

LLOREDA & CIA. S. A.
ABOGADOS

56b
566

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-075116- -00006-0000

Fecha: 2008-12-11 17:25:00 Dep: 2020 NULC/RELACIONE
Tra: 11 PAT/NTL/II Lvs: 379 FAS/NACIONALII
Act: 444 RLS/PU/STARLOQL Folios: 33

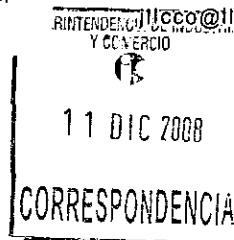
BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDACAMACHO
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
lloredo@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____



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 19 de Septiembre de 2008.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 1921 bajo los acápites de Claridad del Capítulo Descriptivo, Novedad y Nivel Inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO DESCRIPTIVO.**

En primera instancia, el Señor Examinador reitera sus objeciones con respecto a la claridad y suficiencia del capítulo descriptivo de la solicitud en estudio, señalando que dentro de dicho capítulo no es clara la ventaja técnica de los compuestos de la invención con respecto al estado del arte.

Así, el Señor Examinador indica que *"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 que las anterioridades como lo menciona el solicitante o que haya en estos compuestos un salto tecnológico implícito"*.

Sobre este particular me permito llamar la atención a ese Despacho a lo establecido por el

"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, **exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;**
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención." (Resaltado fuera de texto).

Es claro que a la luz de dicho Artículo 28 la descripción de una solicitud de patente debe revelar la invención de forma tal que sea comprensible para el técnico con conocimientos en la materia, permitiendo que este identifique claramente las diferencias y eventuales ventajas de la invención.

En relación con lo anterior, tal como lo señala el diccionario de la Real Academia de la lengua con respecto al término eventual: "Eventual: sujeto a cualquier evento o contingencia"¹, claramente las ventajas de la invención no son un requisito indispensable para la patentabilidad de la solicitud, sino que dichas ventajas pueden o no existir sin que por ello exista una afectación a los requisitos de patentabilidad.

Sumado a lo anterior, los compuestos objeto de la presente invención son nuevos, tienen aplicación industrial, y, tal como se demostrará más adelante en este mismo memorial, no son de ninguna manera obvios con respecto al estado del arte más próximo, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

568
568

Adicionalmente, la descripción de dicha presente solicitud claramente muestra que el aporte hecho al campo tecnológico es el de proveer nuevos compuestos que tienen alta actividad como inhibidores de mGluR2. Este hecho es comprobado por los datos suministrados en dicha descripción.

Me permito reiterar que la patentabilidad de una solicitud no puede estar sujeta a que los compuestos revelados sean "más efectivos que las anterioridades", toda vez que lo estipulado en el Artículo 14 de la Decisión 486 solo contempla que si dichos compuestos son nuevos, inventivos y tienen aplicación industrial, son susceptibles de ser patentados.

Adicionalmente, me permito resaltar que el solicitante nunca ha afirmado que los datos proporcionados en la descripción de la solicitud (páginas 30 a 36) muestren implícitamente que los compuestos de la invención sean más efectivos que las anterioridades, sino que dichos datos son prueba irrefutable de que los compuestos de la invención tienen una alta actividad frente a mGluR2.

Con respecto a dichos datos el Señor Examinador asegura que *"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 K_i 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 sino se demuestra que han sido realizados 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"*.

En relación con esta afirmación, me permito señalar que, tal como lo establece el citado Artículo 28 de la Decisión 486, la descripción de una solicitud debe proporcionar suficiente información para que una persona versada en la materia comprenda la invención, la reproduzca e identifique el aporte que dicha invención hace al campo técnico. Este hecho es igualmente señalado por el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente:

"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".²(Resaltado fuera de texto).

En este sentido la descripción de la solicitud en estudio se ajusta totalmente a lo estipulado en el Artículo 28, toda vez que permite que la persona versada en la materia pueda poner en práctica dicha invención, y que conozca que el aporte hecho al campo técnico es proporcionar nuevos compuestos con alta actividad como inhibidores de mGluR2.

Así, me permito muy respetuosamente resaltar que los ensayos comparativos señalados por el Señor Examinador requieren tiempo valioso y costos adicionales por parte del solicitante, por lo que no sería justo exigir que dichos datos sean presentados con la solicitud, máxime cuando los resultados de pruebas biológicas o farmacológicas son suficientes para probar que los compuestos reclamados poseen la actividad afirmada.

Además, la patentabilidad de una solicitud es evaluada con diferentes criterios a lo largo de las oficinas nacionales de los distintos países, por lo que el solicitante no puede saber de antemano cuales son los documentos que van a ser considerados como el "arte previo" más cercano, y se vería obligado entonces a realizar ensayos comparativos con casi cualquier compuesto que hubiera sido reportado que tuviera la misma actividad biológica, lo que implicaría un excesivo tiempo y muy alto costo.

En relación con lo anterior me permito señalar que los datos consignados en dichas páginas 30 a 36 muestran el comportamiento de la inhibición de los compuestos de la invención con respecto al mGluR2, y que la persona versada en la materia reconocería en dichos datos que la actividad de los mencionados compuestos es alta.

Si dicha persona versada en la materia comparara estos datos de actividad con aquellos publicados para otros compuestos, como por ejemplo en el documento WO01/29011, sería evidente que los compuestos de la presente solicitud tienen una mayor actividad con respecto a dicho arte previo (valores de K_i de la presente solicitud del orden de $0.002 \mu\text{M}$ hasta $0.045 \mu\text{M}$, con respecto a $0.006 \mu\text{M}$ hasta $0.3 \mu\text{M}$ de la anterioridad, los valores son directamente comparables dado que las condiciones de ensayo son las mismas).

Así, la descripción de la solicitud en estudio es suficiente para que la persona versada en la materia entienda la invención, la reproduzca y reconozca su aporte al estado de la técnica, por lo que dicha descripción cumple a cabalidad con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión 486.

De otra parte, el Señor Examinador resalta que *"por ser vagos e imprecisos este despacho no tomará en cuenta términos que especifican compuestos tales como: "sales", "profármacos", "formas tautoméricas"*.

Con respecto a este particular me permito señalar que, tal como se estableció en mi memorial de Junio 4 de 2008, dichos términos son de uso común dentro del campo técnico de la invención, y que el técnico con conocimientos medios en química farmacéutica entendería totalmente estos términos, y reconociendo en ellos conceptos precisos.

Así, por ejemplo, el "Diccionario condensado de química" Hawley³ señala con respecto a dichos términos:

típica de la regla general que la reacción de un ácido y una base produce una sal y agua. La mayoría de las sales inorgánicas se ionizan en solución acuosa.

Profármaco: un término aplicado en el campo de la química farmacéutica a un compuesto químico que es convertido en un agente activo curativo por el proceso metabólico dentro del cuerpo.

Tauomerismo: un tipo de isomería en la cual la migración de un átomo de hidrógeno resulta en dos o más estructuras, llamadas *tautómeros*. Los dos *tautómeros* están en equilibrio. Por ejemplo, un éster acetoacético tiene las propiedades tanto de un alcohol insaturado como de una cetona. Los tautómeros son llamados enol y ceto.

De este modo dichos términos resaltados por el Señor Examinador son claros y concisos para el técnico con conocimiento medio en el arte, quien estaría familiarizado con su definición.

Adicionalmente, la descripción de la solicitud muestra claramente a que tipo de compuestos se hace referencia cuando se mencionan cada uno de estos términos:

"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, 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, descripción de la presente solicitud).

Me permito reiterar que dado el hecho de que los términos señalados por el Señor Examinador son de uso corriente dentro del campo técnico y son completamente claros para el técnico con conocimientos medios en la materia, estos no pueden ser considerados como "inaceptables", toda vez que tal como lo señala el Manual Andino para el examen de patentes:

"La descripción debe estar escrita en el lenguaje común del campo técnico al cual pertenece la invención".⁴ (Resaltado fuera de texto)

Consecuentemente, la descripción de la presente solicitud es completamente clara y suficiente al revelar los derivados de dihidrobenzodiazepin-2-ona objeto de la

4. **NOVEDAD.**

Por otro lado, el Señor Examinador objeta la novedad de la reivindicación 25 actualmente presentada a la luz de las enseñanzas del documento **WO01/29011 (D1)**.

Dicha reivindicación hace referencia al proceso de obtención de los compuestos de la invención, el cual, acorde con el análisis realizado por el Señor Examinador, ya estaría revelado en el citado documento D1.

Con respecto a este particular, me permito manifestar que con el fin de superar esta objeción, es deseo del solicitante **eliminar la reivindicación 25** del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, dicho capítulo reivindicatorio queda conformado por **24 reivindicaciones**, las cuales son completamente novedosas frente a las enseñanzas del estado del arte más próximo.

Por otro lado, el Señor Examinador también señala: *"de manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en la nueva reivindicación 25 no es nuevo, de esta forma tampoco es nuevo el medicamento de la reivindicación 24."*

Sobre esta afirmación, me permito llamar la atención a ese despacho al hecho de que la reivindicación 24 depende de las reivindicaciones precedentes que hacen referencia a los compuestos objeto de la invención, y no hace de ninguna manera alusión al proceso de obtención de dichos compuestos que era considerado en la reivindicación 25.

En este sentido, siendo los compuestos de la invención novedosos, el medicamento que los contiene será de igual forma nuevo, por lo que dicha reivindicación cumple a cabalidad lo preceptuado por el Artículo 16 de la Decisión 486.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador objeta la altura inventiva de los compuestos objeto de la presente solicitud teniendo en consideración las enseñanzas del documento **WO01/29011 (D1)**.

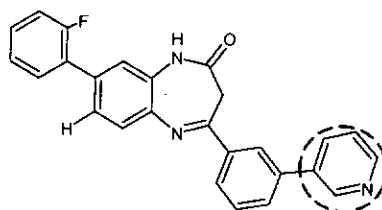
En referencia a dicho documento, el Señor Examinador señala que *"el Problema Técnico Objetivo fundamental de la invención Reivindicada no puede definirse y los compuestos, y fármacos reivindicados se consideran tan solo una alternativa, sin ningún salto tecnológico que lo haga superior a lo previamente 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".

A este respecto me permito señalar que no existe dentro de las enseñanzas del citado documento D1 ninguna indicación que pueda...

El documento D1 revela derivados de benzodiazepina que son útiles en la prevención o el tratamiento de desórdenes neurológicos crónicos como la psicosis, esquizofrenia, y enfermedad de Alzheimer, entre otros.

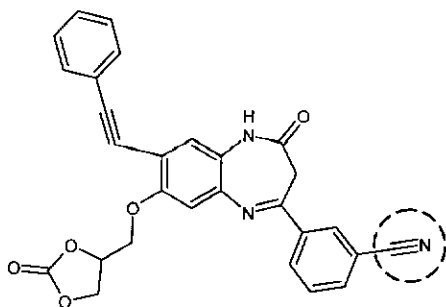
Tal como lo señala el Señor Examinador la principal diferencia entre los compuestos de la invención y aquellos revelados en D1 consiste en que dichos compuestos de la solicitud en estudio siempre presentan un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros unido a un grupo fenilo o piridinilo, como se muestra en la figura:



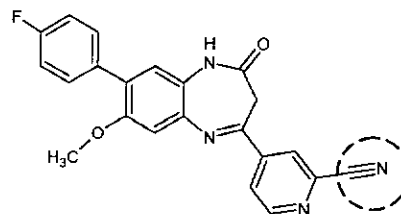
Ejemplo 53 presente solicitud

En relación con lo anterior me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que el documento D1 no sugiere de ninguna forma la utilidad de emplear un heterociclo aromático de 6 miembros en esta parte de la molécula, por lo que la persona versada en la materia no vería la utilidad de hacer esta modificación.

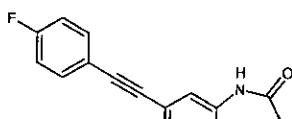
Sumado a lo anterior, si se tiene en consideración que muchos de los compuestos que han sido probados frente al receptor mGluR2 en D1 tienen otro tipo de sustituyentes en este sitio de la molécula, como por ejemplo el grupo ciano, en lugar de un anillo heterocíclico, no existe una razón por la cual la persona versada en la materia escogería específicamente introducir en esta parte de la estructura un anillo heterocíclico de 6 miembros.



Ejemplo página 17, D1



Ejemplo página 18, D1



Los compuestos mostrados en la gráfica anterior presentan valores de K_i frente a mGlu2 de $0.035 \mu\text{M}$, $0.033 \mu\text{M}$ y $0.013 \mu\text{M}$ respectivamente, lo que implica que todos tienen una alta afinidad por dicho receptor. En vista de esta actividad, la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para escoger específicamente el sustituyente heterocíclico y modificarlo para hacer que siempre sea un anillo aromático de 6 miembros.

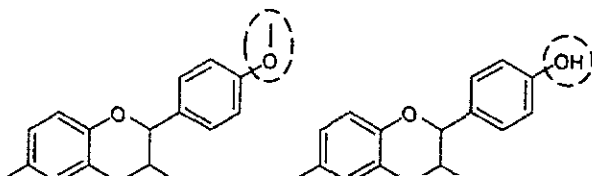
Es decir, teniendo en cuenta todos los compuestos revelados en D1, ¿por qué la persona versada en la materia escogería específicamente esta sección de la estructura para hacer la modificación? O lo que es lo mismo, ¿por qué dicha persona versada en la materia no tomaría como base los compuestos que tienen como sustituyente un grupo ciano y modificaría otra parte de la estructura de la molécula?

Dentro de la evaluación de nivel inventivo la pregunta a contestar no es si la persona versada en la materia podría haber realizado la modificación al arte previo, sino si dicha persona realmente lo hubiera hecho. Esto implica que tiene que existir dentro del estado del arte alguna indicación que motive a que la persona versada en la materia se tome el trabajo de realizar las modificaciones necesarias sobre lo ya revelado.

Dentro de este marco de ideas vale la pena reiterar que dentro de las enseñanzas de D1 no se sugiere de ninguna manera la utilidad que pueda tener la introducción de un anillo heteroaromático de 6 miembros en esta parte específica de la molécula. Además, no existe la posibilidad de que el técnico con conocimientos en el arte pueda predecir el efecto que tendría dicha modificación sobre la actividad biológica del compuesto, es decir, si dicha modificación podría llegar a aumentar o a disminuir esta actividad biológica de los compuestos resultantes.

En este sentido, la persona versada en la materia estaría familiarizada con el hecho que modificaciones estructurales pequeñas pueden tener un efecto significativo en la actividad biológica de una molécula, y que dicho efecto no puede ser de ninguna manera predicho.

Para ilustrar esta situación me permito referirme a dos compuestos que han sido probados como agonistas del receptor de estrógeno α ($\text{ER}\alpha$). Dichos compuestos son estructuralmente muy similares, sin embargo, el compuesto 1 es prácticamente inactivo frente al $\text{ER}\alpha$ mientras que el compuesto 2 tiene una alta actividad. Como es claro en la figura, la única diferencia entre estos compuestos la constituye el hecho de que sobre el anillo bencénico existe un metoxilo en el compuesto 1, y un hidroxilo en el compuesto 2.



De esta forma, para este sistema específico *compuesto activo-receptor biológico*, el sólo cambio de un grupo metilo por un átomo de hidrógeno hace que se pase de un compuesto sin actividad a uno muy activo.

La persona versada en la materia reconocería también que no hay reglas extrapolables para los cambios estructurales, lo que implica que un cambio estructural que mejora la actividad en un sistema *compuesto activo-receptor biológico*, puede disminuir o eliminar completamente la actividad para otro de estos sistemas.

Consecuentemente, a partir de las enseñanzas de D1, dicha persona versada en la materia no tendría ninguna herramienta para suponer que si se modifican las moléculas reveladas en D1 de forma tal que siempre tengan un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros, la actividad biológica de la molécula se mantendría.

Así mismo, si se toma en consideración lo estipulado por el Manual Andino para el examen de solicitudes de Patente con respecto a la evaluación de nivel inventivo:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".⁵ (Resaltado fuera de texto)*

Es evidente que el documento D1 no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio toda vez que dicho documento no sugiere de ninguna forma que la modificación estructural necesaria para obtener los compuestos de la invención pueda llegar a producir compuestos con alta actividad como inhibidores de mGlu2.

Adicionalmente, el Señor Examinador señala que *"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"*.

A este respecto me permito resaltar que tal como se discutió anteriormente en este mismo memorial, la descripción de la solicitud permite claramente identificar que los compuestos de la invención son útiles en la inhibición del receptor mGlu2, teniendo una actividad alta. Adicionalmente, los datos aportados en mi memorial de 4 de Junio de 2008, demuestran de forma contundente que los compuestos de la invención tienen una alta actividad *in vitro*, superior a la exhibida por los compuestos de D1, y que dichos compuestos de la invención tienen un mejor comportamiento *in vivo* (para su pronta referencia dichos datos se anexan nuevamente al presente memorial).

anterioridad análoga a los compuestos de la presente solicitud, que posee heteroarilos de 5-miembros se encuentra con: ACTIVIDAD IN VIVO: "sin actividad", pues de hecho tiene equivalente acción fisiológica a los compuestos reivindicados en la solicitud".

Me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que dichos datos son resultados experimentales obtenidos por el solicitante, los cuales han sido medidos en las condiciones especificadas en mi referenciado memorial de 4 de Junio de 2008. Dichos resultados muestran que si bien los compuestos de D1 tienen actividad frente al receptor mGlu2 *in vitro*, esta es menor que la presentada por los compuestos de la invención, y que en el ensayo realizado *in vivo*, dichos compuestos de D1 no muestran actividad.

De esta forma, la anotación con respecto a que para los compuestos de D1 *in vivo* se obtiene "sin actividad", no es una aseveración del solicitante, sino un hecho comprobado de que, en las condiciones del ensayo de actividad locomotora, dichos compuestos de D1 no brindan ninguna regresión de la hipolocomoción inducida en ratones.

Al proporcionar estos datos el solicitante no pretende de ninguna manera asegurar que no existe ninguna actividad biológica *in vivo* de los compuestos de D1, sino mostrar que en el ensayo específico realizado para este caso dicha actividad *in vivo* no se evidencia.

Vale recordar que dentro del campo técnico de la química médica es bien conocido el hecho que dos compuestos pueden tener una actividad *in vitro* similar, pero que su comportamiento *in vivo* puede ser muy diferente, toda vez que dentro del organismo factores como la farmacocinética y la farmacodinámica de cada molécula pueden ser distintos según sea su estructura.

Para ejemplificar este hecho me permito referirme a dos candidatos a inhibidores de la incorporación del ácido γ -aminobutírico (GABA) mostrados en la siguiente figura⁶.

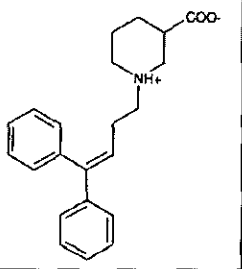
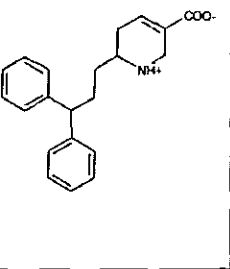
		
IC ₅₀ <i>in vivo</i>	0.11 mM active	0.1 mM inactive
pK _a	3.57/9.23	3.39/9.25
log D _{en}	0.99	0.71
log D _{des}	-0.43	-2.00
Δ log D	1.42	2.71

Fig. 1.6
Properties of
GABA-uptake
inhibitors [28].

Como se observa claramente en la figura ambos compuestos tienen un valor de IC₅₀ (que por su puesto es medido *in vitro*) prácticamente igual, sin embargo, mientras que el compuesto de la invención tiene actividad *in vivo*, el de la solicitud no la tiene.

número de carbonos en la cadena central (3 en el caso de la molécula activa, dos en el caso de la molécula inactiva).

Dichas diferencias estructurales son suficientes para cambiar el valor de coeficiente de distribución, y con ello la facilidad del sistema nervioso central de tomar el medicamento.

De esta forma, la persona versada en la materia reconocería que los datos suministrados por el solicitante reflejan este posible comportamiento de los principios activos, que a pesar de tener actividad *in vitro* frente al receptor biológico de interés, no producen un efecto visible *in vivo*.

Por lo tanto, es completamente claro que la aseveración con respecto a que para el ensayo de la reversión de hipo-locomoción inducida por agonistas en ratones los compuestos de D1 se encontraron "sin actividad", está completamente sustentada en observaciones experimentales, y que este comportamiento es posible dentro del campo farmacéutico.

Por lo tanto, los datos proporcionados por el solicitante son una prueba fehaciente de la mejor actividad de los compuestos de la invención con respecto a aquellos revelados en D1. En este sentido, es clara la ventaja que tienen dichos compuestos de la invención con respecto a los del estado del arte.

Adicionalmente, la persona versada en la materia reconocería que no es posible predecir que el cambio estructural que se requiere realizar sobre los compuestos de D1 para llegar a la presente invención, produciría efectivamente compuestos con alta actividad de inhibición de mGlu2 *in vitro* y con un mejor comportamiento *in vivo*.

En conexión con lo anterior, me permito llamar la atención a ese Despacho a lo que considera el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente con referencia al nivel inventivo de una solicitud:

"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica en forma evidente para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida".⁷ (Resaltado fuera de texto).

Dentro de este marco de ideas, claramente la presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas del citado documento D1, toda vez que a partir de sus enseñanzas no es posible deducir de forma evidente que al introducir un anillo heteroaromático de 6 miembros a los compuestos revelados en D1 se obtendrá una nueva serie de moléculas que son muy activas frente al receptor mGlu2, y que tienen un mejor comportamiento *in vivo* que aquellas del estado del arte.

57 57

De igual forma, al ser los compuestos de la invención novedosos e inventivos, el medicamento que los contiene compartirá estas mismas características.

Por último, me permito señalar que un indicio con respecto a la patentabilidad de la presente solicitud lo constituye el hecho de que a dicha solicitud le ha sido concedido el beneficio de patente en Estados Unidos, Europa y España (US6949542, EP1474416B1 y ES2294264).

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito señalar que los argumentos proporcionados con respecto al capítulo descriptivo de la solicitud establecieron de forma irrefutable, que dicha descripción es totalmente clara y suficiente al revelar los derivados de dihidrobenzodiazepín-2-ona objeto de la invención.

Por su parte, la cancelación de la reivindicación 25 hace que todo el capítulo reivindicatorio actualmente presentado sea novedoso frente al estado del arte más próximo.

Por otro lado, el análisis realizado con respecto a las enseñanzas del documento D1 demostró de forma incontrovertible que dicho documento no podría conducir de ninguna manera a la persona versada en la materia a que modificara los compuestos allí revelados para obtener aquellos que son objeto de la presente solicitud. Por lo tanto, la presente solicitud es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

7. Anexo me permito presentar:

- a) Recibo número 08-93,259, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- b) Copia de las páginas **433 a 444**, que corresponden al capítulo reivindicatorio, constituido por **24** reivindicaciones, en el cual se ha realizado la modificación expuesta anteriormente;
- c) Copia de la carátula y de las páginas 924, 977 y 1071 del libro Hawley's "Condensed Chemical Dictionary" Fourteenth Edition, Revised by Richard J. Lewis. John Wiley & Sons Inc, New York, 2000, referenciado en el texto;
- d) Anexo que incluye los datos experimentales referenciados en el presente escrito, que fueron presentados junto con mi memorial de Junio 4 de 2008.

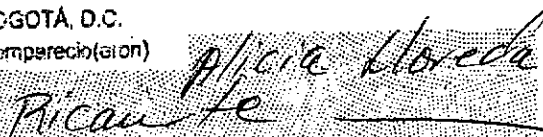
8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparecencia(s)


Ricaurte

Quien(s) exhibieron: la(s) C.C.

CC 39.690.713
T.P. 53.215
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 su presencia se firmó esta diligencia.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

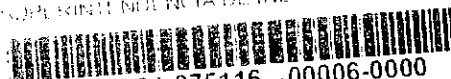
579
5781

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,259
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-075116-00006-0000

Exh. No. 2008-12-17-259 Dep. 2020 NULCREACIONES
Lta. 11 PATENTEEYII Lva. 379 PASLNACIONALII
Act. 444 RESPULSTARLOUIL Fotos: 33

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134623	01/12/2008	1,510,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

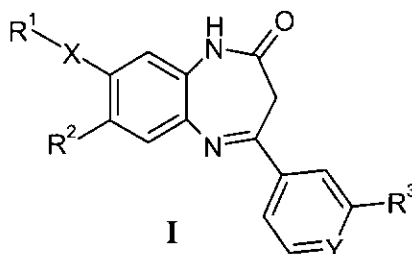
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

58057

-433-

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,

alcoxi 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

581⁵⁸⁰

alcoxilo C₁-C₇,

halógeno,

-NR'R'',

pirrolidin-1-ilo,

piperidin-1-ilo,

morfolina-4-ilo,

fluoro-alquilo C₁-C₇,

fluoro-alcoxilo C₁-C₇, o

alcoxilo C₁-C₇-(etoxi)_m;

m es 1, 2, 3 ó 4;

R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo-C₃-C₆;

R'' es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo-C₃-C₆;

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 C₁-C₇, fluoro-alcoxilo 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-

S81
582

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,

582
583

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.

S83
584

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-

Sd4
S85

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-

535

86

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-dihidrobenzo [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-

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-dihidrobzeno [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1, 3-dihidrobzeno [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1, 3-
dihidrobzeno [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1, 3-dihidrobzeno [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-
trifluorometil-1, 3-dihidrobzeno [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,
3-dihidrobzeno [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-
trifluorometil-1, 3-dihidrobzeno [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,

588

589

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 C_1-C_7 -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 , C_3-C_6 -cicloalquilo 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 de hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o C_3-C_6 -cicloalquilo.

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

~~589~~
590

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, fluoroalquilo C_1-C_7 , fluoroalcoxilo C_1-C_7 , ciano, amino, alquilamino C_1-C_7 , alcoxilo C_1-C_7 -alquilamino C_1-C_7 , hidroxilo C_1-C_7 -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 , C_3-C_6 -cicloalquilo 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,

~~590~~
591

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 , C_3-C_6 -cicloalquilo 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

592

Hawley's
**Condensed Chemical
Dictionary**

Fourteenth Edition

Revised by
Richard J. Lewis, Sr.

593812

primary calcium phosphate. See calcium phosphate, monobasic.

"Primene JM-T" [Rohm & Haas]. TM for a solvent composed of branched-chain primary amines containing from 18 to 22 carbon atoms.

primuline dye. See thiazole dye.

principle.

A constituent of a substance, especially one giving it some distinctive quality or effect.

Prins reaction. Acid-catalyzed addition of olefins to formaldehyde to give 1,3-diols, allylic alcohols, or *meta*-dioxanes.

printing ink. A viscous to semisolid suspension of finely divided pigment in a drying oil such as heat-bodied linseed oil. Alkyd, phenol-formaldehyde, or other synthetic resins are frequently used as binders; and cobalt, manganese, and lead soaps are added to catalyze the oxidative drying reaction. Some types of inks dry by evaporation of a volatile solvent rather than by oxidation and polymerization of a drying oil or resin. Use distribution is: offset 40%, gravure 23%, flexographic 18%, letterpress 9%, screen 4%, other 6%. For further information refer to National Printing Ink Institute, Lehigh University, Bethlehem, PA.

pristane. (2,6,10,14-tetramethylpentadecane; norphytane).
CAS: 1921-70-6. $C_{19}H_{40}$. Found in rock specimens 2.5–3 billion years old. It is known to be synthesized only by living organisms and to withstand heat and pressure; thus it serves to date the existence of life on earth.

Properties: Colorless, transparent, stable liquid; faintly odored. Bp 290C, fp –60C, d 0.775–0.795 (20C), refr index 1.435–1.440 (20C). Soluble in most organic solvents. Combustible.

Grade: 90% purity.

Use: Precision lubricant, chromatographic oil, anti-corrosive agent.

See phytane.

"Pristene" [UOP]. TM for natural tocopherols and herbal extracts.

Use: Vegetable oils, animal fats, flavors, spices, fragrances, confections, nuts, yeast, sausage, gum feeds, beverages, cereal, desserts, dehydrated potatoes, and cosmetics.

procaine hydrochloride. (procaine).

CAS: 51-05-8.

$C_8H_{10}NH_2COOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$.

Properties: Small, colorless crystals or white, crystalline powder; odorless; stable in air. Mp 153–156C. Soluble in water and in alcohol at 25C; slightly soluble in chloroform; almost insoluble in

Derivation: (1) By heating chloroethyl-*p*-nitrobenzoic ester with diethylamine for 24 hours under pressure at 120C. The product is then reduced with tin and hydrochloric acid. (2) By condensation of ethylene chlorohydrin with diethylamine. The chloroethyldiethylamine formed is heated with sodium-*p*-aminobenzoate.

Grade: USP.

Use: Medicine (local anesthetic).

procaine penicillin G.

CAS: 54-35-3. $C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot H_2O$.

Properties: White, fine crystals or powder; odorless; relatively stable to air and light; solutions dextrorotatory. Sparingly soluble in water; slightly soluble in alcohol; fairly soluble in chloroform.

Grade: USP.

Use: Antibiotic, animal feed additive.

process. See unit process.

process industry. See chemical process industry.

"Prodox 121" [PMC]. (4- α -methylstyrylphenol) TM for intermediate.

Use: In fabric-finishing chemicals and antioxidants for plastics and rubber.

prodrug. A term applied in the pharmaceutical chemistry to a chemical compound that is converted into an active curative agent by metabolic processes within the body.

See precursor.

producer gas. A gas obtained by burning coal or coke with a restricted supply of air, or by passing air and steam through a bed of incandescent fuel under such conditions that the carbon dioxide formed is converted into carbon monoxide. The water vapor reacts to form carbon monoxide and hydrogen. Producer gas is cheap but has low Btu and is used where transportation is not required.

Hazard: Highly flammable and toxic. Explosive range 20–73% in air.

See water gas; synthesis gas.

profile. See soil.

progesterone. (Δ^4 -pregnene-3,20-dione).

CAS: 57-83-0. $C_{21}H_{30}O_2$. The female sex hormone secreted in the body by the corpus luteum, adrenal cortex, or placenta during pregnancy. It is important in the preparation of the uterus for pregnancy and for the maintenance of pregnancy. It exists in two crystalline forms (α - and β -) of equal physiological activity. Progesterone is believed to be the precursor

alcohol, chloroform, ether; soluble in propylene glycol, benzene, and fixed oils; sparingly soluble in cold water; soluble in hot water. Combustible.

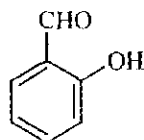
Derivation: Hydrolysis of salicin, heating phenol and methylene chloride with caustic.

Use: Medicine (local anesthetic).

salicyl alcohol glucoside. See salicin.

salicylaldehyde. (salicylal; salicylic aldehyde; *o*-hydroxybenzaldehyde).

CAS: 90-02-8. $C_6H_4(OH)CHO$.



Properties: Colorless, oily liquid or dark-red oil; bitter, almondlike odor; burning taste. D 1.165–1.172, fp $-7^{\circ}C$, bp $196^{\circ}C$, flash p $172^{\circ}F$ ($77.7^{\circ}C$). Soluble in alcohol, ether, and benzene; slightly soluble in water. Combustible.

Derivation: Interaction of phenol and chloroform in presence of aqueous alkali.

Use: Analytical chemistry, perfumery (violet), synthesis of coumarin, auxiliary fumigant, flavoring.

salicylamide. (*o*-hydroxybenzamide).

CAS: 65-45-2. $C_6H_4(OH)CONH_2$.

Properties: White or slightly pink crystals. Mp 139 – $142^{\circ}C$, bp decomposes at $270^{\circ}C$. Soluble in hot water, alcohol, ether, chloroform; slightly soluble in cold water, naphtha, and carbon tetrachloride.

Derivation: Treatment of methyl salicylate with dry ammonia gas.

Grade: Technical, NF.

Use: Medicine (analgesic).

salicylanilide.

CAS: 87-17-2. $HOC_6H_4CONHC_6H_5$.

Properties: Odorless, white, or slightly pink crystals. Mp 136 – $138^{\circ}C$, bp decomposes, stable in air. Slightly soluble in water; freely soluble in alcohol, ether, chloroform and benzene.

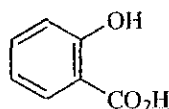
Grade: NF.

Hazard: Toxic by ingestion, irritant to skin.

Use: Fungicide, slimicide, antimildew agent, intermediate.

salicylic acid. (*o*-hydroxybenzoic acid).

CAS: 69-72-7. $C_6H_4(OH)(COOH)$.



Properties: White powder; acid taste. Stable in air but gradually discolored by light. d 1.443 ($20/4^{\circ}C$),

$76^{\circ}C$. Soluble in acetone, oil of turpentine, alcohol, ether, benzene; slightly soluble in water. Combustible.

Derivation: Reacting a hot solution of sodium phenolate with carbon dioxide and acidifying the sodium salt thus formed.

Grade: Technical, USP, crude.

Hazard: Dust forms explosive mixture in air. Toxic by ingestion.

Use: Manufacture of aspirin and salicylates, resins, dyestuff intermediate, prevulcanization inhibitor, analytical reagent, fungicide.

salicylic acid dipropylene glycol

monoester. See dipropylene glycol monosalicylate.

salicylic aldehyde. See salicylaldehyde.

saligenin. (salicyl alcohol). $C_6H_4(OH)CH_2OH$.

Use: Treatment for rheumatism.

saline water. See brine; ocean water.

salinity. The saltiness of natural water. The salinity of normal seawater is 35 parts salt per 1000 parts water.

salmine. A protein specific to the salmon.

Use: Nutritional and biochemical research.

salol. See phenyl salicylate.

saloquinine. (salicyl quinine.)

$HOC_6H_4COOC_{20}H_{23}N_{20}$.

Use: Antipyretic, antiperiodic.

sal soda. (washing soda; sodium carbonate decahydrate). $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$.

Properties: White crystals. D 1.44, mp 32.5 – $34.5^{\circ}C$ (loses water at this temperature). Easily soluble in water; insoluble in alcohol. A pure form of sodium carbonate (soda ash).

Use: Washing textiles, bleaching linen and cotton, general cleanser.

salt. (1) The compound formed when the hydrogen of an acid is replaced by a metal or its equivalent (e.g., an NH_4^+ radical). Example:

$HCl + NaOH \rightarrow NaCl + H_2O$. This is typical of the general rule that the reaction of an acid and a base yields a salt and water. Most inorganic salts ionize in water solution. (2) Common salt, sodium chloride, occurs widely in nature, both as deposits left by ancient seas and in the ocean, where its average concentration is 2.6%.

See sodium chloride; soap.

salt bath. A molten mixture of sodium, potassium, barium, and calcium chlorides or nitrates to which sodium carbonate and sodium cyanide are

tautomerism. A type of isomerism in which migration of a hydrogen atom results in two or more structures, called tautomers. The two tautomers are in equilibrium. For example, acetoacetic ester has the properties of both an unsaturated alcohol and a ketone. The tautomers are called enol and keto. See enol; isomer (1).

"Taxol." [Bristol-Myers]. TM for 5- β ,20-epoxy-1,2- α ,4,7- β ,10- β ,13- α -hexahydroxy-tax-11-en-9-one 4,10-diacetate 2-benzoate 13-ester with (2*r*,3*s*)-*n*-benzoyl-3-phenylisoserine. See paclitaxel.

Tb. Symbol for terbium.

"TBC" [Reilly]. (tri-*n*-butyl citrate). CAS: 77-94-1. TM for aqueous-based pharmaceutical coatings, direct food ingredient.

TBH. Abbreviation for technical benzene hexachloride.
Use: An insecticide.
See 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane.

TBP. Abbreviation for tributyl phosphate.

TBT. Abbreviation for tetrabutyl titanate.

TBTO. Abbreviation for bis(tributyltin oxide).

TC. Abbreviation for trichloroacetic acid or its sodium salt.

Tc. Symbol for technetium.

TCA cycle. (tricarboxylic acid cycle; Krebs cycle; citric acid cycle). A series of enzymatic reactions occurring in living cells of aerobic organisms, the net result of which is the conversion of pyruvic acid, formed by anaerobic metabolism of carbohydrates, into carbon dioxide and water. The metabolic intermediates are degraded by a combination of decarboxylation and dehydrogenation. It is the major terminal pathway of oxidation in animal, bacterial, and plant cells. Recent research indicates that the TCA cycle may have predated life on earth and may have provided the pathway for formation of amino acids.

TCB. Abbreviation for tetracarboxybutane.

TCBO. See trichlorobutylene oxide.

TCC. Abbreviation for Tagliabue closed cup, a standard method of determining flash points.

TCDD. See dioxin.

TCHH. See cyhexatin.

TCP. Abbreviation for tricresyl phosphate.

TDE. (generic name for 1,1-dichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl)ethane; tetrachlorodiphenylethane; DDD).

CAS: 72-54-8. (C₁₂H₄)₂CHCHCl₂.

Properties: Colorless crystals. Mp 109–110°C. Soluble in organic solvents; insoluble in water; not compatible with alkalis. Combustible.

Derivation: Chlorination of ethanol and condensation with chlorobenzene.

Grade: Technical.

Hazard: Toxic by ingestion, inhalation, and skin absorption; use restricted in some states.

Use: Dusts, emulsions, and wettable powders for contact control of leaf rollers and other insects.

TDI. Abbreviation for toluene diisocyanate.

TDP. Abbreviation for 4,4'-thiodiphenol.

TDQP. Abbreviation for trimethyldihydroquinoline polymer.

Te. Symbol for tellurium.

TEA. (1) Abbreviation for triethanolamine. (2) Abbreviation for triethylaluminum.

TEAC. Abbreviation for tetraethylammonium chloride.

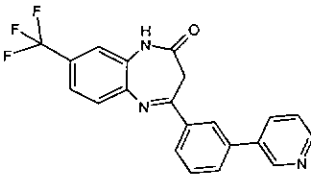
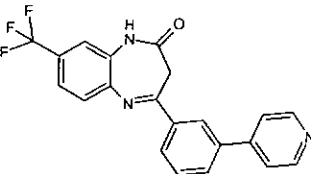
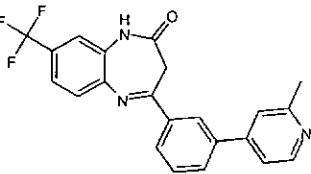
tear resistance. The amount of force necessary to cause additional damage, in a cut made in a sample, by force on the sample, where the force is primarily normal to the plane of the cut.

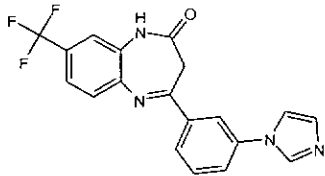
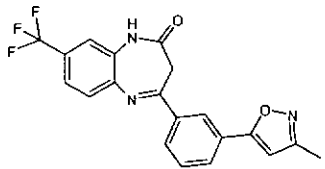
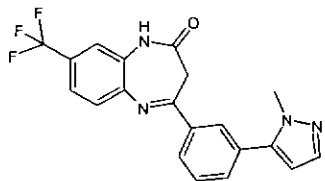
"TEC" [Reilly]. (triethyl citrate). CAS: 77-93-0. TM for aqueous-based pharmaceutical coatings.

technetium. Tc. Element with atomic number 43, group VIIB of the periodic table, aw 98.9062, valences of 4, 5, 6, 7; three radioactive isotopes of half-life more than 105 years, also several of relatively short half-life, some of which are β emitters. Technetium was first obtained by the deuteron bombardment of molybdenum, but since has been found in the fission products of uranium and plutonium. The chemistry of technetium has been studied by tracer techniques and is similar to that of rhenium and manganese. The free metal is obtained from reactor fission products by solvent extraction followed by crystallization as ammonium pertechnetate, which is reduced with hydrogen. The metal is silver-gray in appearance, mp 2200°C (4000°F), d 11.5, slightly magnetic. Compounds of the types TcO₂, Tc₂O₇, NH₄TcO₄, etc. have been prepared. The pertechnetate ion has strong anticorrosive properties. Technetium and its alloys.

Anexo 1

Resultados de actividad biológica

Compuestos de la invención con heteroarilos de 6- miembros			
Ejemplo No.	Estructura	Unión in vitro Ki [nM]	Actividad in vivo (Reversión de hipo-locomoción inducida por agonistas en ratones)
27		1.8 nM	<u>71% 30 mg/kg vía oral.</u>
20		5 nM	<u>96% 30 mg/kg vía oral.</u>
76		8.9 nM	<u>74% 30 mg/kg vía oral.</u>

Compuestos similares con heteroarilos de 5-miembros		
Estructura	Unión in vitro Ki [nM]	Actividad in vivo (Reversión de hipo- locomoción inducida por agonistas en ratones)
	22 nM	<u>Sin Actividad</u>
	15 nM	<u>Sin Actividad</u>
	20 nM	<u>Sin Actividad</u>

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 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.

589

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

Radicación No. 04075116

Clasificación Internacional (IPC): A61k 31/5513

Concepto Técnico No. 224

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 54 a 485

Reivindicaciones: Folios 8 a 28 como se radicó inicialmente
Folios 486 a 499 modificadas
Folios 546 a 558 modificaciones como respuesta del solicitante al 1ro de fondo.
Folios 579 a 590 modificadas como respuesta del solicitante al 2do de fondo.

Rta. del Solicitante: Folios: 533 a 544
Folios 566 a 578

Prioridad: Fecha: 06/02/2002, país: EP y número: 02002012.9

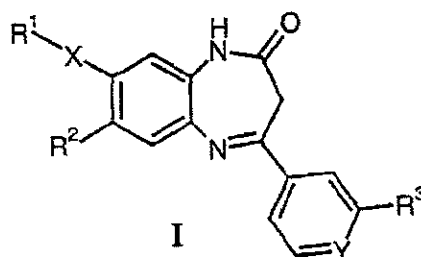
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Derivados de dihidrobenzodiazepin-2-ona para el tratamiento de desórdenes neurológicos. Número de folio: 1

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.

600

Reivindicaciones 1 - 23: Compuestos de la fórmula general (I).



Reivindicación 24: Medicamento con uno o más compuestos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

Descripción (*artículo 28 D. 486*)

- Mediante las aclaraciones del solicitante en su respuesta la descripción cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones (*artículo 30 D 486*)

- Se restringe el capítulo reivindicatorio por lo cual es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

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

- Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno que afecte la novedad y el nivel inventivo de la solicitud modificada.

5. Análisis de patentabilidad (según requisito) (*artículo 14 D486*)

Novedad (*artículo 16 D486*)

- No se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención.
- Por lo tanto es novedoso de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

601

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 24 (folios: 579 a 590). ✓

Bogotá, D.C.,

✓ CONCEPTO TECNICO No. 224	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087 ✓
---	--