



No. 04-075116- -00004-0000

Fecha: 2008-06-04 14:22:04 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención
en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE
DIHIDROBENZODIAZEPIN-2-ONA PARA EL TRATAMIENTO DE
DESÓRDENES NEUROLÓGICOS".-Clase C07D 401/10.-Expediente
número 04-075.116.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 7 de Marzo de 2008.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **415** bajo los acápites de Claridad de la Solicitud y Novedad, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

3.1 DESCRIPCIÓN

Como primera medida el señor Examinador objeta la claridad de la descripción de la solicitud en estudio por considerar que ésta *"no es explícita y concreta en cuanto a las ventajas o al salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica"*.

Al respecto, me permito señalar que la descripción de la solicitud en estudio, tal como se encuentra presentada, permite que la persona versada en la materia identifique el propósito de la invención y el aporte que ella hace a la tecnología. La descripción explícitamente señala que: *"Se ha descubierto **sorprendentemente** que los compuestos de fórmula general I son antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato. Los compuestos de fórmula I se distinguen por sus valiosas propiedades terapéuticas"* (página 4, líneas 5 a 8, resaltado fuera de texto).

De esta forma, dicha persona versada en la materia reconocería que el objetivo de la presente solicitud es proporcionar nuevos compuestos que actúen como antagonistas de los receptores mGlu2, y que dichos compuestos de la invención son, de manera inesperada, más efectivos para tal fin que los existentes en el estado de la técnica

Por otro lado el señor Examinador señala que la descripción de la solicitud en estudio incluye términos a su parecer imprecisos como son "*sales farmacéuticamente aceptables*", "*profármacos*" o "*formas tautoméricas*", que según su criterio no especifican con exactitud a cuales compuestos se refieren.

Al respecto, me permito señalar que los términos citados por el señor Examinador son de uso corriente en el campo técnico de la invención, y por tanto, serían claros para la persona versada en la materia, a la cual va dirigida la presente solicitud.

En primer lugar, la expresión "*sales farmacéuticamente aceptables*" hace referencia a los derivados iónicos de un compuesto activo que son seguros y efectivos para el uso terapéutico. Para la persona versada en la materia sería evidente que la formación de sales de candidatos a medicamentos ha sido reconocida como un paso esencial de preformulación¹. De igual forma, para dicha persona versada en la materia sería claro que la mayoría de los medicamentos son formulados en forma de sales, y que las sales farmacéuticamente aceptables más conocidas son: para compuestos alcalinos clorhidratos, sulfatos, maleatos, salicilatos, citratos, succinatos, entre otros; para compuestos ácidos, sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, dietanolamina, aluminio, etc².

Dentro de este contexto, dicha persona versada en la materia reconocería que siendo las sales derivados de un compuesto activo, que se obtienen con la única finalidad de mejorar la solubilidad de este, y que la actividad biológica del compuesto final está definida únicamente por dicho compuesto activo, no es necesario especificar exactamente a que sal se está haciendo referencia, porque cualquiera de ellas podría ser empleada en el uso terapéutico del principio activo.

Este hecho es ejemplificado dentro de la descripción de la solicitud en estudio donde se señala que "*Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden elaborarse fácilmente de acuerdo con métodos conocidos de por sí y teniendo en consideración la naturaleza de los compuestos a ser convertidos en sal.*"

Ácidos orgánicos o inorgánicos como por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y parecidos son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de fórmula I" (página 26, líneas 14 a 17, página 27, líneas 1 a 8).

¹ Stahl, H "Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection and use" Helvetia Chimica Acta, Zürich, 2002, prefacio.

² Stahl, H "Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection and use" Helvetia Chimica Acta, Zürich, 2002, prefacio.

Por otro lado, el término "profármacos", igualmente sería reconocido por dicha persona versada en la materia como: *"Productos químicos que son convertidos en sustancias farmacológicamente activas tras la absorción"*³. Es decir que dichos compuestos son *"agentes terapéuticos inactivos por sí mismos pero que son predeciblemente transformados en metabolitos activos"*⁴.

Siendo dichos compuestos de uso corriente dentro del campo técnico de la invención, la persona versada en la materia reconocería que la naturaleza de dichos profármacos dependerá del tipo de principio activo y la ruta metabólica que este lleve dentro del organismo. Sin embargo, al ser dicho principio activo el responsable de la actividad biológica del compuesto, la estructura del profármaco es de menor importancia, toda vez que tan pronto como sea metabolizado producirá el compuesto activo de interés.

Este concepto es igualmente ilustrado con ejemplos dentro de la descripción de la presente solicitud:

"Los compuestos de fórmula I pueden también ser usados en forma de profármacos. Ejemplos son ésteres, N-óxidos, ésteres de fosfatos, ésteres de glicoamida, conjugados de glicéridos y parecidos" (página 5, líneas 5 a 8).

Por último, para la persona versada en la materia sería evidente que la expresión "formas tautoméricas" hace referencia a cualquiera de los posibles tautómeros de la estructura, y dicha persona versada en la materia reconocería los tautómeros como *"compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en la disposición de sus átomos pero que existen en equilibrio rápido y fácil. El tipo más común de tautomería comprende estructuras que difieren en el punto de unión del hidrógeno"*⁵.

De conformidad con lo anterior, me permito resaltar que siendo los términos señalados por el señor Examinador de uso corriente para la persona versada en la materia técnica relacionada con la invención, estos son claros y aceptables, tal como lo considera el **Manual Andino de Patentes** para el examen de patentes:

*"La descripción debe estar escrita en el lenguaje común del campo técnico al cual pertenece la invención"*⁶.

Por último el señor Examinador señala que *"Con respecto a los compuestos se muestra su actividad pero tampoco se muestran las ventajas comprobadas de ellos con respecto a otros que ejerzan el mismo efecto farmacológico"*.

³ Curtis, M. "Farmacología Integrada" Elsevier, España, 1998, página 74.

Swarbrick, J. "Pharmaceutical technology". Informa Health Care, 2002, página 2304.

⁵ Morrison, Boyd "Química Orgánica" Pearson Educación, 1998, Página 421.

En relación con lo anterior, me permito llamar la atención a ese despacho al hecho de que la descripción de la solicitud en estudio incluye los valores de K_i de los ensayos de unión a los receptores mGlu2 de 50 compuestos preferidos de la invención (páginas 30 a 36), y que dichos valores son en general menores a 10 nM. La persona versada en la materia reconocería en estos valores la ventaja técnica de la invención pues sabría que tiene una afinidad mucho más alta a dichos receptores que los compuestos revelados en el estado de la técnica.

En este punto me permito señalar lo que considera el **Manual Andino** para examen de patentes con respecto a la descripción de una solicitud:

*"El propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio en el arte pueda **poner en práctica** la invención, y por el otro que esta divulgación sea suficiente para **conocer** el aporte que se está haciendo a la tecnología"*⁷ (resaltado fuera de texto).

Dentro de este marco de ideas, el capítulo descriptivo de la solicitud en estudio es claro y suficiente al revelar los compuestos materia de la invención, toda vez que a partir de su enseñanzas la persona versada en la materia podría reproducir dichos compuestos y reconocer que el aporte que se hace a la tecnología es el de proveer nuevos compuestos que tiene una alta afinidad por los receptores mGlu2 y que por lo tanto pueden ser usados en el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos.

Teniendo en cuenta lo anterior, ha quedado demostrado que la descripción de la presente solicitud, sí cumple con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

3.2 REIVINDICACIONES

De otro lado, el señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio señalando que *"No se está determinando con exactitud el **tamaño** de los grupos integrados por "alquilo inferior", "alcoxilo inferior" "fluoro alquilo inferior", "alquenilo inferior" entre otras"*.

Tomando en consideración esta objeción es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio sustituyendo las expresiones mencionadas por el señor Examinador por expresiones que definan más claramente el número de carbonos que pueden tener las cadenas mencionadas en cada caso. Para citar un ejemplo, en la reivindicación 1 para el

534
537
537

sustituyente R^1 se reemplazó la expresión "*alquilo inferior*" por "**alquilo C_1-C_7** ". Cambios similares fueron realizados donde fue necesario a lo largo de todas las reivindicaciones.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que dichas modificaciones no se constituyen de forma alguna en una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que los cambios realizados clarifican y restringen las equivalencias de los sustituyentes incluidos en los compuestos de la invención y corresponden a las realizaciones preferidas consignadas en la descripción.

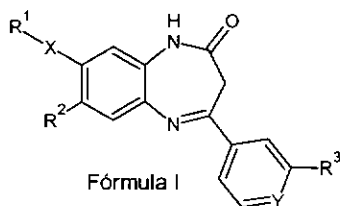
Adicionalmente, el señor Examinador objeta la reivindicación 25 por que "*se reivindica un medicamento por su uso posterior no por sus características esenciales*", y las reivindicaciones 27 y 28 por que "*se reivindican compuestos no por sus características esenciales sino mediante el proceso como se preparan o para su uso posterior*".

Al respecto, me permito manifestar que, acatando estas objeciones, es deseo del solicitante **eliminar las reivindicaciones 25, 27 y 28** del capítulo reivindicatorio. De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio queda conformado por **25 reivindicaciones** que corresponden a las reivindicaciones 1 a 24 y 26 originalmente presentadas modificadas como se expuso anteriormente.

Por último, el señor Examinador considera que las reivindicaciones presentadas "*traen un orden de dependencia incongruente*" y solicita "*presentar las estructuras para los diferentes compuestos en las posibilidades que se desean proteger*".

En relación con lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones tal como están presentadas serían claras para la persona versada en la materia, que reconocería que cada una de ellas reclama un caso particular de compuestos de la fórmula I, y que por tanto dicha fórmula I es suficiente para comprender a que tipo de compuesto se hace referencia en cada reivindicación.

Para ilustrar este hecho me permito mostrar cómo cada reivindicación hace referencia clara a los significados de uno de los posibles sustituyentes de la fórmula I considerada en la reivindicación 1.



Como se puede apreciar, la reivindicación 3 fija el valor de X como un enlace simple, a partir de la molécula así formada la reivindicación 4 establece que el valor de Y es $-CH=$.

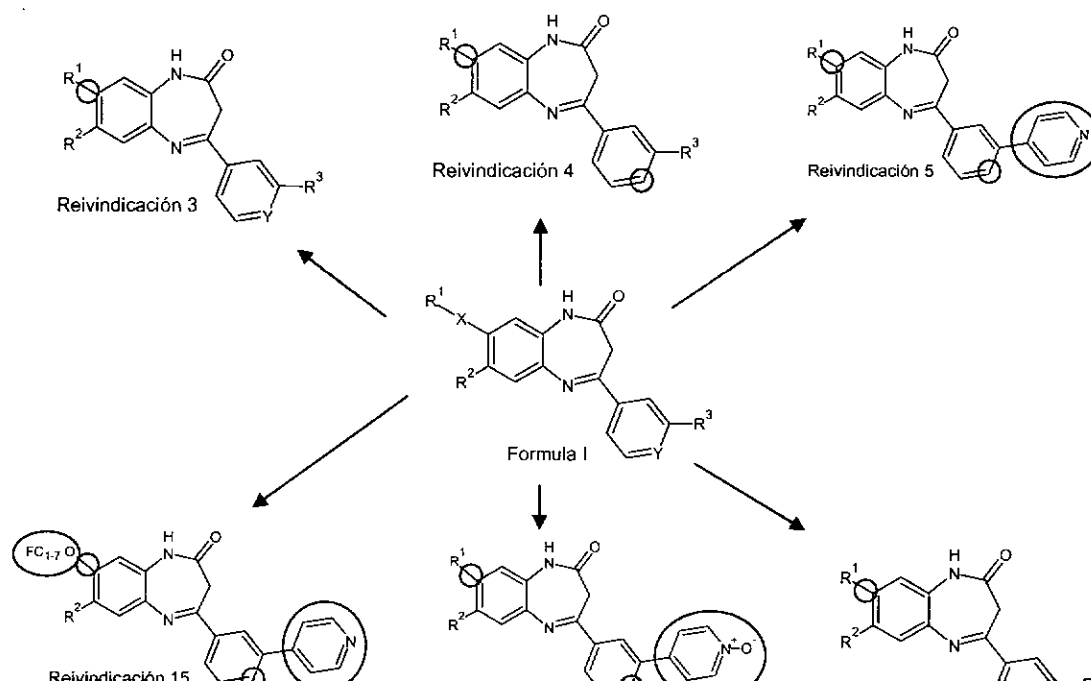
(donde X es un enlace y Y es $-\text{CH}=\text{}$), fijando el significado de R^3 como piridilo. La reivindicación 6 toma la molécula formada en la reivindicación 5 y fija el valor de R^1 como hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$.

Por su parte, la reivindicación 9 considera el compuesto formado en la reivindicación 6 especificando R^1 únicamente como halógeno; lo mismo hace la reivindicación 11 pero considerando el significado de R^1 sólo como trifluorometilo. La reivindicación 13 se refiere al compuesto formado en la reivindicación 5 (en el cual X es enlace simple, Y es $-\text{CH}=\text{}$, R^3 es piridilo) y establece el significado de R^1 como pirrol-1-ilo o fenilo.

De otro lado la reivindicación 19 toma la molécula considerada en la reivindicación 4 (en la cual X es enlace simple, y Y es $-\text{CH}=\text{}$) y define R^3 como pirimidinilo o piridazinilo.

Como lo podría entender una persona versada en la materia, las reivindicaciones fijan el significado de uno de los sustituyentes de la fórmula I, y, a partir de allí, las reivindicaciones posteriores construyen moléculas particulares estableciendo las equivalencias de los otros sustituyentes del compuesto. Una vez se han considerado las posibilidades deseadas con este primer valor del sustituyente, se pasa a considerar las posibles combinaciones teniendo en cuenta otro de los significados del mismo sustituyente.

Tal como lo ilustra la figura siguiente las reivindicaciones están presentadas de forma sistemática, definiendo posibles combinaciones de sustituyentes dentro de la fórmula I. En cada una de las estructuras de la figura se señala en línea roja el sustituyente del cual se está fijando su equivalencia en la mencionada reivindicación y en línea azul el sustituyente que ya estaba definido según una reivindicación anterior.



Como se mencionó anteriormente, la persona versada en la materia reconocería de forma evidente este orden sistemático en las dependencias de las reivindicaciones, y a partir de la fórmula I podría entender a qué combinación particular de equivalencias de los sustituyentes hace referencia cada reivindicación.

Por lo tanto, el orden dado a las dependencias de las reivindicaciones es completamente claro y no se requeriría aportar figuras adicionales para comprender a que compuestos se está haciendo referencia en cada caso.

Finalmente, me permito señalar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo, junto con los argumentos expuestos anteriormente hacen que dicho capítulo sea claro al reclamar los derivados de dihidrobenzodiazepin-2-ona materia de la invención, cumpliendo de esta forma con lo preceptuado por el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

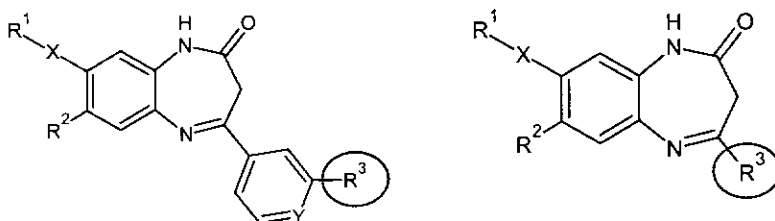
4. NOVEDAD

Por otra parte, el señor Examinador objeta la novedad de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas del documento **WO0129011 (D1)**.

Con respecto a este documento el señor Examinador asegura que "*cuatro de los elementos característicos del compuesto de la reivindicación 1, habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica*", y por lo tanto "*el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 1-23, 27-28 no son nuevas. Tampoco será nuevo entonces el medicamento producido con estos compuestos, tal como aparece en las reivindicaciones 24-25*".

Sobre este particular me permito manifestar que si bien existen similitudes estructurales entre los compuestos revelados en **D1** y aquellos considerados en la presente solicitud, ambos compuestos difieren de forma significativa en uno de sus posibles sustituyentes.

En este sentido, el señor Examinador señala que el sustituyente R^3 es equivalente en ambos compuestos, sin embargo, siendo las fórmulas generales de los compuestos revelados en **D1** y los de la presente solicitud:



no sería posible construir los compuestos de la solicitud a partir de la fórmula I del documento D1.

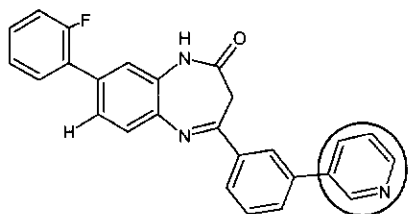
Si se tienen en consideración los posibles significados de R^3 definidos en el documento D1: " R^3 es un arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros el cual está **opcionalmente sustituido por** halógeno; ciano; nitro; azido; hidroxil; carboxil; morfolin-4-carbonil; carbamoil; tiocarbamoil; N-hidroxycarbamoil; trimetilsilil-etinil;...

ó un heterociclo aromático **de cinco miembros** opcionalmente sustituido..." (Reivindicación 1, página 136, D1), se podría tener en la posición 4 del anillo de benzodiazepina un anillo de seis miembros aromático o heteroaromático **pero este no podría estar sustituido por un heterociclo de 6 miembros**, como si lo están los compuestos de la presente solicitud.

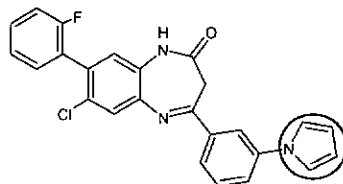
Dicho anillo heterocíclico de 6 miembros es claramente el único posible significado de R^3 dentro de la presente invención " R^3 es un heterociclo aromático **de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido,...**" (reivindicación 1, solicitud en estudio).

De esta forma, a partir de las fórmulas generales de ambos compuestos se podrían construir compuestos muy similares pero **que diferirían claramente en el número de carbonos del heterociclo que se une al anillo de 6 miembros unido a la posición 4 de la dihidrobenzodiazepin-2-ona.**

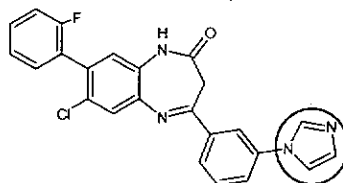
Para ejemplificar este hecho, me permito referirme a la siguiente figura donde se muestran el ejemplo 53 de la presente solicitud y dos posibles compuestos contruidos a partir de la fórmula I del documento D1.



Ejemplo 53 presente solicitud



Posibles compuestos D1



538
541
541

Como se observa claramente, en la figura dicho anillo heterocíclico **solo puede ser de 5 miembros para los compuestos revelados en D1**, y generalmente corresponde a un imidazol (ver reivindicación 3, páginas 136 a 128, **D1**).

Consecuentemente, **no todas las características de los compuestos enseñados en la solicitud en estudio se encuentran reveladas en el citado documento D1**, por lo que dicho documento no podría anticipar los compuestos materia de la presente solicitud. De igual forma, siendo los compuestos de la invención distintos a los revelados en el documento **D1**, los medicamentos que los contienen (considerados en la reivindicación 24) también lo son.

En este punto me permito citar lo que respecto a la novedad de una solicitud considera en **Manual Andino** sobre examen de patentes:

*"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva"*⁸ (resaltado fuera de texto).

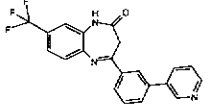
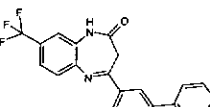
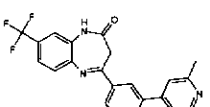
Por lo tanto, al existir diferencias claras entre los compuestos revelados en el documento **D1** y aquellos considerados en la solicitud en estudio, dicha presente solicitud es **novedosa** frente a las enseñanzas del arte más próximo.

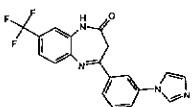
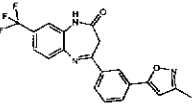
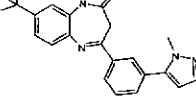
Adicionalmente, me permito resaltar que dicha diferencia existente entre los compuestos de la invención y los del estado del arte es tan significativa que tiene una influencia notoria en la actividad del compuesto.

La tabla siguiente resume los resultados obtenidos en ensayos de unión *in vitro* y de actividad *in vivo*, para ejemplos específicos de la presente solicitud comparados con análogos que tienen como sustituyente anillos heterocíclicos de 5 miembros. Los detalles experimentales de dichos ensayos se presentan anexos al presente memorial.

⁸ Ibid página 4, ver Página 66.

539
542
542

Compuestos de la invención con heteroarilos de 6-miembros			
Ejem. No.	Estructura	Unión <i>in vitro</i> Ki [nM]	Actividad <i>in vivo</i> *
27		1.8 nM	71% 30 mg/kg vía oral.
20		5 nM	96% 30 mg/kg vía oral.
76		8.9 nM	74% 30 mg/kg vía oral.

Compuestos análogos con heteroarilos de 5-miembros		
Estructura	Unión <i>in vitro</i> Ki [nM]	Actividad <i>in vivo</i> *
	22 nM	Sin Actividad
	15 nM	Sin Actividad
	20 nM	Sin Actividad

*Reversión de hipo-locomoción inducida por agonistas en ratones.

Como se observa en la tabla anterior, los compuestos de la invención se unen con alta afinidad al receptor mGlu2 compitiendo con el agonista LY35470, tal como se reveló en la descripción de la presente solicitud (páginas 36 a 38). Dicha afinidad es mayor que la obtenida para los compuestos análogos que contienen heterociclos de 5 miembros.

Por otra parte, dichos compuestos mostraron una actividad biológica en la recuperación de ratones que han sido tratados con el agonista del receptor mGlu2, LY354740. Dicho agonista produce hipo-locomoción en los animales; al ser tratados con antagonistas del receptor mGlu2 que contienen anillos heterocíclicos de 5 miembros como sustituyentes **no se observa reversión en la acción del agonista LY3547470**. Por otro lado, al suministrar los compuestos de la invención, **sorprendentemente** se encuentra un **efecto robusto en la reversión de la hipo-locomoción inducida** en ratones.

Lo anterior demuestra de forma contundente que las diferencias existentes entre los compuestos de la invención y aquellos reportados en el estado del arte brindan una actividad superior como antagonistas del receptor mGlu2.

Por otro lado, el señor Examinador señala que *"tres de los elementos característicos del proceso de la reivindicación 26, habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica"*, "de manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 24-25 tampoco son nuevas".

Respecto a la anterior, me permito señalar que, tal como se demostró anteriormente, los compuestos revelados en la presente solicitud son **diferentes** a los revelados en **D1**. Por lo tanto, si bien el proceso de obtención de ambos compuestos tiene pasos similares **los compuestos involucrados en dicho proceso son distintos**, por lo que el proceso de obtención considerado en la reivindicación 26 (nueva reivindicación 25) es de igual forma, nuevo.

5. CONCLUSIÓN

Finalmente, me permito señalar que los argumentos expuestos junto con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio hacen que la presente solicitud sea clara y suficiente al revelar y reclamar los derivados de dihidrobenzodiazepin-2-ona objeto de la invención.

Por otro lado, el análisis realizado con respecto a los compuestos considerados en **D1** mostró que existen diferencias significativas entre dichos compuestos y los revelados en la invención, siendo por lo tanto la presente solicitud **novedosa** frente al estado del arte más cercano.

6. Anexo me permito presentar:

- (1) Recibo número 08 - 42,344 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (2) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (3) Anexo explicativo de los datos experimentales referenciados en el presente memorial.

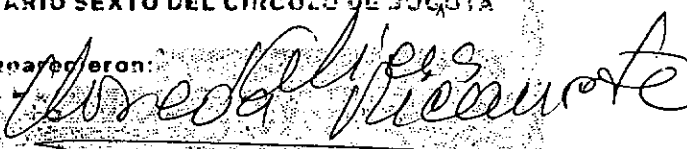
7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

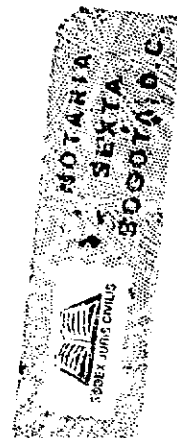

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA S E X T A DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 03 JUN 2008
Ante mi JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparecieron:


quien (es) exhibieron (los) (la) (s) C.C.
39690-713
y declararon (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 constan-
cia se firma esta diligencia




ALICIA LLOREDA RICAURTE



04-075.116

548

545

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 42,344
FECHA : MAYO 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PRO	Vr. PAGO
ILOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574693	28/05/2008	5,658,000.00

***** CONCEPTO *****

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

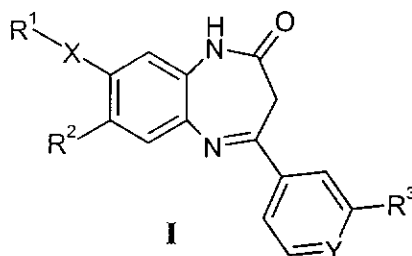
SIGN: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :-

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general



en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodiilo; y en donde en caso de que X sea un enlace simple,

R¹ es hidrógeno,

ciano,

halógeno,

alquilo C₁-C₇,

alcoxilo C₁-C₇,

fluoro-alquilo C₁-C₇,

fluoro-alcoxilo C₁-C₇,

pirrol-1-ilo, o

fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁-C₇ o fluoro-alquilo C₁-C₇;

o en caso de que X sea un grupo etinodiilo,

R¹ es fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁-C₇ o fluoro-alquilo C₁-C₇; y en

donde

544
~~547~~
547

alcoxilo C_1-C_7 ,

halógeno,

$-NR'R''$,

pirrolidin-1-ilo,

piperidin-1-ilo,

morfolina-4-ilo,

fluoro-alquilo C_1-C_7 ,

fluoro-alcoxilo C_1-C_7 , o

alcoxilo C_1-C_7 -(etoxi)_m;

m es 1, 2, 3 ó 4;

R' es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo- C_3-C_6 ;

R'' es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo- C_3-C_6 ;

Y es $-CH = O = N-$;

R³ es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo C_1-C_7 , fluoro-alcoxilo C_1-C_7 , ciano, amino, alquilamino C_1-C_7 , alcoxilo C_1-C_7 -alquilamino C_1-C_7 , hidroxilo-alquilamino C_1-C_7 , $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 , tioalquilo C_1-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_6 y alquilo C_1-C_7 , que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 , pirrolidin-1-ilo,

548
548

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodiilo; y en donde en caso de que X sea un enlace simple,

R¹ es hidrógeno,

ciano,

halógeno,

alquilo C₁-C₇,

alcoxilo C₁-C₇,

fluoro-alquilo C₁-C₇,

fluoro-alcoxilo C₁-C₇,

pirrol-1-ilo, o

fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁-C₇ o fluoro-alquilo C₁-C₇;

o en caso de que X sea un grupo etinodiilo,

R¹ es fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁-C₇ o fluoro-alquilo C₁-C₇;

y en donde

R² es hidrógeno,

alquilo C₁-C₇,

545
549

549

pirrolidin-1-ilo,
piperidin-1-ilo,
morfolina-4-ilo,
fluoro-alquilo C_1-C_7 ,
fluoro-alcoxilo C_1-C_7 , o
alcoxilo C_1-C_7 -(etoxi)_m;

m es 1, 2, 3 ó 4;

R' es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo- C_3-C_6 ;

R'' es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo- C_3-C_6 ;

Y es $-CH = O = N-$;

R³ es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, que está sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo C_1-C_7 , fluoro-alcoxilo C_1-C_7 , ciano, amino, alquilamino C_1-C_7 , $-(CH_2)_n - C(O) - OR''$, $-(CH_2)_n - C(O) - NR'R''$, $-(CH_2)_n - SO_2 - NR'R''$, $-(CH_2)_n - C(NH_2) = NR''$, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 , tioalquilo C_1-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_6 y alquilo C_1-C_7 , que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 , ciano o carbamoiloxilo, en donde R' y R'' tienen el significado especificado anteriormente;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

donde Y es -CH=.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R³ es piridilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo C₁-C₇, fluoro-alcoxi C₁-C₇, ciano, amino, alquilamino C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇-alquilamino C₁-C₇, hidroxilo-alquilamino C₁-C₇, -(CH₂)_n-C(O)-OR'', -(CH₂)_n-C(O)-NR'R'', -(CH₂)_n-SO₂-NR'R'', -(CH₂)_n-C(NH₂)=NR'', hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, tioalquilo C₁-C₇, cicloalquilo-C₃-C₆ y alquilo C₁-C₇, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo-C₃-C₆.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₇ o fluoro-alquilo C₁-C₇.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇.

8. Un compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en 8-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona, 8-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-

4-[3-(2, 6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-triflurorometil-1, 3-dihidro benzo [b] [1, 4] diazepin-2-ona.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹ es halógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, cuyo compuesto se selecciona a partir del grupo consistente en

7, 8-dicloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

8-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

7, 8-dicloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

8-cloro-7-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

8-cloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

8-cloro-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

8-cloro-7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

7, 8-dicloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1, 3-

549
552
552

8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-trifluorometil-1, 3-dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2, 6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo [b] [1, 4] diazepin-2-ona, y
7, 8-dicloro-4-[3-(2, 6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹ es trifluorometilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en 7-dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2, 2, 2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-4-il-fenil)-7-(2, 2, 2-trifluoro-etoxi) -8-trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-

553

7-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1, 3-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1, 3-dihidroxi-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1, 3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1, 3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1, 3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1, 3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1, 3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1, 3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1, 3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-metoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1, 3-
dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-
dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-ciclopropilmetoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-etil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-
1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-
trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-
trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
y
4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-
trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona.

13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R¹ es pirrol-1-ilo o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁-C₇ o fluoroalquilo C₁-C₇.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en 8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

332
333
555

benzo [b] [1,4]diazepin-2-ona, y
8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1, 3-
dihidro-benzo [b] [1,4]diazepin-2-ona.

15. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en
donde R^1 es fluoro-alcoxilo C_1-C_7 .

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15,
cuyo compuesto es
4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-1, 3-
dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona.

17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en
donde R^3 es pirazinilo, que está sin sustituir o sustituido
por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del
grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo C_1-C_7 ,
fluoro-alcoxilo C_1-C_7 , ciano, amino, alquilamino C_1-C_7 ,
alcoxilo C_1-C_7 -alquilamino C_1-C_7 hidroxilo alquilamino C_1-C_7 ,
- $(CH_2)_n$ -C(O)-OR'', - $(CH_2)_n$ -C(O)-NR'R'', - $(CH_2)_n$ -SO₂-
NR'R'', - $(CH_2)_n$ -C(NH₂)=NR'', hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 ,
tioalquilo C_1-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_6 alquilo C_1-C_7 , que está
opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo,
alcoxilo C_1-C_7 , pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o
carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente
seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o
cicloalquilo- C_3-C_6 .

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17,
cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en

553
556
556

dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona, y
7-(metil-propil-amino)-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-8-
trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona.

19. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^3 pirimidinilo o piridazinilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo C_1-C_7 , fluoro-alcoxilo C_1-C_7 , ciano, amino, alquilamino C_1-C_7 , alcoxilo C_1-C_7 -alquilamino C_1-C_7 , hidroxilo alquilamino- C_1-C_7 , $-(CH_2)_n -C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n -C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n -SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n -C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 , tioalquilo C_1-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_6 y alquilo C_1-C_7 , que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 , pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro del hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_6 .

20. Un compuesto de acuerdo la reivindicación 19, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
8-cloro-7-metil-4-(3-piridazin-4-il-fenil)-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-metil-4-(3-piridazin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-1, 3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,

584
557

21. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^3 es piridina-N-oxido, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo C_1-C_7 , fluoro-alcoxilo C_1-C_7 , ciano, amino, alquilamino C_1-C_7 , alcoxilo C_1-C_7 -alquilamino C_1-C_7 , hidroxilo-alquilamino C_1-C_7 , $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 , tioalquilo C_1-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_6 y alquilo C_1-C_7 , que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 , pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' se seleccionan independientemente uno del otro de hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_6 .

22. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde Y es $-N=$.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en

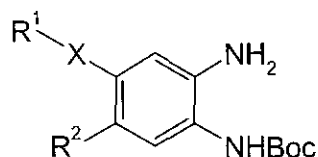
4-[2,3'] bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona, y 7-metil-4-(2'-metil-[2,4'] bipiridinil, -4-il)-8-trifluorometil-1, 3 -dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona.

24. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y excipientes

558
558

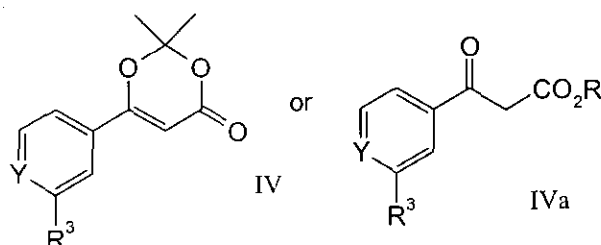
proceso comprende

reaccionar un compuesto de fórmula II

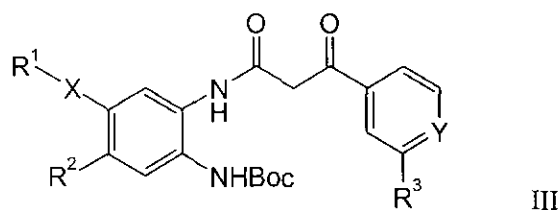


II

con un compuesto de fórmula

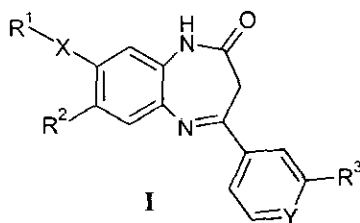


en donde R es etilo o butilo, para dar un compuesto de fórmula III



III

que a continuación se somete a la desprotección del grupo amino y ciclación, para obtener un compuesto de fórmula



I

en donde R¹, R², R³, X e Y son tal como se describen anteriormente,

y si se desea,

se puede convertir el compuesto obtenido en una sal de

Anexo I: Actividad in vivo de compuestos determinada por la medida de la reversión de la hipo-locomoción inducida por agonistas en ratones.

Materiales y métodos:

Compuestos de ensayo: Los antagonistas de mGluR2 (ver Tabla) fueron administrados oralmente en una dosis de 30mg/kg (en 0.3% Tween, salino) a ratones tipo salvaje, 90 minutos antes de la prueba de comportamiento.

El agonista de mGluR2, LY354740, conocido por inducir hipo-locomoción en ratones, es administrado a los ratones intraperitonealmente en una dosis de 15 mg/kg (en solución salina, ajustada a pH 7-8 con NaOH), 30 minutos antes del ensayo de comportamiento.

Actividad de unión in vitro: La inhibición de la unión de LY35470 es determinada como se describe en la solicitud (páginas 36 a 38 de la descripción).

Actividad Locomotora: Los ratones tratados tanto con un agonista de mGluR2 (LY35470) y con un antagonista de mGluR2, son puestos dentro de una cámara de ensayos computarizada (Omnitech, Columbus, OH) y se registra la actividad horizontal por 1 hora.

Resultados

La administración del agonista mGluR2, LY35474, efectivamente induce hipo-locomoción (para más detalles ver: Higgins, GA. "*Pharmacological manipulation of mGlu2 receptors influences cognitive performance in the rodent*". Neuropharmacology 46 (2004) 907-917).

El tratamiento con los compuestos substituidos con heteroarilos de 5-miembros del arte previo no tiene efecto en la reversión del efecto de LY35470 a pesar de su habilidad para inhibir la unión de LY35470 in vitro.

Sorprendentemente, los compuestos substituidos con heteroarilos de 6-miembros de la invención tienen un efecto robusto en la reversión de la hipo-locomoción inducida en ratones.

Los resultados obtenidos son resumidos en la tabla incluida en el memorial.

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

560

560

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderada

ASUNTO	Radicación	04075116
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	11872
	Folios	565

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP03/00589		
Fecha de Presentación Internal.	28/01/2003		

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:

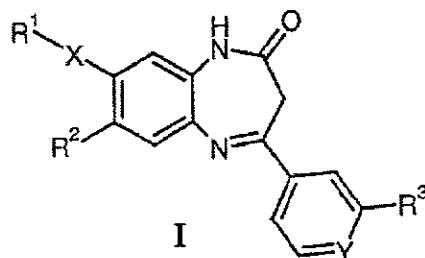
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 54 a 485
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 8 a 28 como se radicó inicialmente
Folios 486 a 499 como se modificaron
Folios 546 a 558 modificaciones como
respuesta del solicitante.
- 1.3. Prioridad: Fecha: 06/02/2002, país: EP y número: 02002012.9
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 533 a 544

2. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en derivados de dihidrobenzodiazepin-2-ona de fórmula (I) como antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato.

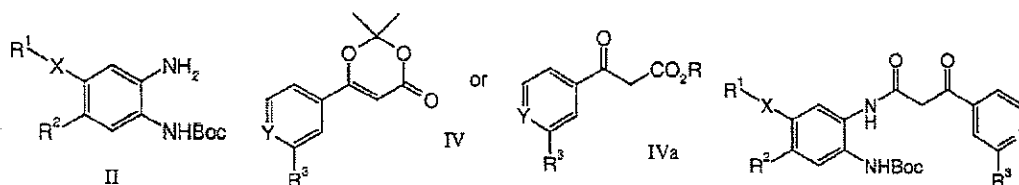
Reivindicaciones 1 - 23: Reclama protección para compuestos de la fórmula general (I) con sus respectivos sustituyentes y diferentes posibilidades estructurales.



Reivindicación 24: Medicamento con uno o más compuestos y excipientes para tratamiento y prevención de problemas neurológicos.

Reivindicación 25: Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende:

a) Reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto IV o IVa para dar uno de fórmula III



b) Desproteger el grupo amino

c) Ciclación para obtener uno de fórmula (I)

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles como antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato para tratamiento y prevención de trastornos neurológicos crónicos o agudos tales como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de alzheimer, trastornos del conocimiento y déficits de memoria.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) derivados de dihidrobenzodiazepin-2-ona.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/5513, A61P 25/00, A61P 25/18

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción no es explícita y concreta en cuanto a las ventajas o al salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica puesto que el hecho de que mencione que se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) son antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato y que tienen valiosas propiedades terapéuticas no implica que dichos compuestos sean más efectivos

- Por ser vagos e imprecisos este despacho no tomará en cuenta términos que especifican compuestos tales como: "sales", "profármacos", "formas tautoméricas".
- No se observa suficientemente soportado el hecho de que el solicitante desea que con su argumento al respecto de que la inclusión de los valores de Ki en las páginas 30 a 36 implique que el examinador suponga una ventaja técnica de los compuestos reivindicados con respecto al estado de la técnica si no se demuestra que se han realizado estudios comparativos entre los compuestos relacionando al mismo tiempo los valores de los resultados originales obtenidos para los compuestos que han sido supuestamente superados por la invención.

4. 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 06/02/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	WO 01/29011	BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	26/04/2001

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

Reivindicación 25: Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I)

D₁ que enseña (ver folio 516) compuestos de fórmula (I) para ser usados en el tratamiento o prevención de desórdenes neurológicos agudos o crónicos y sus procesos de preparación.

Así las cosas el proceso reivindicado se superpone con el proceso del documento D₁, por lo tanto no es novedoso, pues ya se conocía en el estado de la técnica (ver folios 523-254).

- ♦ Tres (3) de los elementos característicos de la composición de la reivindicación 25, habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica según el cuadro siguiente:

CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS en la solicitud	D ₁
Reaccionara un compuesto de fórmula II con un compuesto IV o IVa para dar uno	Si

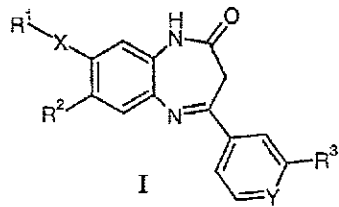
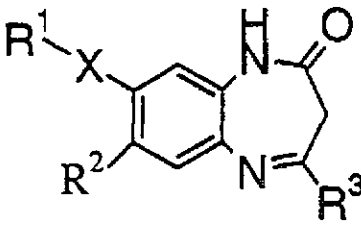
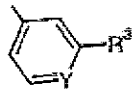
De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en la reivindicación 25 no es nuevo, de esta forma tampoco es nuevo el medicamento de la reivindicación 24..

5.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica (de 1 - 23) un compuesto de fórmula general I:

Dicho compuesto se ve afectado por el siguiente documento más cercano del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña (ver folio 516) compuestos de fórmula (I) para ser usados en el tratamiento o prevención de desórdenes neurológicos agudos o crónicos tales como psicosis, esquizofrenia, alzheimer, desórdenes cognitivos y déficits de memoria.

SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D ₁)		Comparación
(I)	 I	(1)	 (I)	
X	Enlace simple, grupo etinodiilo	X	Enlace simple, grupo etinodiilo	Equivalente
R ₁	Halógeno o fenil sustituido con halógeno, alquilo, fluoroalquilo Fenil opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, fluoroalquilo	R ₁	Halógeno o fenil sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo Fenil opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo	Equivalente
R ₂	Alquilo, alcoxilo, halógeno, piperidin-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoroalquilo	R ₂	Alquilo, alcoxilo, halógeno, piperidin-1-ilo, morfolina-4-ilo, fluoroalquilo	Equivalente
		R ₃	Arilo de 5-6 miembros o heteroarilo opcionalmente sustituido	Parcialmente equivalente (no podría estar sustituido por un heterociclo de 6 miembros)

La única diferencia con D₁ es que esta solicitud **no podría estar sustituido por un heterociclo de 6 miembros** como sustituyente adicional en R₃ pero esta

patente) y 7. (respuesta a los argumentos del solicitante) se consideran insuficientes las evidencias presentadas sobre la superioridad del compuesto reivindicado con respecto al de la anterioridad y se han considerado así mismo falencias de soporte en el capítulo descriptivo.

De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada porque la descripción no es contundente en tal sentido así como tampoco lo son los datos presentados por el solicitante en su respuesta.

De la misma forma **el medicamento** reivindicado no es inventivo ya que el compuesto activo que lo compone no lo es.

De esta forma el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada no puede definirse y los compuestos, y fármacos reivindicados se consideran tan solo una alternativa, sin algún salto tecnológico que lo haga superior a **lo previamente conocido**.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de este tipo de fármacos y compuestos para un experto en la materia.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	WO 01/29011	1-24 25	NIVEL INVENTIVO NOVEDAD

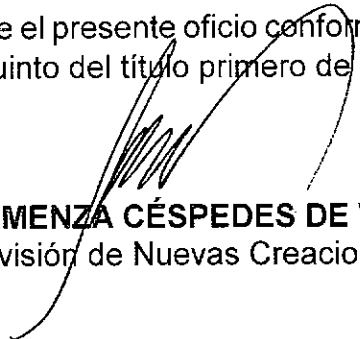
7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Como se indica en el ítem 5.1 este despacho ha considerado como no resueltas las objeciones dadas al capítulo descriptivo.
- No se consideran subsanadas en su totalidad las objeciones dadas al capítulo reivindicatorio.
- Se considera insuficientemente soportada la evidencia mencionada en la respuesta del solicitante con el fin de argumentar que hay superioridad notoria con respecto a la anterioridad.
- No se considera suficiente el hecho de mencionar que la anterioridad análoga a los compuestos de la presente solicitud, que posee heteroarilos de 5-miembros se encuentran con: ACTIVIDAD IN VIVO: "sin actividad", pues de hecho tiene equivalente acción fisiológica a los compuestos reivindicados en la solicitud.
- No puede reconocerse nivel inventivo además porque el capítulo descriptivo no menciona la superioridad de los compuestos reivindicados ocasionada por el

565
565

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 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 SET. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1921	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--