

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-168005- -5	FECHA: 2013-06-05 13:06:09
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN

Asunto: Radicación: 11-168005- -5
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 9985
Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/040187				
Fecha de Presentación Internacional	28/06/2010				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 05 a 74	06/Diciembre/2011
Reivindicaciones:	Folios 75 a 77	06/Diciembre/2011
Dibujos:	Folios 78 a 83	06/Diciembre/2011
Prioridad:	US 61 221 424	29/Junio/2009

2. Análisis de las Prioridades

Se acepta la reivindicación de la prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

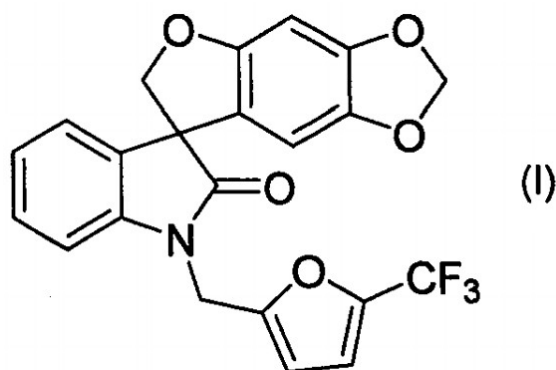
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de

diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiaron todas las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio modificado.

Título de la solicitud: “Enantiómeros de compuestos de espirooxindol y sus usos como agentes terapéuticos.”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar estéreo-isómeros del compuesto de fórmula (I).



Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el (S)-enantiómero de 1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]spiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D491/22, A61K31/404, A61P29/00.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 3 – 7 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicación 8 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones deben definir la materia a proteger por sus características técnicas esenciales, en el caso de las reivindicaciones 1 y 2 el término “prodroga” es un resultado a alcanzar y no una característica técnica esencial de la invención ya que abarca un gran número de compuestos que sólo se definen por referencia a una actividad funcional deseada –prodroga–. Este término funcional no da una orientación técnica específica para la selección de derivados adecuados e incluye innumerables posibilidades que no están debidamente sustentadas en la descripción, se sugiere a la solicitante realizar las modificaciones pertinentes.

En la reivindicación 1 el sufijo –ona es el correcto al traducir “–one” en el nombre del compuesto de fórmula (I): 1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]spiro[furo[2,3-f][1,3] benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-uno, se sugiere a la solicitante realizar las modificaciones pertinentes.

Descripción (Art 28 D 486)

El capítulo descriptivo debe ser comprendido sin referencia a ningún otro documento; por lo tanto la expresión general "se incorpora(n) en su totalidad por (como) referencia..." (Ej. Fl. 5, 13, 39 y 74) no es concisa y no deja claras las características técnicas a que se refiere la invención; se puede entender que el alcance de la protección se puede ampliar de alguna manera ya que no se definen con precisión todas las características técnicas esenciales en el capítulo descriptivo.

El sufijo -ona es el correcto al traducir "-one" en el nombre del compuesto de fórmula (I): 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-f] [1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-uno, se sugiere a la solicitante realizar las modificaciones pertinentes.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 29 de Junio de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

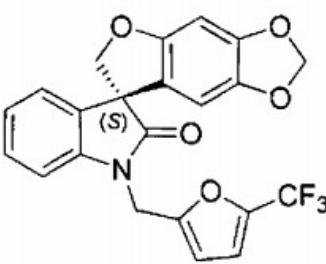
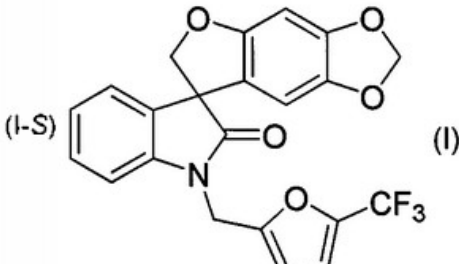
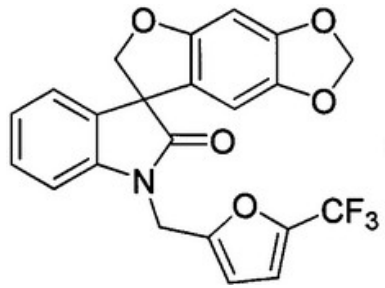
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1 ^[1]	WO2006110917	"Spiro-oxindole compounds and their uses as therapeutic agents"	19/Octubre/2006

El documento D1 divulga el compuesto de fórmula (I) en forma racémica, sus enantiómeros y un método para su preparación, mezclas de los mismos que son útiles para la tratamiento y / o prevención de enfermedades o condiciones mediadas por canales de sodio, tales como el dolor.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Rv. 1 El (S)-enantiómero de 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-f][1,3]ben-zodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona que tiene la siguiente fórmula (I-S)  (I-S)  (I) Resumen: Esta invención está dirigida al (S)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I).	1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}spiro[furo[2,3-f][1,3]ben-zodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona.  Párr. [1159] y [1160]

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&at=39&locale=en_EP&FT=D&CC=WO&NR=2006110917A2&KC=A2

La rv. 1 consiste en el (S)-enantiómero del compuesto de fórmula (I): 1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]spiro[furo[2,3-f] [1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-uno.

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano al objeto de la solicitud, porque divulga el compuesto de fórmula (I) en forma racémica, sus enantiómeros y un método para su preparación. La presente invención comprende el (S)-enantiómero del compuesto de fórmula (I) divulgado con anterioridad en el documento D1.

El documento D1 da a conocer un compuesto que tiene una fórmula estructural idéntica a la del compuesto reivindicado en la solicitud en estudio, fórmula que representa ambas formas enantioméricas y mezclas de las mismas debido a que el enantiómero necesariamente comprendía el compuesto divulgado en el documento D1; el que un compuesto sea quiral y que tenga enantiómeros es un elemento implícito a la divulgación y probar si alguno de los enantiómeros aislado, resulta más activo que la mezcla racémica es rutinario dado que, normalmente, se reconoce que uno de los enantiómeros con frecuencia tiene una desigual actividad cuantitativamente mayor que el otro o que el racemato; por lo tanto, es de esperar que al menos uno de los isómeros^[2] tenga mayor actividad en comparación con el racemato^[3].

En conclusión la invención descrita no se considera novedosa frente a lo divulgado en el documento D1, ya que los dos enantiómeros, definidos por la fórmula (I), en realidad existen en el racemato sin separar teniendo en cuenta el centro quiral, por lo tanto el estado de la técnica divulgado en el documento D1 ya comprendía los enantiómeros independientemente de cuál sea el designado (enantiómeros R y S) de las concebibles configuraciones, el enantiómero reivindicado es una forma especular que conforma la mezcla racémica y sus enantiómeros divulgados en el documento D1.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1; Al no ser nueva la reivindicación 1 también la reivindicación 2 carece de novedad.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006110917	1-2	Novedad

2 “Los isómeros especulares se llaman enantiómeros. Puesto que solo se distinguen por la diferente orientación espacial de sus átomos”. MORRISON, Robert y BOYD, Robert. Química Orgánica Versión en español de la obra titulada Organic Chemistry. Fifth Edition, Addison Wesley Longman de México S.A. de C.V., 1998. 1479 p. ISBN 968 444 340 4 Pág. 131.

3 “El enantiómero más activo se denomina eutómero y el menos activo es el distómero”. CAMPS, Pelayo; VÁZQUEZ, Santiago; ESCOLADO, Carmen. Química farmacéutica I. - Textos docents (Universitat de Barcelona) 347 Tomo I PUBLICACIONS I EDICIONS DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA. BARCELONA, 2009. ISBN 978.84-475-3417-3 ISBN 978-84-475-3419-7 Pág. 29.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

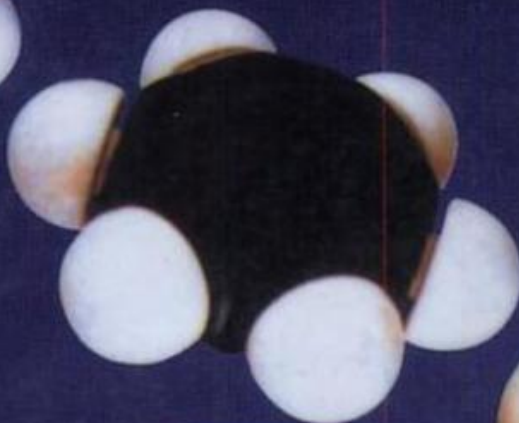
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-06-11

Elaboró: Luis Alexander Corredor Castillo
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon

MORRISON Y BOYD

QUINTA EDICIÓN

QUÍMICA ORGÁNICA



PEARSON

Addison
Wesley

®

Versión en español de la obra titulada *Organic Chemistry, Fifth Edition*, de Robert Thornton Morrison y Robert Neilson Boyd, publicada originalmente en inglés por Allyn and Bacon, Inc., Boston, Massachusetts, E.U.A. Copyright © 1987, 1983, 1973, 1966, 1959.

Esta edición en español es la única autorizada.

© 1976, 1985 por **Fondo Educativo Interamericano, S.A. de C.V.**
© 1990 por **Addison Wesley Iberoamericana S.A.**

D.R.© 1998 por **Addison Wesley Longman de México S.A. de C.V.**

Atacomulco Núm. 500-5° Piso
Col. Industrial Atoto
53519, Naucalpan de Juárez, Edo. de México

CNIEM 1031

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de esta publicación pueden reproducirse, registrarse o transmitirse, por un sistema de recuperación de información, de ninguna forma, ni por ningún medio, sea electrónico, mecánico, fotoquímico, magnético o electroóptico, por fotocopia, grabación o cualquier otro, sin permiso previo por escrito del editor. El préstamo, alquiler o cualquier otra forma de cesión de uso de este ejemplar requerirá también la autorización del editor o de sus representantes.

ISBN 968 444 340 4

Impreso en México. Printed in Mexico

Los isómeros especulares se llaman *enantiómeros*. Puesto que sólo se distinguen por la diferente orientación espacial de sus átomos, los enantiómeros pertenecen a la clase general llamada *estereoisómeros*. Más adelante nos encontraremos con estereoisómeros que *no* son imágenes especulares entre sí, y se denominan *diasterómeros*. *Cualquier par estereoisómero se clasifica como enantiómero o como diasterómero, dependiendo de si son o no imágenes especulares entre sí.*

La imposibilidad de superposición de imágenes especulares da origen a los enantiómeros y también, como veremos, les confiere actividad óptica, por lo que a menudo se hace referencia a ellos como (un tipo de) *isómeros ópticos*, término que no emplearemos, puesto que es difícil de definir —en efecto, a menudo se usa sin definición— y de utilidad dudosa.

4.8 Enantiomería y actividad óptica

La mayoría de los compuestos no rotan el plano de la luz polarizada. ¿A qué se debe que *algunos* lo hagan? La causa no está en la familia química específica a la cual pertenecen, puesto que se encuentran sustancias ópticamente activas en todas ellas. Para descubrir la característica estructural especial que origina la actividad óptica, examinemos más de cerca lo que sucede al hacer pasar luz polarizada por un compuesto puro.

Cuando un haz de luz polarizada atraviesa una molécula individual, casi siempre su plano se rota ligeramente debido a la interacción con las partículas cargadas de la molécula; la orientación y la magnitud de la rotación varían con la orientación de la molécula particular en el haz. En la mayoría de las sustancias, y debido a la distribución al azar del enorme número de moléculas que constituyen incluso la muestra más pequeña de un compuesto puro, por cada molécula que atraviesa la luz hay otra (idéntica) *orientada como imagen especular de la primera*, lo que cancela exactamente el efecto. El resultado neto es la ausencia de rotación, es decir, la inactividad óptica, de modo que ésta no es una propiedad de las moléculas individuales, sino más bien de la *distribución al azar de moléculas que pueden servir de imágenes especulares recíprocas*.

Por consiguiente, la inactividad óptica requiere que una molécula de un compuesto actúe como imagen especular de otra; pero en el caso especial de CWXYZ, descubrimos (Sección 4.7) una molécula cuya imagen especular no es simplemente otra molécula idéntica, sino una de un compuesto isómero diferente. En una muestra de un enantiómero puro, ninguna molécula puede servir como imagen especular de otra: no hay anulación de rotaciones, y el resultado neto es la actividad óptica. Así, la misma imposibilidad de superponer imágenes especulares que origina la enantiomería es también la que explica la actividad óptica.

4.9 Pronóstico de la enantiomería. Quiralidad

Las moléculas no superponibles con sus imágenes especulares son quirales.

La quiralidad es condición necesaria y suficiente para la existencia de los enantiómeros, es decir, *un compuesto cuyas moléculas son quirales puede existir como enantiómero; un compuesto cuyas moléculas son aquirales (sin quiralidad) no puede existir como enantiómero.*

Cuando decimos que una molécula y su imagen son superponibles, significa que si —para nuestro ojo mental— sacáramos la imagen por detrás del espejo donde parece estar, podría hacerse coincidir en todas sus partes con la molécula. Por tanto, para decidir si una molécula es quiral o no, hacemos un modelo de ella y otro de su imagen, y probamos si

TEXTOS DOCENTS

347

QUÍMICA FARMACÉUTICA I

Tomo 1

Pelayo Camps García
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

Departament de Farmacologia i Química Terapèutica



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Camps García, Pelayo

Química farmacèutica I. - Textos docents (Universitat de Barcelona) ; 347

A portada: Departament de Farmacologia i Química Terapèutica. Facultat de Farmàcia

Bibliografia. Índex

Conté: Tomo I

ISBN 978-84-475-3417-3

ISBN 978-84-475-3419-7 (o.c.)

I. Vázquez Cruz, Santiago II. Escolano Mirón, Carmen III. Universitat de Barcelona. Departament de Farmacologia i Química Terapèutica IV. Títol V. Col·lecció : Textos docents (Universitat de Barcelona) ; 347
1. Química farmacèutica

© PUBLICACIONS I EDICIONS DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA, 2009

Adolf Florensa, s/n, 08028 Barcelona; tel: 934 035 442; fax: 934 035 446;

comercial.edicions@ub.edu; www.publicacions.ub.es

Dipòsit legal: B-6861-2010

ISBN: Obra completa: 978-84-475-3419-7

D'aquest text: 978-84-475-3417-3

Impressió: Gráficas Rey, S.L.

Imprès a Espanya / Printed in Spain

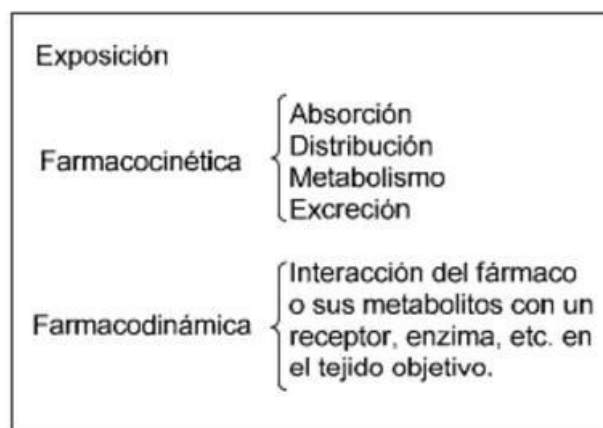
Tema 3. Enantiómeros y actividad biológica: enantioselectividad en las interacciones fármaco-receptor

3.1. Enantioselectividad en las interacciones fármaco-receptor

Aunque la quiralidad no es un prerequisite para la actividad biológica, cuando los compuestos bioactivos contienen centros estereogénicos, normalmente se observan diferencias apreciables de actividad para los enantiómeros. Este es un fenómeno general que aplica a todo tipo de sustancias bioactivas: fármacos, insecticidas, herbicidas, perfumes, aditivos alimentarios, etc. Este hecho es lógico si se tiene en cuenta que los componentes moleculares de los seres vivos son mayoritariamente quirales.

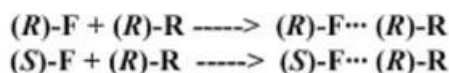
El fenómeno puede observarse en cualquiera de las fases de la acción biológica de un fármaco o sustancia bioactiva, fundamentalmente en las fases farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y farmacodinámica, que implica la interacción del agente bioactivo con el lugar de acción (receptor, enzima, etc.) en el tejido objetivo, lo que produce el efecto observado.

Fases importantes de la acción biológica



De forma simple, si consideramos la interacción de uno u otro enantiómero de un compuesto quiral con un enzima, receptor, etc. de quiralidad definida, se obtienen situaciones que son diastereomórficas, y por tanto, de diferente energía, de modo que una de las interacciones puede ser mas favorable que la otra, y en consecuencia, las respuestas pueden ser diferentes tanto en cuanto a tipo de actividad como a magnitud.

Interacción de los enantiómeros del fármaco F con el receptor (R)-R



El enantiómero más activo se denomina **eutómero** y el menos activo es el **distómero**. El **cociente eudísmico** es el cociente entre la afinidad del eutómero y la del distómero y es una medida de la estereoselectividad de una sustancia.

Es muy importante destacar que la enantioselectividad juega un papel importante, no sólo en la fase farmacodinámica, sino también en la farmacocinética. Así, la conversión metabólica de xenobióticos implica procesos mediados por enzimas que cabe esperar que sean enantioselectivos con sustancias quirales y enantioselectivos también con sustancias proquirales. En el primer caso, uno de los enantiómeros de un fármaco quiral administrado en forma racémica puede metabolizarse selectivamente para dar metabolitos que pueden ser tóxicos, presentar efectos secundarios no deseados, etc.