

BOGOT A - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
C A B L E S : L L O R E D A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-078835- -00006-0000

Fecha: 2008-05-12 16:32:10 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Re: P1.-ABBOTT LABORATORIES. -Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "BENCIMIDAZOLES ÚTILES EN EL
TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL".-Clase C07D
235/06.-Expediente número 03-078.835.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 28 de Diciembre de 2007, así como a mi solicitud de plazo del 25 de Marzo de 2008 para responder al auto antes mencionado.

2. Con el fin de de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en el Concepto Técnico No. **2660** bajo los acápites de Claridad de la Solicitud, Novedad y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio de la solicitud en mención, por medio de las cuales no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES NO ACEPTADAS**

Antes de entrar a analizar y responder de fondo el Concepto Técnico No. 2660 en lo pertinente, el señor Examinador manifiesta que no acepta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente porque en su opinión **"exceden las facultades que confiere el texto del tratado (PCT) en cuanto a modificaciones se refiere en torno al alcance y ámbito de la invención"**.

A este respecto el único fundamento planteado por el señor examinador radica en el hecho de que el capítulo reivindicatorio modificado al momento de entrar en fase nacional pasó de referirse a reivindicaciones de método para ahora referirse a reivindicaciones de compuesto.

Difiero respetuosamente de la opinión expresada por el señor examinador y por el contrario manifiesto que el límite de la invención al encontrarse en trámite, está dado por el sustento que sus reivindicaciones puedan encontrar en su descripción. En consecuencia, lo correcto en este caso hubiese sido señalar cuales son las reivindicaciones solicitadas que no encuentran sustento descriptivo, para proceder a objetar la solicitud por falta de claridad, pero habiendo estudiado de fondo el capítulo presentado para su consideración.

Pese a lo anterior, solicito a su Despacho tener en cuenta, como se explica adelante, que las reivindicaciones 1 a 89 modificadas están siendo ahora eliminadas del capítulo reivindicatorio que se presenta junto con el presente memorial.

4. **MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Atentamente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido eliminar las reivindicaciones 1 a 89 y 103 a 112 originalmente presentadas, de forma que el nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 13 reivindicaciones, las cuales corresponden básicamente a las reivindicaciones 90 a 102 originalmente presentadas, pero en las cuales se han hecho las modificaciones que se mencionan a continuación:

- En la nueva reivindicación 1 (reivindicación 90), se limitaron drásticamente los posibles significados de la variable A, y la variable R_E se restringió únicamente a hidrógeno. Asimismo, tal como se comenta en el numeral 5 del presente memorial, se precisó adecuadamente el número de átomos de carbono de las cadenas alquílicas, alcoxílicas, etc., de los radicales R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Z₁, Z₂, R_A, R_B, R_C y R_D.

- En las nuevas reivindicaciones 2 y 3 (reivindicaciones 91 y 92) la variable R_E se restringió exclusivamente a hidrógeno.
- La nueva reivindicación 4 corresponde exactamente a la reivindicación 93 originalmente presentada.
- En la nueva reivindicación 5 (reivindicación 94) el significado de R_E se restringió exclusivamente a hidrógeno, y tal como se comenta en el numeral 5 del presente memorial, se precisó adecuadamente el número de átomos de carbono de las cadenas alquílicas, alcoxílicas, etc., de los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z_1 , Z_2 , R_A , R_B , R_C y R_D .
- En las nuevas reivindicaciones 6 y 7 (reivindicaciones 95 y 96) la variable R_E se restringió exclusivamente a hidrógeno.
- La nueva reivindicación 8 corresponde exactamente a la reivindicación 97 originalmente presentada.
- En las nuevas reivindicaciones 9, 11 y 12 (reivindicaciones 98, 100 y 101) la variable R_E se restringió exclusivamente a hidrógeno.
- Finalmente, las nuevas reivindicaciones 10 y 13 corresponden exactamente a las reivindicaciones 99 y 102 originalmente presentadas.

Sobre este particular, me permito afirmar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud **no amplían de manera alguna el alcance de la invención originalmente presentada**, toda vez que presentan adecuado sustento en la memoria descriptiva de la invención en cuestión, y se realizaron para cumplir adecuadamente con las disposiciones estipuladas en la Decisión 486.

5. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

"En las connotaciones que toman cada uno de los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z_1 , Z_2 , R_A , R_B , R_C y R_D no se determina el número de átomos que conforman la cadena carbonada en los sustituyentes: alcoxi, alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, carboxi, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo; por esta razón se recomienda al solicitante precisar el alcance de las definiciones presentadas para los radicales en comento incluyendo el número de átomos de la cadena "

Atendiendo a la anterior objeción, el solicitante de la presente invención ha decidido modificar la redacción de las reivindicaciones 90, 94, 98, 100 y 101 originalmente presentadas (nuevas reivindicaciones 1, 5, 9, 11 y 12), definiendo, según el caso, los siguientes radicales como posibles significados de las variables R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z_1 , Z_2 , R_A , R_B , R_C y R_D :

alcoxi C_1 - C_{10} , alquilo C_1 - C_{10} , alquenilo C_2 - C_{10} , alquil C_1 - C_{10} sulfinilo, alquil C_1 - C_{10} sulfonilo, alquil C_1 - C_{10} tio, alquinilo C_2 - C_{10} , alcoxi C_1 - C_{10} carbonilo, alquil C_1 - C_{10} carbonilo, alquil C_1 - C_{10} carboniloxi, haloalcoxi C_1 - C_{10} , haloalquilo C_1 - C_{10} y hidroxialquilo C_1 - C_{10} .

Dichas modificaciones presentan adecuado sustento en las páginas 50 a 55 de la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente.

6. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

De otro lado, el señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

"Las cláusulas 1 a 89 que reivindican un método de tratamiento farmacoterapéutico basado en la actividad de los compuestos de fórmula (I) se relacionan directamente con la excepción que contempla el artículo 20 literal d) de la norma andina, en la que se excluye de patentabilidad los métodos para el tratamiento humano o animal indiscriminadamente de su fundamento. En consecuencia, las cláusulas en comento no pueden ser objeto de estudio y por consiguiente deben eliminarse del alcance de la invención"

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido eliminar las reivindicaciones 1 a 89 originalmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada a éste respecto.

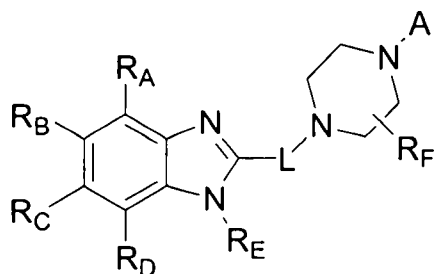
7. EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD

El señor Examinador ha objetado las reivindicaciones 90 a 112 originalmente presentadas por la supuesta falta de novedad frente a las enseñanzas del documento WO 9422839 (D3).

En vista de lo anterior, inicialmente me permito resaltar una vez más que las reivindicaciones 103 a 112 fueron eliminadas, mientras que las reivindicaciones 90 a 102 corresponden básicamente a las nuevas reivindicaciones 1 a 13.

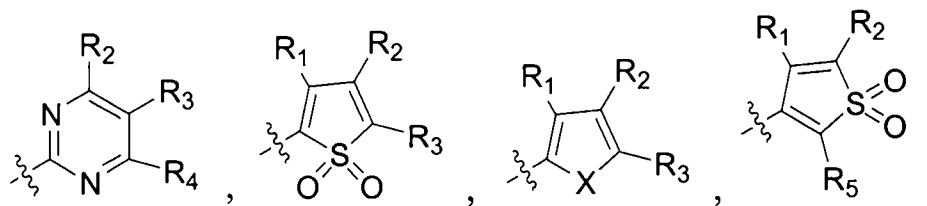
De otro lado, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que de acuerdo a lo enseñado en el documento **D3**, el sustituyente **R₂** de la estructura química general allí revelada, representa un grupo alquiloC₁-C₆, alcoxiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquinilo, arilo, arilalquiloC₁-C₆, arilalcoxiC₁-C₆, arilalqueniloC₂-C₆, arilalquiniloC₂-C₆, heteroarilo, heteroarilalquilC₁-C₆, heteroarilalquenilC₂-C₆ ó heteroarilalquinilC₂-C₆ opcionalmente sustituidos.

Sin embargo, en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente se establece de manera específica que en los compuestos de fórmula general (II):



Estructura química general de los
compuestos de fórmula (II)

la variable **A** se selecciona de:

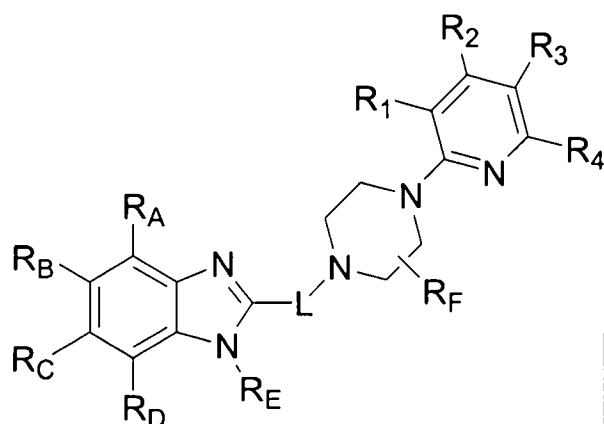


donde:

X se selecciona entre el grupo formado por NH, O y S; y,

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por: hidrógeno, alcoxiC₁-C₁₀, alquenoC₂-C₁₀, alquiloC₁-C₁₀, alquilC₁-C₁₀sulfinilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilo, alquilC₁-C₁₀tio, alquiniloC₂-C₁₀, alcoxiC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀carboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxiC₁-C₁₀, haloalquiloC₁-C₁₀, hidroxilo, hidroxialquiloC₁-C₁₀, mercapto, nitro, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)carbonilo, donde **Z₁** y **Z₂** se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquiloC₁-C₁₀, alquilC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilo y formilo.

Asimismo, en la nueva reivindicación 5 de la presente solicitud de patente se establece de manera específica que los compuestos de fórmula (III) presentan la siguiente estructura:



Estructura química general de los compuestos de fórmula (III)

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilC₁-C₁₀sulfinilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilamino, alquilC₁-C₁₀tio e hidroxilo;

De lo anterior, es evidente que mientras las enseñanzas del documento D3 indican simplemente que la variable R₂ puede corresponder a grupos arilo ó grupos heteroarilo, en la presente

solicitud de patente se revelan de manera más específica los posibles significados de dicho grupo químico.

En conexión con lo anterior, atentamente me permito dirigir la atención del señor Examinador hacia lo estipulado en el Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de propiedad industrial de los Países de la Comunidad Andina, con respecto al análisis de novedad de una solicitud de patente. En este sentido, dicho Manual establece que:

"Una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de ésta expresión, pero un elemento específico sí destruye la novedad de una reivindicación general que lo incluya."

Con base en lo anterior, es claro que el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D3, toda vez que en la invención de patente en cuestión se revelan estructuras químicas más específicas que las estructuras químicas generales enseñadas en dicho documento D3.

8. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

De otro lado, el señor examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones 90 a 112 originalmente presentadas con base en las enseñanzas de los documentos EP 0882718 (D1) y US 3472854 (D2).

En vista de lo anterior, inicialmente me permito resaltar una vez más que las reivindicaciones 103 a 112 fueron eliminadas, mientras que las reivindicaciones 90 a 102 corresponden básicamente a las nuevas reivindicaciones 1 a 13.

A parte de lo anterior, atentamente me permito resaltar ante ese Despacho que a lo largo de los documentos D1, D2 e incluso D3 no existe ninguna sugerencia que le permita a una persona versada en la materia técnica predecir que los **novedados compuestos revelados en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente puedan presentar actividad como agentes farmacológicos útiles en el tratamiento de disfunciones sexuales; por lo tanto, es claro que dicha persona experta**

en la materia que hubiera pretendido arribar a los compuestos revelados en la presente invención no solamente habría requerido determinar de manera específica la estructura química de los compuestos de interés a partir de las enseñanzas de las anterioridades, sino que adicionalmente habría tenido que identificar la efectiva actividad de dicho novedosos compuestos sobre los desórdenes corporales responsables de las disfunciones sexuales.

En vista de lo anterior, atentamente me permito manifestar que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un indiscutible carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3.

9. **CONCLUSIÓN**

En resumen, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio a partir de los comentarios expuestos por el señor Examinador en su concepto técnico N° 2660, así como los argumentos técnicos presentados para demostrar la novedad y el nivel inventivo que caracterizan a la materia revelada en la presente invención, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador frente a la solicitud de patente en cuestión.

De conformidad con lo anterior, se ha demostrado que las nuevas reivindicaciones, tal como han sido modificadas y presentadas junto con este memorial son claras y sí cumplen con los requisitos de claridad, novedad y nivel inventivo requeridos y por tanto, son merecedoras del privilegio de patente solicitado.

10. Anexo al presente memorial me permito presentar:

(a) Recibo número 08-36,051, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

(b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones, que reemplaza al capítulo originalmente presentado y en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 09 MAY 2008
Ante mi PARLO MENDEZ BARRIAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*
quien (es) exhibió(aron) la(s) C.C.
CC 39.690.713
T.P. 53.215
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



305

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 36,051
FECHA : MAYO 7 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756098	07/05/2008	1,109,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

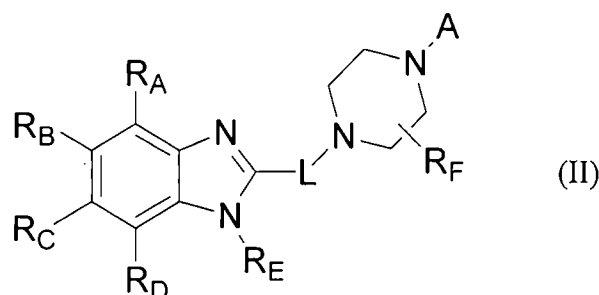
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

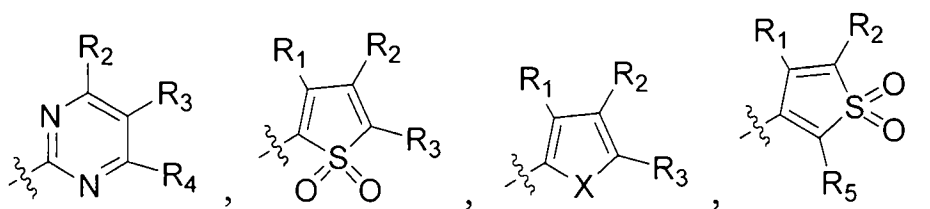
1.

Un compuesto de fórmula (II)



ó una sal aceptable para uso farmacéutico, éster ó amida del mismo, donde:

A se selecciona entre el grupo formado por:



X se selecciona entre el grupo formado por NH, O y S;

L se selecciona entre el grupo formado por CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ y CH₂CH₂CH₂CH₂;

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por: hidrógeno, alcoxiC₁-C₁₀, alqueniloC₂-C₁₀, alquiloC₁-C₁₀, alquilC₁-C₁₀sulfinilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilo, alquilC₁-C₁₀tio, alquiniloC₂-C₁₀, alcoxiC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀carboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxiC₁-C₁₀, haloalquiloC₁-C₁₀, hidroxí, hidroxialquiloC₁-C₁₀, mercapto, nitro, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)carbonilo, donde Z₁ y Z₂ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquiloC₁-C₁₀, alquilC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilo y formilo;

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxiC₁-C₁₀, alqueniloC₂-C₁₀, alquiloC₁-C₁₀, alquilC₁-C₁₀sulfinilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilo, alquilC₁-C₁₀tio, alquiniloC₂-C₁₀, alcoxiC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀carboniloxi, carboxi, ciano,

formilo, halógeno, haloalcoxiC₁-C₁₀, haloalquiloC₁-C₁₀, hidroxí, hidroxialquiloC₁-C₁₀, mercapto, nitro, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)carbonilo;

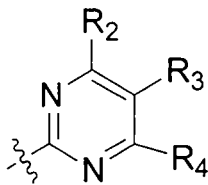
R_E es hidrógeno; y,

R_F se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno y alquiloC₁-C₁₀;

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

R_A, **R_B**, **R_C** y **R_D** se seleccionan de manera independiente del grupo formado por hidrógeno y halógeno; y,

A es



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

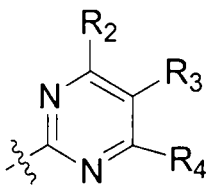
R_A, **R_B**, **R_C** y **R_D** se seleccionan de manera independientemente del grupo formado por hidrógeno y halógeno;

R_F es hidrógeno;

L es CH₂;

R₂, **R₃** y **R₄** son cada uno hidrógeno; y,

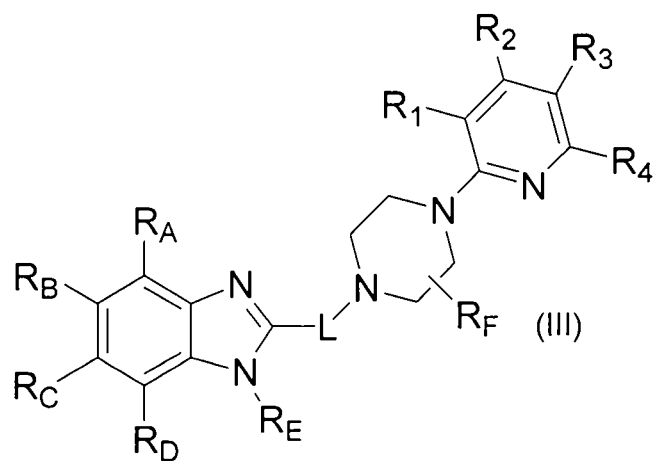
A es



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, el cual es:

2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

5. Un compuesto de fórmula (III)



o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster ó amida del mismo, donde:

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilC₁-C₁₀sulfinilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilamino, alquilC₁-C₁₀tio e hidroxilo;

L se selecciona entre el grupo formado por CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂ y CH₂CH₂CH₂CH₂;

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxiC₁-C₁₀, alqueniloC₂-C₁₀, alquiloC₁-C₁₀, alquilC₁-C₁₀sulfinilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilo, alquilC₁-C₁₀tio, alquiniloC₂-C₁₀, alcoxiC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀carboniloxi, carboxi, ciano, formilo, halógeno, haloalcoxiC₁-C₁₀, haloalquiloC₁-C₁₀, hidroxil, hidroxialquiloC₁-C₁₀, mercapto, nitro, -NZ₁Z₂ y (NZ₁Z₂)carbonilo donde Z₁ y Z₂ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquiloC₁-C₁₀, alquilC₁-C₁₀carbonilo, alquilC₁-C₁₀sulfonilo y formilo;

R_E es hidrógeno; y

R_F se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno y alquiloC₁-C₁₀; con la salvedad de que cuando R_F es hidrógeno, al menos uno de R₁, R₂, R₃, o R₄ es distinto de hidrógeno;

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

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno e hidroxilo; y,

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno.

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

R₁, R₂ y R₄ son cada uno hidrógeno;

R₃ es hidroxilo;

L es CH₂;

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno; y,

R_F es hidrógeno.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, el cual es:

6-[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-ol.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno;

L es CH₂;

R_A, R_B, R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno; y,

R_F es alquilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, el cual es seleccionado del grupo que consiste de:

2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol;

2-[[[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-benzimidazol; y

2-[[[(2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-benzimidazol.

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

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilC₁-C₁₀sulfonilamino; y,

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno.

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

R_2 , R_3 y R_4 son cada uno hidrógeno;

R_1 es alquil C_{1-10} sulfonilamino;

L es CH_2 ;

R_A , R_B , R_C y R_D se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno; y,

R_F es hidrógeno.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, el cual es:

N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metansulfonamida.



34
D₃

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF A SERIES OF DIAMINOALKYL SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE AS NEUROPEPTIDE Y Y1 RECEPTOR ANTAGONISTS

Hamideh Zarrinmayeh,* Dennis M. Zimmerman, Buddy E. Cantrell, Douglas A. Schober, Robert F. Bruns,
Susan L. Gackenhimer, Paul L. Ornstein, Philip A. Hipskind, Thomas C. Britton, and Donald R. Gehlert

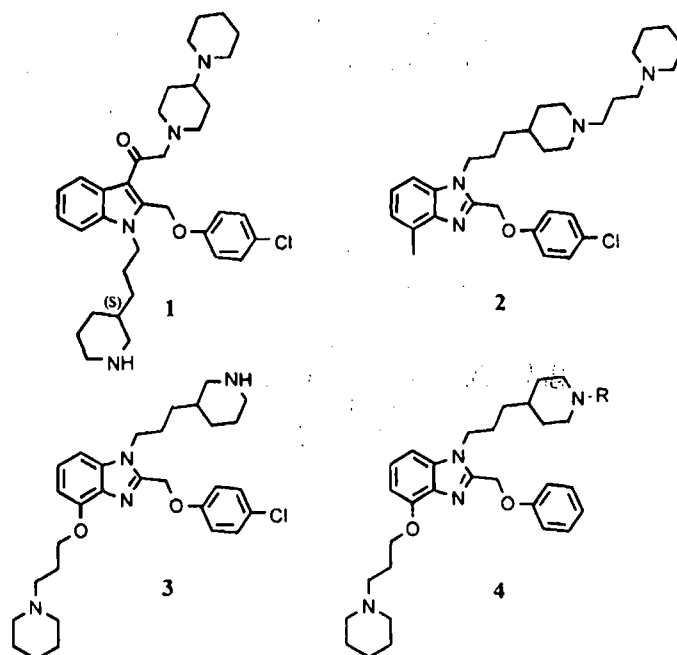
Eli Lilly and Company, Lilly Research Laboratories, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, U.S.A

Received 28 October 1998; accepted 6 January 1999

Abstract: A series of benzimidazoles (**4**) was synthesized and evaluated in vitro as potent and selective NPY Y1 receptor antagonists. Substitution of the piperidine nitrogen of **4** with appropriate R groups resulted in compounds with more than 80-fold higher affinity at the Y1 receptor compared to the parent compound **5** (R = H). The most potent benzimidazole in this series was **21** ($K_i = 0.052$ nM). © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Neuropeptide Y (NPY) is a 36 amino acid peptide found and isolated in 1982.¹ Besides its high concentration in the central nervous system,² NPY is also widely distributed throughout the peripheral nervous system.³ NPY is involved in a broad spectrum of brain functions, including food intake,⁴ blood pressure regulation,⁵ hormone secretion,⁶ sexual behavior,⁷ and circadian rhythm.⁸ Specifically, NPY's role in feeding disorders has been focus of the recent research in this field. Chronic injection of NPY in rats produces profound overeating, particularly of carbohydrate and fat that leads to the development of obesity.⁹ NPY mediates its biological effects through a portfolio of G-protein coupled receptors. The receptor mediating the effects of NPY on food intake remains a controversial topic. While several investigators have suggested the Y1 receptor mediates this response,² the more recently discovered Y5 receptor has emerged as a promising candidate.^{10,12}

Previously discovered NPY Y1 receptor antagonists include BIBP3226,¹¹ SR120819A,¹⁴ and PID160170.¹⁵ Although these antagonists have been useful as pharmacological tools, particularly BIBP3226, there is still a need for more potent and selective antagonists. Recently, we have disclosed the structure-activity relationship of the two novel series of the NPY Y1 receptor antagonists, represented by the indole **1**¹⁶ and the benzimidazoles **2** and **3**.^{17,18} Within the benzimidazole series Y1 antagonists, we have shown that the activity was enhanced with two appropriately positioned aminoalkyl groups such as piperidinylalkyl functionalities at either N1 (**2**) or N1 and C4 positions (**3**). These two compounds represent the most potent benzimidazole analogues reported in our previous work. The goal of this work was to rationally combine these previous discoveries to provide antagonists with even higher potency and better selectivity at the Y1 receptor.

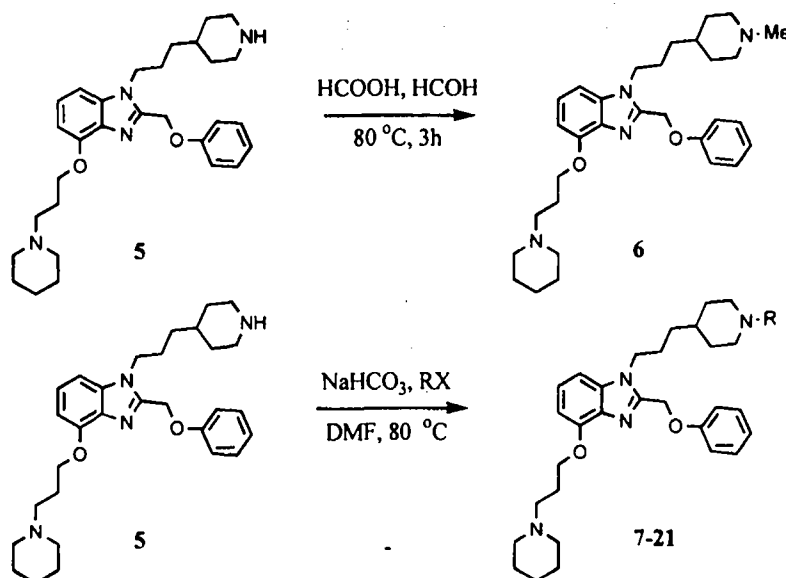


In this work, our SAR studies were extended in the benzimidazole series through substitution of the piperidine nitrogen of compound 4. The binding affinities of these new compounds were determined by measuring their ability to displace [^{125} I]-peptide YY binding to cloned human Y1 receptors expressed in AV-12 cells.¹⁸ To evaluate selectivity, some selected analogs were assessed for their ability to inhibit [^{125} I]-peptide YY binding to NPY Y2, Y4 and Y5 expressed in CHO cells. In vitro functional activity of selected compounds was determined by their ability to antagonize 1 nM NPY's inhibition of forskolin-stimulated cyclic AMP accumulation in SK-N-MC cells.

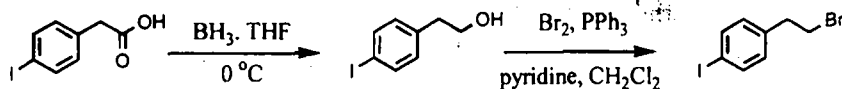
Chemistry

Synthesis of the benzimidazoles 2, 3, and 5 have been reported previously.^{17,18} As shown in Scheme 1, compound 6 was prepared by heating benzimidazole 5 with 96% formic acid and 37% formaldehyde for 3 h. Alkylation of 5 under standard condition (NaHCO_3 , DMF, alkyl halide (bromide or chloride), 80 °C) gave products 7–21 as shown in Scheme 1. In many cases alkyl bromides were commercially available or they were prepared from a commercially available starting materials. For example *p*-iodophenylethylbromide was prepared from the reduction of the *p*-iodophenylacetic acid with borane (BH_3 , THF, 0 °C) and subsequent bromination of the alcohol (Br_2 , PPh_3 , Pyridine, CH_2Cl_2), Scheme 2.

Scheme 1

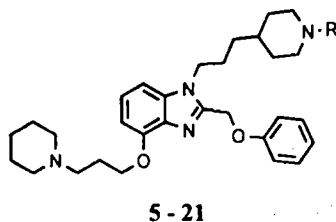


Scheme 2



Pharmacology

The binding affinity data for the new compounds is presented in Table 1. Compounds with diverse R groups were prepared in order to understand their nature of binding to the Y1 receptor and also to utilize this information for preparing more potent antagonists. Replacement of hydrogen with methyl, *i*-propyl or propenyl groups produced a small increase in Y1 receptor affinity. Higher increases in affinity were found through substitution with larger alkyl groups such as *i*-butyl, methylcyclohexyl and ethylcyclohexyl (compounds 9–13). Incorporation of another polar moiety such as piperidine as well as elongation of the tether also increased the binding affinity (14 compared to 5). Interestingly phenylethyl (15) or phenylpropyl (16) substitution on the nitrogen resulted in compounds with very high affinity. Comparison of the binding affinities of 14, 15, and 16 suggest the discovery of a new binding pocket in the Y1 receptor that is sensitive to both hydrophobic and hydrophilic functionalities. We further characterized binding to this pocket through incorporation of the carbonyl group in the alkylaryl substituent (18 and 19). Compounds 18 and 19 bound with very high affinities. A further break-through occurred with *p*-iodophenylethyl substitution which gave compound 21 with binding affinity of 0.052 nM. Compound 21 is the highest affinity Y1 receptor antagonist discovered to date.

Table 1. In vitro binding affinities of substituted benzimidazoles 5–21 at the NPY receptor in AV-12 cell line

Compounds	R	NPY-Receptor Binding K_i (nM) $\pm$ SEM
1	-	0.75 $\pm$ 0.02
2	-	4.5 $\pm$ 0.1
3	-	1.7 $\pm$ 0.03
5	H	4.5 $\pm$ 0.045
6	CH ₃	1.62 $\pm$ 0.03
7	CH(CH ₃) ₂	1.61 $\pm$ 0.34
8	CH ₂ CH=CH ₂	1.63 $\pm$ 0.00
9	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0.829 $\pm$ 0.033
10	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	0.707 $\pm$ 0.021
11	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0.290 $\pm$ 0.005
12	CH ₂ (CH ₂) ₆	0.393 $\pm$ 0.036
13	CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₆	0.285 $\pm$ 0.004
14	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₅	0.106 $\pm$ 0.564
15	CH ₂ CH ₂ Ph	0.191 $\pm$ 0.005
16	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	0.361 $\pm$ 0.01
17	CH ₂ CH=CHPh	0.183 $\pm$ 0.008
18	CH ₂ CH ₂ COPh	0.112 $\pm$ 0.02
19	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COPh	0.132 $\pm$ 0.00
20	CH ₂ CH ₂ Ph-OH	0.313 $\pm$ 0.001
21	CH ₂ CH ₂ Ph-I	0.052 $\pm$ 0.005

Antagonist activity (K_i) of selected compounds such as **13**, **14**, **16**, and **21** was measured to be respectively 5.2, 0.564, 3.4, and 6.00 nM in adenylate cyclase assays using SK-N-MC cell line. Selected Y1 antagonists including **21** were tested for affinity to human Y2, Y4, and Y5 receptors expressed in CHO cells. These compounds showed less than 50% inhibition of the binding of peptide YY at the concentration of 1 μ M at these receptors.¹⁸

In summary, herein we have reported a new class of NPY antagonists with high affinity and selectivity at the NPY Y1 receptor. The most potent compound in this series is benzimidazole **21** with K_i = 0.052 nM. This compound is the most potent NPY Y1 antagonist discovered to date.

References

1. Tatemoto, K.; Carlquist, M.; Mutt, V. *Nature* **1982**, 296, 659.
2. O'Donohue, T. L.; Chronwall, B. M.; Pruss, R. M.; Mezey, E.; Kiss, J. Z.; Eiden, L. E.; Massari, J.; Tessel, E.; Pickel, V. M.; DiMaggio, D. A.; Hotchkiss, A. J.; Crowley, W. R.; Zukowska-Grojec, Z. *Peptides* **1985**, 6, 755.
3. Tatemoto, K.; Mann, M. J.; Shimizu, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, 89, 1174.
4. Stanley, B. G.; Leibowitz, S. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, 82, 3940.
5. Boublik, J. H.; Scott, N. A.; Brown, M. R.; Rivier, J. E. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 597.
6. Kalra, S. P.; Fuentes, M.; Fournier, A.; Parker, S. L.; Crowley, W. R. *Endocrinology* **1992**, 130, 3323.
7. Clark, J. T.; Kalra, P. S.; Kalra, S. P. *Endocrinology* **1985**, 117, 2435.
8. Beck, B.; Stricker-Krongrad, A.; Nicolas, J.-P.; Burlet, C. *Int. J. Obesity* **1991**, 16, 295.
9. Stanley, B. G.; Magdalin, W.; Seirafi, A.; Nguyen, M. M.; Leibowitz, S. F. *Peptides* **1992**, 13, 581.
10. Gerald, C.; Walker, M. W.; Criscione, L.; Gustafson, E. L.; Batzl-Hartmann, C.; Smith, K. E.; Vaysse, P.; Durkin, M. M.; Laz, T. M.; Linemeyer, D. L.; Schaffhauser, A. O.; Whitebread, S.; Hofbauer, K. G.; Taber, R. I.; Branchek, T. A.; Weinshank, R. L. *Nature* **1996**, 382, 168.
11. Hu, Y.; Bloomquist, B. T.; Cornfield, L. J.; DeCarr, L. B.; Flores-Riveros, J. R.; Friedman, L.; Jiang, P.; Lewis-Higgins, L.; Sadlowski, Y.; Schaefer, J.; Velazquez, N.; McCaleb, M. L. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 26315.
12. Myers, R. D.; Wooten, M. H.; Ames, C. D.; Nyce, J. W. *Brain Res. Bull.* **1995**, 37, 237.
13. Rudolf, K.; Eberlein, W.; Engel, W.; Wieland, H. A.; Willim, K. D.; Entzeroth, M.; Wienen, W.; Beck-Sickinger, A. G.; Doods, H. N. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, 271, R11.

14. Serradeil-Le Gal, C.; Valette, G.; Rouby, P.-E.; Pellet, A.; Oury-Donat, F.; Brossard, G.; Lepsy, L.; Marty, E.; Neliat, G.; Cointe P.; Maffrand, J.-P.; Le Fur, G. *FEBS Lett.* **1995**, *362*, 192.
15. Wright, J.; Bolton, G.; Creswell, M.; Downing, D.; Georgic, L.; Heffner, T.; Hodges, J.; MacKenzie, R.; Wise, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1809.
16. Hipkind, P. A.; Lobb, K. L.; Nixon, J. A.; Britton, T. C.; Bruns, R. F.; Catlow, J.; Dieckman-McGinty, D. K.; Gackenhimer, S. L.; Gitter, B. D.; Iyengar, S.; Schober D. A.; Simmons, R. M.; Swanson, S.; Zarrinmaych, H.; Zimmerman D. M.; Gehlert, D. R. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3712.
17. Zimmerman, D. M.; Cantrell, B. E.; Smith, E. C.; Nixon, J. A.; Bruns, R. F.; Gitter, B.; Hipkind, P. A.; Ornstein, P. L.; Zarrinmayeh, H.; Britton, T. C.; Schober, D. A.; Gehlert, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 473.
18. Zarrinmaych, H.; Nunes, A. M.; Ornstein, P. L.; Zimmerman, D. M.; Arnold, M. B.; Schober, D. A.; Gackenhimer, S. L.; Bruns, R. F.; Hipkind, P. A.; Britton, T. C.; Cantrell, B. E.; Gehlert, D. R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2709.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 05/10/2009

Abogado(a)
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderado(a)

ASUNTO	Radicación	03 78835
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11616
	Folios	009

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

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:

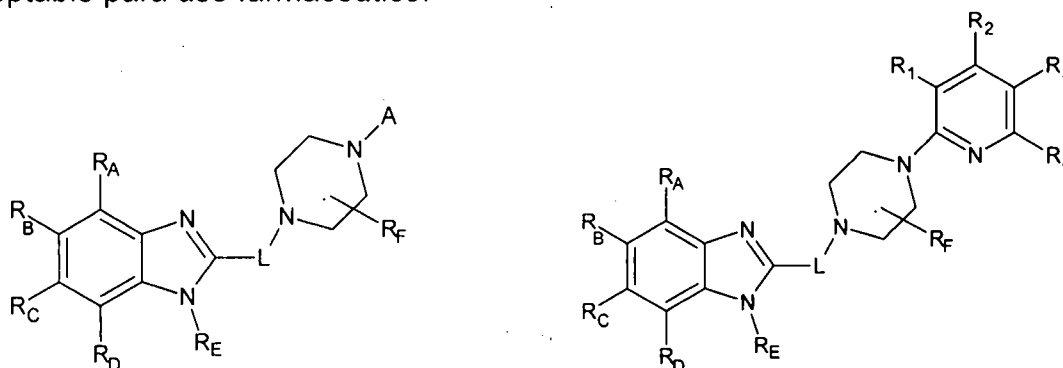
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 26 a 36
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 137 a 179
Folios: 306 a 310 Memorial de 12/05/2008
- 1.3. Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/US02/07791 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional: | 06/03/2002 |
| Publicación. Internacional: | WO02/088093 |
| Fecha Pub. Internacional: | 07/11/2002 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 09/10/2003 |
| Solicitud Nacional: | CO 03 78835 |
| Fecha Sol. Nacional: | 09/09/2003 |
- 1.3. Prioridad: US09/803.537 de 09/03/2001
US09/874.484 de 05/06/2001
US10/017.939 de 14/12/2001
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 296 a 310 Memorial de 12/05/2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud***Bencimidazoles útiles en el tratamiento de la disfunción sexual***Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 13: Se reivindican compuestos de fórmula (II) y (III) o una sal aceptable para uso farmacéutico.



En particular se reclama protección para las especies químicas:

2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol
 2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol
 2-[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol
 2-[(2R)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]metil]-1H-bencimidazol
 N-{2-[4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metanosulfonamida

Sustento Descriptivo

La invención se relaciona con el uso de bencimidazoles y las composiciones que los contienen para el tratamiento de disfunciones sexuales, en particular la disfunción eréctil masculina.

La invención identifica un uso terapéutico para los bencimidazoles de fórmula (I) en el tratamiento de las disfunciones sexuales en mamíferos. Más específicamente, estos compuestos son de utilidad en el tratamiento de las disfunciones sexuales incluyendo, pero sin limitaciones, la disfunción eréctil masculina.

Además se relaciona la invención con un método de tratamiento de la disfunción sexual en un mamífero, en particular en seres humanos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz en términos terapéuticos de un compuesto de la fórmula (I).

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/4188** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. 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: 09/03/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9422839	"Antipsychotic benzimidazole derivatives"	13/12/1994
D2	US3472854	"1-[(benzimidazolyl)-lower-alkyl]-4-substituted-piperazines"	14/12/1969
D3	Artículo 1*	"Structure-activity relationship of a series of diaminoalkyl substituted benzimidazoles as neuropeptide y Y1 receptor antagonists"	06/01/1999

Anterioridades D1 y D2 en los folios 275 a 285. Anterioridad D3 en los folios 311 a 316.

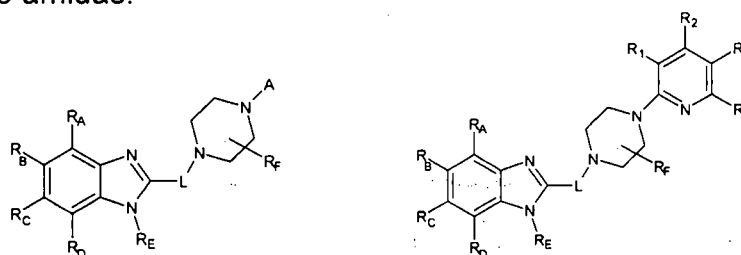
* Zarrinmayeh Hamideh, et al. "Structure-activity relationship of a series of diaminoalkyl substituted benzimidazoles as neuropeptide Y Y1 receptor antagonists". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (1999) 647-652.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

4.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

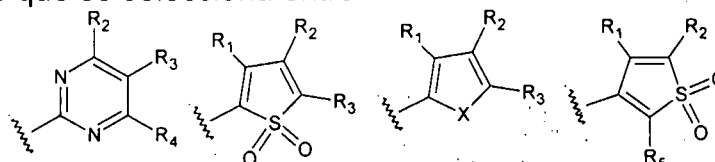
- Se reivindican:

Compuestos de fórmula (II) y (III), sus sales aceptables para uso farmacéutico, ésteres o amidas.



Para los cuales:

A es un grupo que se selecciona entre



RA, RB, RC, RD se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfinilo, alquil C₁₋₁₀sulfonilo, alquil C₁₋₁₀tio, alquinilo C₂₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀carbonilo.

RE es hidrógeno

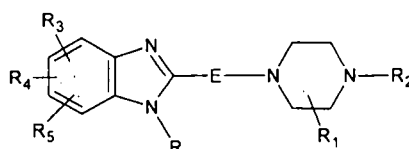
RF se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀

L es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-

Z₁ y Z₂ se seleccionan entre -H, alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀carbonilo, alquil C₁₋₁₀sulfonilo y formilo.

- El estado del arte presenta el siguiente documento:

Anterioridad D1:



Para los cuales:

E es -CH₂-

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₆

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆

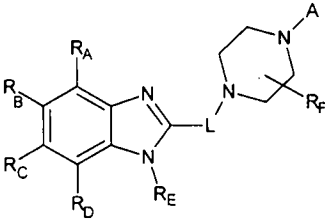
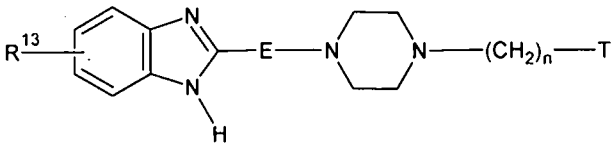
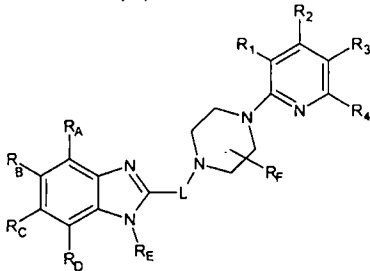
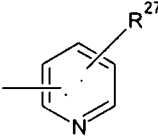
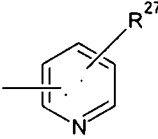
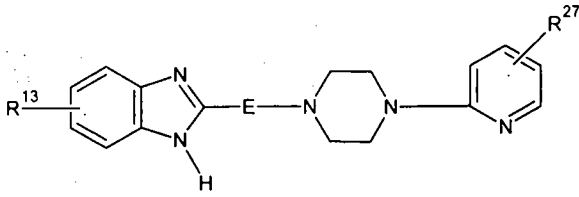
R₂ representa un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo, arilo, heteroarilo

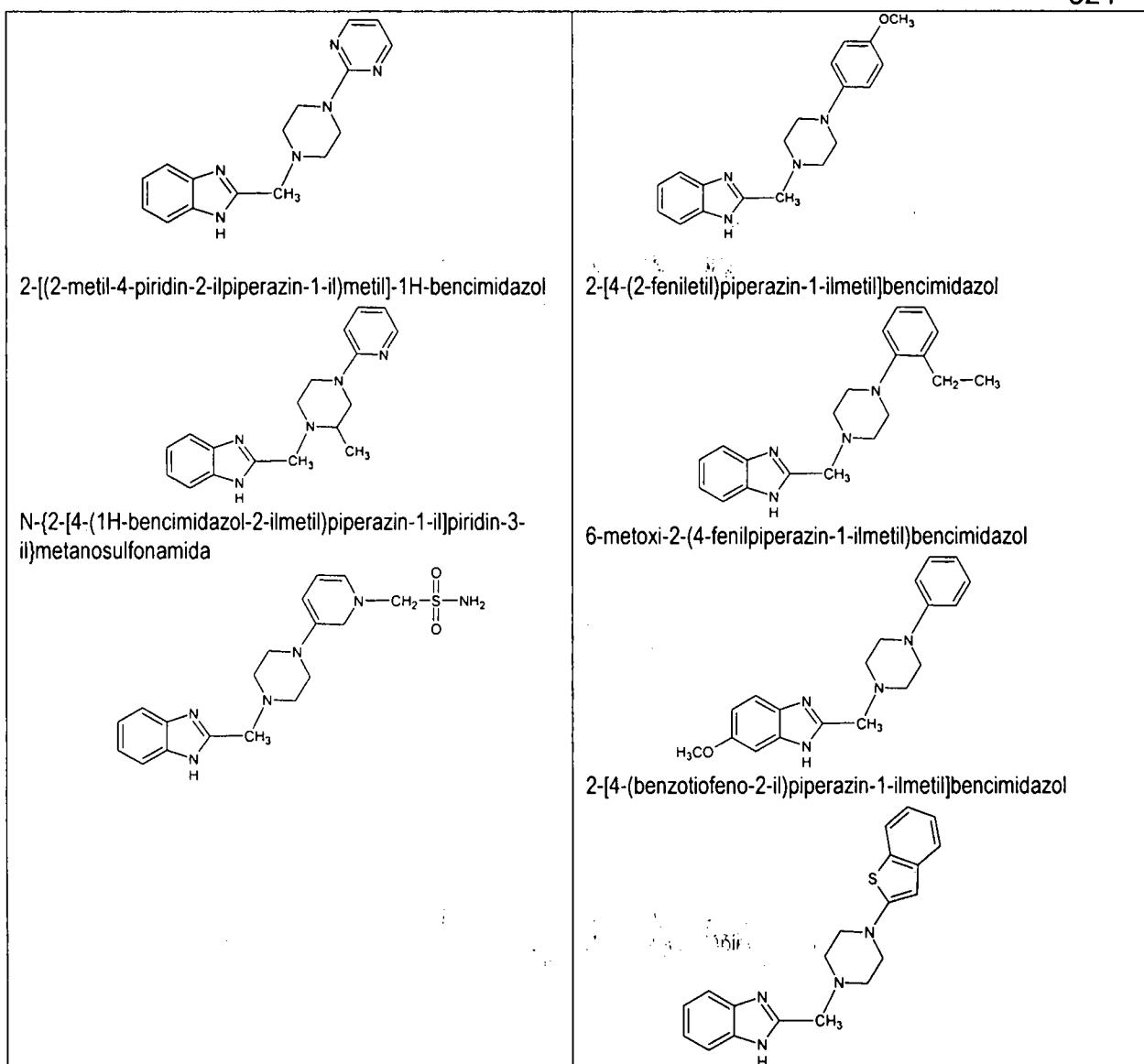
R₃, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, hidrocarbilo o un grupo heterocíclico

Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D1:

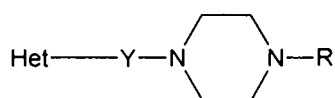
Al evaluar los elementos técnicos que caracterizan los compuestos reivindicados en la cláusula 1 y sus dependientes es posible determinar que la diferencia con respecto al estado del arte divulgado en la publicación **D1** estriba en que los sustituyentes que acompañan el grupo piridinilo que ocupa la posición 4 de la estructura de piperazina son de tipo -H, -alquil C₁₋₁₀sulfinilo, -alquil C₁₋₁₀sulfonilo, -alquil C₁₋₁₀sulfoniloamino, -alquil C₁₋₁₀tio e -hidroxilo, mientras que en el caso del antecedente son de tipo alquilo C₁₋₆, halógeno, trifluorometil, alcoxi C₁₋₆, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₆amino, dialquil C₁₋₆amino y sólo ocupan las posiciones 4 y 5 del anillo de piridina.

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos característicos con D1

Materia Reivindicada	D1 (WO9422839)
Cláusula 1. Fórmula (II) 	Ver folios 283 y 284 fórmula (IIB) 
L es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- R_A, R_B, R_C, R_D se seleccionan independientemente de <u>hidrógeno</u>, alcoxi C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀sulfinilo, alquil C₁₋₁₀sulfonilo, alquil C₁₋₁₀tio, alquinilo C₂₋₁₀, formilo, alquil C₁₋₁₀carbonilo. R_E es hidrógeno R_F es hidrógeno R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan entre -H, alquil C₁₋₁₀sulfinilo, alquil C₁₋₁₀sulfonilo, alquil C₁₋₁₀sulfoniloamino, alquil C₁₋₁₀tio e hidroxilo. Cláusula 5: Fórmula (III) 	E es -CH₂-, -CH₂-CH₂- R¹³ es -H, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, amino, alquil C₁₋₆amino n es 0, 1, 2 ó 3  T es  R²⁷ es alquilo C₁₋₆, halógeno, trifluorometil, alcoxi C₁₋₆, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₆amino, dialquil C₁₋₆amino 
Cláusulas 4, 10 y 11: 2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol	Ver folio 284: 2-[(4-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]bencimidazol

**Anterioridad D2:**

El documento **D2** revela compuestos de fórmula estructural (I):



Para los cuales, **Het** representa al grupo 2-Bencimidazolil

R es hidrógeno o alquilo o fenil o piridil

Y es alquileno de uno a seis átomos de carbono

Anterioridad D3:

La publicación **D3** hace referencia a compuestos de fórmula 2 que presentan la estructura *N*-[3-(1-piperidinil)-propil] -*N*-[3-propil-(4-piperidina)]-2-[(*p*-cloro-fenil)-metoxi]-bencimidazol. El compuesto presenta actividad como antagonista del receptor neuropeptídico Y1 que interviene en las funciones de regulación de la presión sanguínea, la secreción hormonal y el comportamiento sexual, así como sobre el ritmo cardíaco.

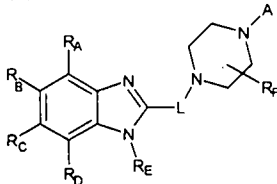
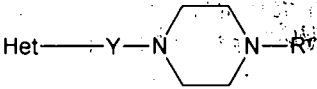
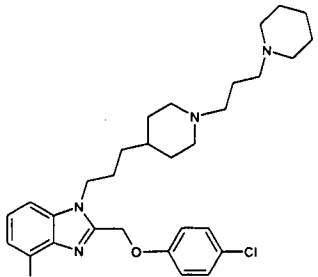
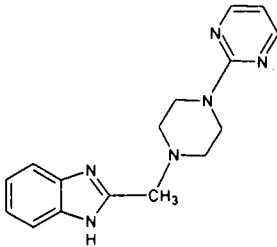
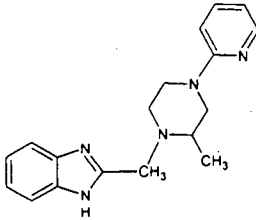
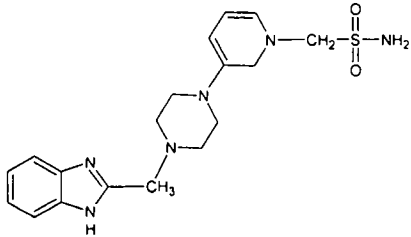
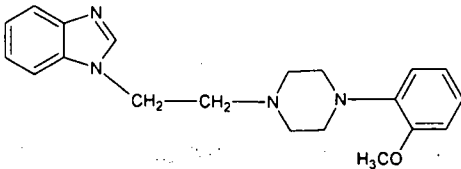
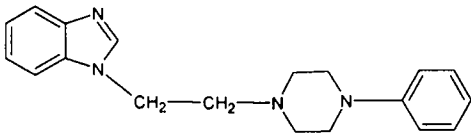
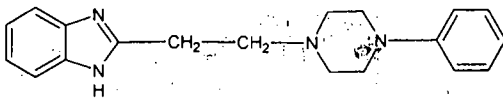
Análisis de diferencias técnicas con respecto a D2 y D3:

Al evaluar los elementos técnicos que caracterizan los compuestos reivindicados en la cláusula 1 y sus dependientes es posible determinar que la diferencia con

respecto al estado del arte divulgado en la publicación **D2** estriba en que el sitio de enlace de la estructura etil-piperazinil-metoxi-fenilo no siempre corresponde a la posición 2 sobre la estructura del bencimidazol. Sin embargo, en **D2** se divulga un ejemplo en el que la estructura de etil-piperazinil-benceno se enlaza por la posición 2, pero se diferencia de la materia reivindicada en que la estructura que se enlaza al anillo de piperazina por la posición 4 es un anillo de benceno y no de piridina.

Con respecto a **D3** la diferencia estriba en que el sitio de unión de la estructura propil-piperidina se establece sobre uno de los heteroátomos de nitrógeno del anillo fusionado de bencimidazol y por otra parte, la estructura de piperazina se reemplaza por una estructura de piperidina. Además, se presenta un sustituyente adicional sobre el anillo de bencimidazol en su posición 2 que corresponde al [(p-cloro-fenil)-metoxilo].

Tabla 2. Comparación de elementos característicos con D2 y D3

Materia reivindicada	D2 (US3472854)	D3 (Artículo 1)
Cláusula 1: Fórmula (II)  L es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂ y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂	Ver folio 275: 	Ver folio 312: 
Cláusulas 4, 10 y 13: 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol  2-[(2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol  N-{2-[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}metanosulfonamida 	1-[2-(1-benzimidazolil)etil]-4-(2-metoxifenil)piperazina  1-[2-(1-benzimidazolil)etil]-4-fenilpiperazina  1-[2-(2-benzimidazolil)etil]-4-fenilpiperazina 	

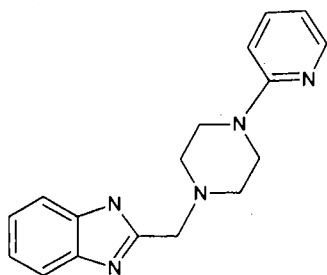
Del problema técnico objetivo y el efecto:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud se pretende diseñar bencimidazoles como una alternativa para el tratamiento de las disfunciones sexuales, en particular, la disfunción eréctil masculina, debido a que estas sustancias son capaces de modular la actividad del receptor dopaminérgico (DA) que interviene en la estimulación sexual mediante la transmisión de la información sensorial (erótica) (ver folios 26 a 29).

En especial, la expresión de los receptores dopaminérgicos (D4) en el MPOA (área preóptica media del hipotálamo) resulta de vital importancia en la facilitación de la erección del pene, en vista de la función del hipotálamo como un área de integración entre la corteza y las vías medulares.

Los ensayos *in vivo* divulgados en la memoria descriptiva (folios 118 a 123) señalan que se produce la erección del pene en las ratas Wistar cuando son sometidas a la actividad farmacológica del compuesto 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-bencimidazol.

Para determinar el efecto terapéutico los investigadores registraron el número de erecciones causadas en un periodo de 60 minutos luego de la administración del compuesto. La información fue tabulada en la forma de (%) de incidencia como se registra a continuación:



Dosis (μ mol/kg)	Incidencia (%)
Vehículo	25
0,003	25
0,01	50
0,03	83
0,10	58

En otro de los ensayos se determinó que los compuestos no producían emesis en Hurones Fitch machos después de la administración subcutánea de uno de los compuestos reivindicados.

Con respecto al problema técnico y la solución aportada por el señor solicitante se debe destacar que, además de la indudable analogía estructural entre los compuestos divulgados por el antecedente D1 y aquellos que se reivindican, analogía que se hace evidente a través de la comparación técnica que se presenta en la Tabla 1, la publicación revela la afinidad de los compuestos por el receptor dopaminérgico (D4), situación que demuestra que tanto las características técnicas de los compuestos como su actividad farmacológica fue anticipada por el estado del arte, por lo que para una persona del oficio versada en la materia técnica resulta incuestionable el diseño estructural reivindicado.

De esta manera, al combinar las enseñanzas de cualquiera de los documentos técnicos D1 o D3 junto a D2 es clara la aplicación terapéutica y destino de los compuestos, toda vez que D1 señala la capacidad de las estructuras para modular la

actividad del subtipo de receptor (D4) y por otra parte, el documento D3 indica la relación estructura-actividad entre las series que conservan la estructura de bencimidazol como reguladores de la presión sanguínea y del comportamiento sexual.

Por consiguiente, aún cuando el documento del estado del arte D2 no señale la actividad farmacológica de las sustancias, dicha falencia se subsana con las enseñanzas que revelan los documentos D1 o D3 y dada la cercanía funcional y química de los compuestos que allí se revelan es evidente que la materia reivindicada carece de altura inventiva porque una persona versada en la materia técnica se encontraba en capacidad de derivar tanto su estructura como el efecto técnico derivado de sus características, esto es, su capacidad para modular el subtipo de receptor dopaminérgico (D4) y su actividad terapéutica como estimulante del comportamiento sexual.

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9422839	1 a 13	Nivel Inventivo
D2	US3472854	1 a 13	Nivel Inventivo
D3	Artículo 1	1 a 13	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 12/05/2008 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- "(...) atentamente me permito resaltar ante ese Despacho que a lo largo de los documento (sic) D1, D2 e incluso D3 no existe ninguna sugerencia que le permita a una persona versada en la materia técnica predecir que los novedosos compuestos revelados en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente puedan presentar actividad como agentes farmacológicos útiles en el tratamiento de disfunciones sexuales; por lo tanto, es claro que dicha persona experta en la materia que hubiera pretendido arribar a los compuestos revelados en la presente invención no solamente (sic) habría requerido determinar de manera específica la estructura química de los compuestos de interés a partir de las enseñanzas de las anterioridades, sino que adicionalmente habría tenido que identificar la efectiva actividad de dicho (sic) novedosos compuestos sobre los desórdenes corporales responsables de las disfunciones sexuales".*

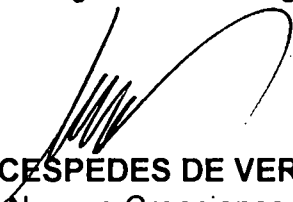
Al respecto es preciso señalar que en la memoria descriptiva de la solicitud claramente se indica el mecanismo de acción de los compuestos reivindicados y a partir de los folios 26 a 29 se describe su capacidad para modular uno de los subtipos de receptores dopaminérgicos, en especial, aquel que tiene como actividad aumentar el estímulo sexual y con ello facilitar la erección, por lo que en personas que presentan disfunción eréctil, el receptor dopaminérgico (D4) se convierte en protagonista de la terapia farmacológica.

Con base en esta información es claro que el documento del estado del arte WO9422839 anticipa la capacidad de las estructuras derivadas del núcleo de los bencimidazoles para modular la actividad del receptor dopaminérgico (D4), razón por la cual, el argumento señalado por el señor solicitante es contrario a la verdad y

obvia de manera flagrante las enseñanzas reveladas por esta publicación (ver resumen del antecedente D1 folio 280).

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 OCT. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 2854

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044