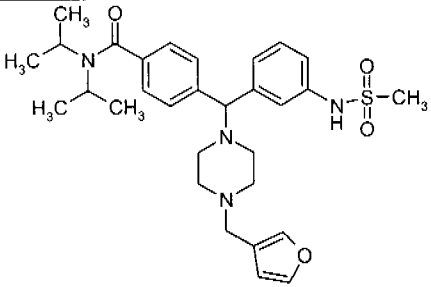
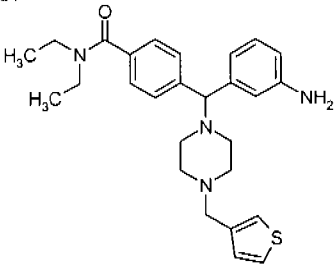
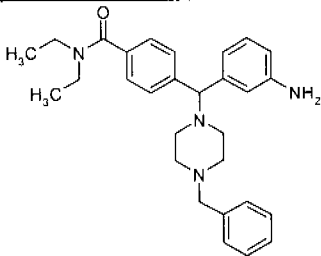
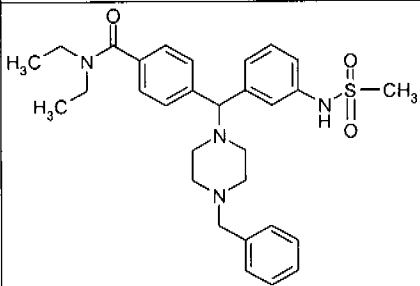
8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39'690.713 de Usaquén
T.P. 53.215

ANEXO 1

Ejemplo No.	Estructura Molecular	IC ₅₀ (nM) delta	IC ₅₀ (nM) mu	Selectividad del receptor delta sobre el receptor mu	IC ₅₀ (nM) kappa	Selectividad del receptor delta sobre el receptor kappa
1		1.05	229.68	218.74	1103.88	1051.31
2		0.60	343.69	572.82	432.41	720.68
3		0.673	2646.96	3933.08	5172.498	7685.73
4		1.86	1725.95	927.93	--	--
5		2.07	2951.82	1426	--	--
6		12.94	--	--	--	--

Ejemplo No.	Estructura Molecular	IC ₅₀ (nM) delta	IC ₅₀ (nM) mu	Selectividad del receptor delta sobre el receptor mu	IC ₅₀ (nM) kappa	Selectividad del receptor delta sobre el receptor kappa
7		0.806	212.22	263.30	2718.908	3373.33
8		0.548	94.305	172.09	1372.315	2504.22
9		0.82	1145.69	1397.18	7637.33	9313.82
10		0.85	1636.03	1924.74	6678.97	7857.61
11		0.71	223	314.08	4666.69	6572.80

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

Radicación No. 03 100169

Clasificación Internacional (IPC): C07D 233/94, A61K 31/495, A61P 25/04

Concepto Técnico No. 1911

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/SE02/00956</u>		
Fecha de Presentación Internacional.	<u>16/05/2002</u>		

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

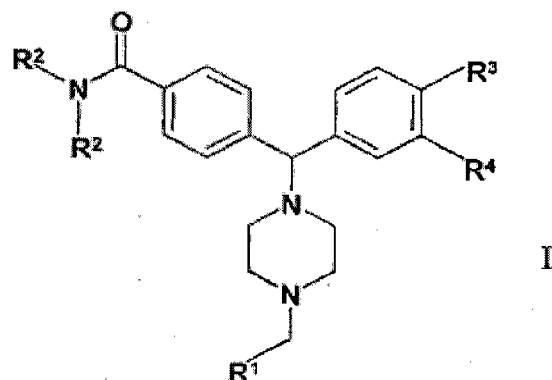
- 1.1. Descripción: Folios 64 a 128.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 143 a 148.
- 1.3. Prioridad: SE 0101772-2 del 18/05/2001 y SE 0103820-7 del 15/11/2001.
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 164 a 172.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE 4 (FENIL-PIPERAZINIL-METIL) BENZAMIDA Y SUS USOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O DESORDENES GASTROINTESTINALES.

Objeto de la invención:

El objeto de la presente solicitud de patente consiste en compuestos de fórmula general (I), así como procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas de los mismos



Reivindicaciones 1 a 7 y 11: Compuestos de fórmula general (I).

Reivindicaciones 8 a 10: Proceso de preparación de compuestos de fórmula (I)

Reivindicación 12: Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer compuestos agonistas de los receptores opioides (μ , κ y δ) que sean útiles para el tratamiento del dolor, la ansiedad y desórdenes gastrointestinales con propiedades mejoradas de estabilidad y biodisponibilidad con respecto a los ya conocidos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de 4 (fenil-piperazinil-metil) benzamida de fórmula general (I).

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 233/94, A61K 31/495 y A61P 25/04.

3. De la solicitud de patente

3.1. Descripción: (artículo 28 D 486)

La descripción divulga de manera clara y completa la invención para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto, la descripción cumple con el requisito de claridad y comprensión de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones: (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 12 son claras, concisas, están enteramente sustentadas en la descripción y cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción de acuerdo al artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La presente solicitud de patente comprende solamente una invención y por lo tanto cumple con el requisito de unidad de invención.

5. Es una invención (artículo 15 D 486)

El objeto de la presente solicitud puede ser considerado como una invención de acuerdo al artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 12 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del artículo 20 de la Decisión 486.

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

El contenido de las reivindicaciones 1 a 12, no comprende usos ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

8. 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 18/05/2001, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 9315062	Opioid diarylmethylpiperazines and piperidines	05/08/1993
D2	WO 9723466	Novel compounds with analgesic effect	03/07/1997

9. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta hace una objeción al requerimiento de falta de novedad enunciada en el concepto técnico número 703 argumentando que *en contraste con la presente invención, el documento D1 enseña y ejemplifica compuestos que tienen múltiples posibilidades de sustitución sobre el anillo del grupo piperazinil los cuales no están contemplados en el alcance de la presente invención.*

Al respecto cabe resaltar que muy claramente el capítulo reivindicatorio de D1 enuncia que en la fórmula general allí descrita los sustituyentes R3, R4 y R5 del grupo piperazinil pueden representar Hidrógeno o metil y que en ningún caso el número de metilos es mayor a 2, y no corresponden a múltiples posibilidades como argumenta el solicitante en su respuesta.

El solicitante también argumenta que *Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella*, a este respecto cabe indicar que la fórmula (I) y las de los documentos citados corresponden a fórmulas *Markush* que se solapan y que evidentemente hay un subgrupo de compuestos de la fórmula (I) que son idénticos a los descritos en D1 y D2 que **no aportan ningún efecto técnico nuevo** en el campo de solapamiento.

De la misma manera, el solicitante argumenta que *el sustituyente B de la fórmula descrita en D2 no puede representar un fenilo sustituido con NH₂ y que ninguno de los compuestos ejemplificados en D2 se encuentra dentro del alcance de la presente solicitud.*

A este respecto, el capítulo reivindicatorio de D2 define el sustituyente B, entre otros significados, como un aromático sustituido, dentro de los cuales está el sustituyente aminofenil. Es importante recalcarle al solicitante que los ejemplos ilustran algunas realizaciones de la invención y de ninguna manera limitan el alcance de ésta, razón por la cual no se aceptan los argumentos del solicitante al pretender que se realice la evaluación de novedad solamente teniendo en cuenta los compuestos ejemplificados en las anterioridades.

En cuanto a la objeción a la falta de nivel inventivo el solicitante argumenta *que la presente solicitud reivindica compuestos que poseen una alta afinidad de unión (sub-nanomolar) por el receptor delta, mientras una baja afinidad de unión (micromolar) por los receptores mu y kappa, por lo cual los compuestos reivindicados tienen una afinidad selectiva por los receptores delta y tendrían una mejora en el perfil de efectos secundarios.*

Con relación a lo anterior, es claro que al igual que los compuestos de la presente solicitud, los compuestos descritos en D1 tienen alta afinidad de unión (subnanomolar) por el receptor delta, pero también presentan menor afinidad con el receptor mu (ver ejemplos 11, 13, 15, 34, 36 y 59 de la tabla A) lo cual indica que no hay ningún efecto sorprendente o mejorado de los compuestos de la invención con respecto a los de D1.

De la misma manera, es importante destacar que el problema técnico planteado de la actual solicitud está directamente relacionado con la afinidad por el receptor delta y el hecho de encontrar una baja afinidad por los otros receptores opioides, no se puede considerar como un avance en el campo técnico de la invención. De otro lado, no se anexan datos que demuestren una disminución de los efectos secundarios al utilizar los compuestos de la invención con respecto a los del arte previo.

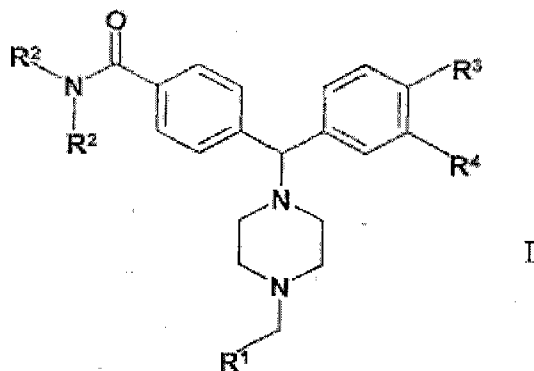
Dados los anteriores argumentos, queda mas que evidenciado que las objeciones hechas por el solicitante en cuanto al análisis de patentabilidad realizado por este despacho, carecen de fundamento y de argumentos técnicos válidos para ser tenidos en cuenta.

10. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

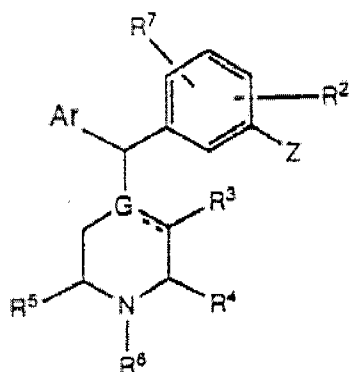
Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

10.1. Novedad: (artículo 16 D 486)

La presente la solicitud de patente reivindica compuestos de fórmula general (I)



El documento D1 describe compuestos y procesos de preparación de diaril piperazinas de fórmula:



Comparando elemento por elemento la fórmula general (I) con la de D1, encontramos que realizando los respectivos reemplazos de los sustituyentes se obtienen compuestos comunes si en la fórmula (I) $R^1 = \text{fenil}$, $R^2 = \text{etil}$, $R^3 = \text{F}$, $R^4 = \text{NH}_2$ y se reemplazan los sustituyentes de D1 así:

$G = \text{N}$

$\text{Ar} = \text{Fenil} - \text{Y}$

$\text{Y} = \text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

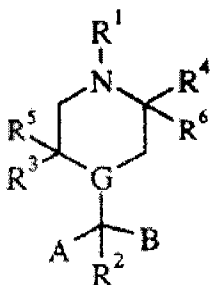
$R^2 = \text{F}$

$R^3, R^4, R^5 = \text{H}$

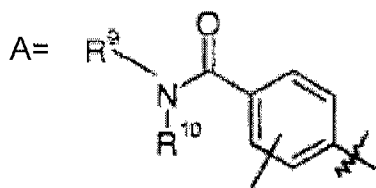
$R^6 = \text{bencil}$

$Z = \text{NH}_2$

El documento D2 describe compuestos de fórmula:



Al comparar elemento por elemento la fórmula general (I) con la de D2, encontramos que al realizar los reemplazos de los sustituyentes se obtienen compuestos comunes si en la fórmula (I) $R^1 = \text{tienil}$, $R^2 = \text{etil}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{NH}_2$ y se reemplazan los sustituyentes de D2 así:



$B = \text{aminofenil}$

$R^1 = \text{CH}_3\text{-tienilo}$

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 = \text{H}$

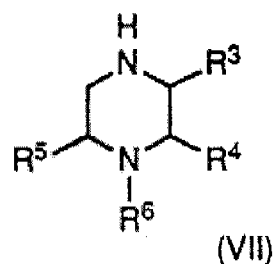
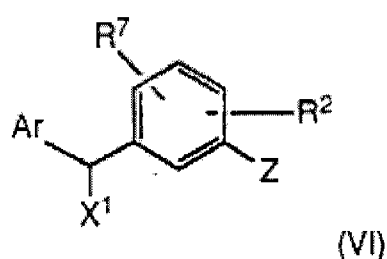
Así mismo, en las anterioridades citadas se podrían encontrar más compuestos idénticos a los de la actual solicitud, por lo cual se puede considerar que los compuestos de la reivindicación 1 de la presente solicitud no cumplen con el requisito de novedad.

Debido a que pueden existir compuestos en la presente solicitud cuya novedad podría no verse afectada por las anterioridades citadas, se evaluó el nivel inventivo de ellos.

10.2. Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

El estado de la técnica más cercano es el documento D1. Los compuestos de la presente solicitud solamente difieren de los de D1 en los sustituyentes del núcleo de diarilmetilpiperazina. Además de la similitud estructural, estos compuestos también tienen una gran afinidad por los receptores opioides delta, mu, sigma y kappa (δ , μ , σ , κ), lo cual los hace útiles en el tratamiento de diversos trastornos, entre ellos el dolor, depresión, asma y desórdenes gastrointestinales.

Los procesos de preparación de los compuestos descritos en D1 también son muy similares a los descritos en las reivindicaciones 8 a 10 de la presente solicitud para preparar los compuestos de fórmula (I). Así, D1 describe procesos para preparar diarilpiperazinas a partir de compuestos de fórmula (VI) y (VII) (ver esquema A página 46):



En donde X^1 es halógeno.

El documento D2 describe derivados de piperazina afines a receptores opioides μ y su utilidad como analgésicos. La estructura de los compuestos de la fórmula (I) de la presente solicitud es también muy similar a la de los descritos en D2, pues solo se diferencian en los sustituyentes del núcleo de piperazina. En este documento se sugiere la presencia de alquilheterociclos como sustituyentes del anillo de piperazina (correspondiente a R^1 en la fórmula (I)).

Estas diferencias estructurales no le conceden a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado, ventaja o mejoría con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que siguen siendo útiles para el tratamiento de trastornos asociados a la actividad de los receptores opioides (δ , μ , σ , κ) y no se muestran datos que demuestren mayor eficacia de los compuestos reivindicados en la presente solicitud con respecto a los presentes en el estado de la técnica, por lo tanto se les puede considerar compuestos alternativos a los ya conocidos.

Teniendo en cuenta el problema técnico de la presente solicitud, el cual es la necesidad de proveer compuestos agonistas de los receptores opioides (μ , κ y δ) con propiedades mejoradas que sean útiles para el tratamiento del dolor, la ansiedad y desórdenes gastrointestinales, vemos que la información de las anterioridades citadas le sugieren al experto en la materia, utilizando sus conocimientos generales, sintetizar compuestos derivados de piperazina similares mediante procesos conocidos y solucionar así este problema técnico de manera obvia, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

11. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1 a 12 (folios 143 a 148).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1911	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
---------------------------	---