

399
~~319~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-110715-00002-0000

Fecha: 2008-02-22 16:57:38 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y... Evs 070 FASLACIONALII
Act. 538 PETICION Folios. 2

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@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
Invencción en Fase Nacional PCT para "NUEVAS CIS-
IMIDAZOLINAS".-Clase C07D 233/22.-Expediente número 06-
110.715.-

1. Me refiero a mi memorial de 1 de Noviembre de 2006.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **579** de 31 de Agosto de 2007, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo II.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 08-10.998, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

400
399

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



15-00002-0000

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 10,998
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2660849	11/02/2008	4,643,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	210,000.00
TOTAL :			\$ 210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06 110715

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **579** DE

FECHA **31 DE AGOSTO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **28 DE NOVIEMBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/051359 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/4164**,
C07D 233/22, 233/24, 233/26, 401/06, 403/06, 405/06,
405/10, 409/06, 413/06, 521/00, A61K 31/422, 31/454,
31/4545, 31/501

(74) Agent: **WITTE, Hubert**; 124 Grenzacherstrasse,
CH-4070 Basle, (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/13904

(22) International Filing Date: 9 December 2002 (09.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/341,714 18 December 2001 (18.12.2001) US
60/390,874 21 June 2002 (21.06.2002) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

Published:

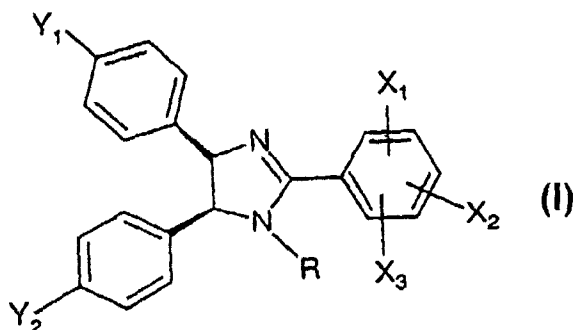
— with international search report

(72) Inventors: **KONG, Norman**; 12 Klimback Court, West
Caldwell, NJ 07006 (US). **LIU, Emily, Aijun**; 191 Alexan-
der Avenue, Nutley, NJ 07110 (US). **VU, Binh, Thanh**; 1
Willow Lane, North Caldwell, NJ 07006 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **CIS-2,4,5-TRIPHENYL-IMIDAZOLINES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF TUMORS**

WO 03/051359 A1



(57) Abstract: The present invention provides compounds ac-
cording to formula I and formula II and pharmaceutically ac-
ceptable salts and esters thereof, having the designations pro-
vides herein and which inhibit the interaction of MDM2 pro-
tein with a p53-like peptide and have antiproliferative activity.
Formula (I).

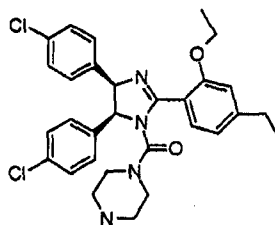
methanol in methylene chloride gave [4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-dimethylamino-2-ethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone as a white foam (68 mg, 66%). HR-MS (ES, m/z) calculated for C₃₀H₃₄N₅O₂Cl₂ [(M+H)+] 566.2084, observed 566.2088.

5

Example 21

In a similar manner as described in example 20 the following compounds were prepared.

- a) [4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2-ethoxy-4-ethyl-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone. HR-MS (ES, m/z) calculated for C₃₀H₃₃N₄O₂Cl₂ [(M+H)+] 551.1975, observed 551.1984



- b) [4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2-ethoxy-4-methyl-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone. HR-MS (ES, m/z) calculated for C₂₉H₃₁N₄O₂Cl₂ [(M+H)+] 537.1819, observed 537.1824.

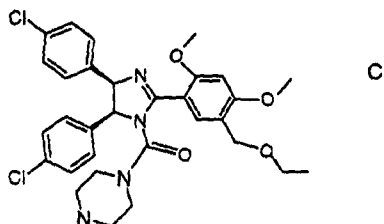
- c) [4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-ethyl-2-isopropoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone. HR-MS (ES, m/z) calculated for C₃₁H₃₅N₄O₂Cl₂ [(M+H)+] 565.2132, observed 565.2135.

- d) [4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2-isopropoxy-4-methyl-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone. HR-MS (ES, m/z) calculated for C₃₀H₃₃N₄O₂Cl₂ [(M+H)+] 551.1975, observed 551.1980.

- e) 1-[4-[4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(4-dimethylamino-2-ethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazole-1-carbonyl]-piperazin-1-yl]-ethanone. HR-MS (ES, m/z) calculated for C₃₂H₃₆N₅O₃Cl₂ [(M+H)+] 608.2190, observed 608.2201.

Example 32

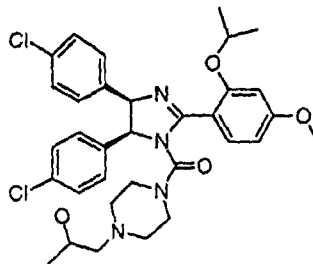
[4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-2-(5-ethoxymethyl-2,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone



- 5 In a similar manner as described in example 31, the named compound was prepared from 4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-2-(5-ethoxymethyl-2,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazole (described in previous patent). HR-MS (ES, m/z) calculated for C₃₁H₃₅N₄O₄Cl₂ [(M+H)+] 597.2030, observed 597.2034.

10 **Example 33**

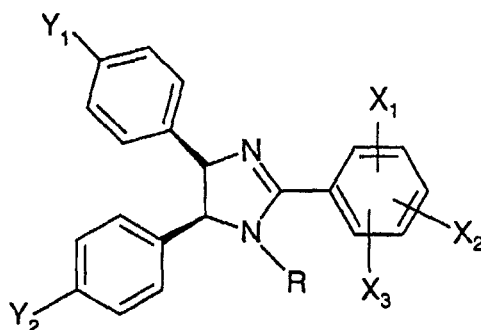
[4,5-Bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2-isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-[4-(2-hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-methanone



- 15 The compound was prepared by the treatment of [4,5-bis-(4-chloro-phenyl)-2-(2-isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-4,5-dihydro-imidazol-1-yl]-piperazin-1-yl-methanone (example 10g) with propylene oxide in methanol for 7 h at 45°C in a sealed tube. HR-MS (ES, m/z) calculated for C₃₃H₃₈N₄O₄Cl₂ [(M+H)+] 625.2343, observed 625.2350.

CLAIMS

1. A compound of formula I

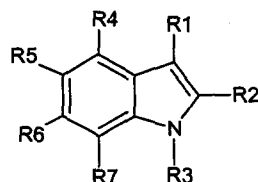


- and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein
 R is -C=OR₁, wherein
 R₁ is selected from C₁-C₆ alkyl, -C=CHCOOH, -NHCH₂CH₂R₂, -
 N(CH₂CH₂OH)CH₂CH₂OH, -N(CH₃)CH₂CH₂NCH₃, -
 N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)CH₃, saturated 4-, 5- and 6-membered rings, and
 saturated and unsaturated 5- and 6- membered rings containing at least one
 hetero atom wherein the hetero atom is selected from S, N and O and being
 optionally substituted with a group selected from C₁-C₆ alkyl, -C=O-R₅, -OH,
 C₁-C₆ alkyl optionally substituted with hydroxy, C₁-C₆ alkyl optionally
 substituted with -NH₂, -N-C₁-C₆ alkyl, -SO₂CH₃, =O, -CH₂C=OCH₃, and 5-
 and 6-membered saturated rings containing at least one hetero atom selected
 from S, N and O, wherein
 R₅ is selected from H, C₁-C₆ alkyl, -NH₂, -N- C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl optionally
 substituted with hydroxy, and C₁-C₆ alkyl optionally substituted with NH₂,
 R₂ is selected from -N(CH₃)CH₃, -NCH₂CH₂NH₂, -NH₂, morpholinyl and
 piperazinyl,
 X₁, X₂ and X₃ are independently selected from -OH, C₁-C₂ alkyl, C₁-C₆
 alkoxy, -Cl, -Br, -F, -CH₂OCH₃, and -CH₂OCH₂CH₃, or one of X₁, X₂ or X₃
 is H and the other two are independently selected from hydroxy, C₁-C₆ alkyl,
 C₁-C₆ alkoxy, Cl, Br, F, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂R₃, -

El **problema técnico** es la necesidad de fármacos útiles para el tratamiento de trastornos del SNC tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maniaca, psicosis, epilepsia, trastornos compulsivos obsesivos, migraña, enfermedad de Alzheimer, (potenciación de la memoria cognitiva), trastornos del sueño, trastornos en la alimentación tal como anorexia y bulimia, ataques de pánico, trastorno de déficit de la atención con hiperactividad (ADHD), trastorno del déficit de la atención (ADD), curación de la adicción a drogas de abuso como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia, y otros trastornos asociados con trauma espinal y/o daño cerebral tal como hidrocefalia. También ciertos trastornos gastrointestinales como el trastorno del intestino funcional o síndrome del intestino irritable, así como para el tratamiento de la obesidad.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona fármacos derivados de indol de fórmula I con afinidad selectiva por el receptor 5-HT₆, composiciones que los contienen y métodos para su preparación.

Reivindicación 1: Un compuesto de la fórmula (I):

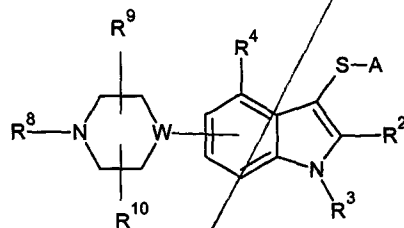


Reivindicaciones 2-25: Modalidades especiales del compuesto de fórmula I.

Reivindicación 26: Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de las anteriores reivindicaciones 1 a 25 en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones 27-32: Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso como medicamento y para el tratamiento de trastornos del SNC, del tracto gastrointestinal y obesidad.

Reivindicaciones 33-35: Proceso para la preparación de compuestos de fórmula general Ia, Ib y 18^a



Fórmula Ia

OCH₂CF₃, and -OR₄, or one of X₁, X₂ or X₃ is H and the other two taken together with the two carbon atoms and the bonds between them from the benzene ring to which they are optionally substituted form a 5- or 6-membered saturated ring that contains at least one hetero atom selected from S, N, and O, wherein

5 R₃ is selected from -F, -OCH₃, -N(CH₃)CH₃, -Cl, -Br, unsaturated 5- and 6-membered rings containing at least one hetero atom wherein the hetero atom is selected from S, N and O,

R₄ is a 3- to 5- membered saturated ring and

10 Y₁ and Y₂ are each independently selected from -Cl, -Br, -NO₂, -C=N, and -C=CH.

2. The compound according to claim 1, wherein Y₁ and Y₂ are each independently selected from -Cl and -Br.

15 3. The compound according to claim 1, wherein R₁ is selected from morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, cyclopentyl, cyclohexyl, thiophenyl, isoxazolyl, and furanyl, piperazinyl substituted with at least one group selected from C₁-C₃ alkyl, -C₁-C₂ alkoxy, -C=OCH₃, -SO₂CH₃, -C=O, -OH, -CH₂NH₂, -C=OCH₂NH₂, -C=OCH₂OH, -C=OC(OH)CH₂OH, -CH₂C(OH)-CH₂OH, -C=ON(CH₂-)₂,
20 -C=ONH₂, and -C=ON(CH₃)CH₃, -C=OCH(CH₃)₂, -CH₂C=OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH(CH₃)CH(OH)CH₃ and -CH₂CH₂OH.

4. The compound according to claim 1, wherein one of X₁, X₂ and X₃ is H and the other two are independently selected from hydroxy, C₁-C₆ alkoxy, Cl, Br, F, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, C₁-C₂ alkyl, -OCH₂CH₂R₃ and -OR₄, wherein R₃ is
25 selected from -F, -OCH₃, -N(CH₃)CH₃, unsaturated 5-membered rings containing at least one hetero atom wherein the hetero atom is selected from S, N and O, and wherein R₄ is cyclopentyl, or one of X₁, X₂ or X₃ is H and the other two taken together with the two carbon atoms and the bonds between them from the benzene

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

2020
Bogotá, D.C., 13 de julio de 2007

Abogada
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada
Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

ASUNTO

Radicación	03-106073
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	
Folios	9

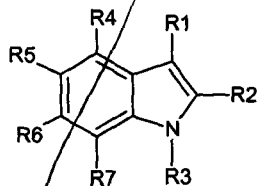
Como resultado del examen de fondo realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 51 a 127 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1-36. Folios 24 a 36 como se radicó inicialmente.
1-35. Folios 128 a 140 modificadas.
- 1.3. Prioridad: Folios: 37 a 45. Fecha: 07/06/2001 y 13/12/2001. Estados Unidos. US60/296.705 y US60/340.212.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Nuevos derivados de indol con afinidad por el receptor 5-HT6
- La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol de fórmula I con afinidad por el receptor 5-HT, métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden.



Fórmula I

406
407

- 85 -

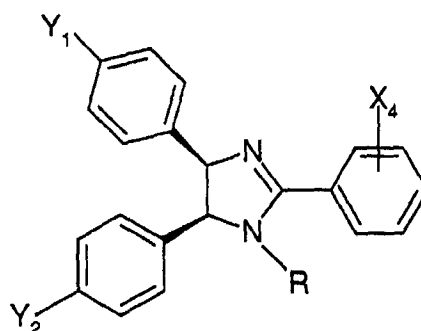
ring to which they are substituted form a 5- membered saturated ring that contains at least one hetero atom selected from S, N and O.

5. The compound according to claim 4, wherein one of X1, X2 or X3 is H, the other two are independently selected from -OCH₃ and -CH₂OCH₂CH₃.
6. The compound according to claim 4, wherein one of X1, X2 or X3 is H, and one or both of the other two is -O-C₁ alkyl, -O-C₂ alkyl or -O-C₃ alkyl.
7. The compound according to claim 4, wherein R3 is imidazolyl.
8. The compound according to claim 1, wherein X3 is H and X1 and X2 together with the two carbon atoms and the bonds between them from the benzene ring to they are substituted form a 6-membered saturated ring that contains one hetero atom which is O.
9. The compound according to claim 1, wherein one of the groups X1, X2 or X3 is H at meta position, the group at ortho position is selected from C₁-C₆ alkoxy and -OCH₂CF₃, and the group at para position is C₁-C₆ alkoxy.
10. The compound according to claim 9, wherein the X1, X2 or X3 group at ortho position is selected from ethoxy, isopropoxy and -OCH₂CF₃, and the group at para position is selected from methoxy and ethoxy.
11. The compound according to claim 10, wherein R1 is selected from piperazinyl and substituted piperazinyl.

407
408

12. The compound according to claim 1, wherein one of the groups X1, X2 or X3 is H at meta position, the group at the ortho position is C₁-C₆ alkoxy and the group at the para position is -Cl, -Br or -F, or one of the groups X1, X2 or X3 is H at para position, and the two other groups at ortho position are C₁-C₆ alkoxy and the group at meta position is -Cl, -Br or -F.

13. A compound of formula II



- 10 and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein
R is -C=OR₁,
R₁ is selected from C₁-C₆ alkyl, saturated 5- and 6-membered rings, saturated 5- and
6-membered rings containing at least one hetero atom wherein the hetero
atom is selected from S, N and O and being optionally substituted with a group
15 selected from C₁-C₂ alkyl, C₁-C₃ alcohol, -N(CH₃)CH₃, -C=OCH₃, and 5-
and 6-membered rings containing at least one hetero atom wherein the hetero
atom is selected from S, N, and O,
X₄ is selected from C₁-C₂ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, fluoroethoxy, -Cl, -Br, -F, -
OCH₂C=OOQ, -O- C₁-C₆ alkyl, -OCH₂-cyclopropyl, -CH₂OCH₂-phenyl,
20 saturated and unsaturated 5- and 6-membered rings, saturated and
unsaturated 5- and 6-membered rings containing at least one hetero atom
wherein the hetero atom is selected from S, N and O, wherein
Q is selected from H, and C₁-C₆ alkyl,
Y₁ and Y₂ are independently selected from -Cl, -Br, -NO₂, -C=N and -C=H,

mencionado en la citada publicación y no aclara que le sucede al átomo de nitrógeno de la parte no bencénica del indol durante la oxidación; al compararlo con las reacciones existentes en el estado de la técnica puede resultar obvio para alguien versado en la materia, a menos que se caracterice muy bien cada etapa del proceso, es decir que incluya condiciones de reacción, tales como temperatura, pH, reactivos, solventes, catalizadores etc., las cuales evidenciarían claramente la existencia o no de un salto inventivo. Por lo tanto, se solicita al interesado detallar más cada uno de los procesos reivindicados para así poder evaluar con más argumentos el salto tecnológico que se pretende proteger en estas dos reivindicaciones.

- También se reivindica en la presente solicitud (Reivindicación 3) un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula 18 a, el cual comprende reacciones como sulfonación de un 1-halo-2-nitrobenceno con un halometanosulfonil benceno, posterior aminación del compuesto obtenido, reducción del grupo nitro del compuesto de la reacción anterior y ciclación del compuesto final. Teniendo en cuenta que la reivindicación tal y como esta planteada es muy general y no incluye condiciones de reacción, tales como temperatura, pH, reactivos, solventes, catalizadores etc, no permite evidenciar el salto tecnológico alcanzado, ya que no se observan las ventajas comparativas con lo existente en el estado de la técnica. Por lo tanto, es importante que el solicitante refleje en la reivindicación dicha ventaja técnica.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO97086167	1, 26	Novedad y Nivel inventivo
D2	WO0130344	1-25	Nivel inventivo
D3	WO132621	1-25	Nivel inventivo
D4	WO9947516	1-25	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el 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



US006617346B1

(12) **United States Patent**
Kong et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,617,346 B1**
(45) **Date of Patent:** **Sep. 9, 2003**

(54) **CIS-IMIDAZOLINES**

(75) Inventors: **Norman Kong**, West Caldwell, NJ (US); **Emily Aljun Liu**, Nutley, NJ (US); **Binh Thanh Vu**, North Caldwell, NJ (US)

(73) Assignee: **Hoffmann-La Roche Inc.**, Nutley, NJ (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **10/316,696**

(22) Filed: **Dec. 11, 2002**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/341,729, filed on Dec. 18, 2001, and provisional application No. 60/390,876, filed on Jun. 21, 2002.

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 31/415**; C07D 233/06

(52) U.S. Cl. **514/399**; 514/400; 548/354.1

(58) Field of Search 514/399, 400; 548/354.1

(56) **References Cited**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	0 363 061	4/1990
WO	WO 92/03421	3/1992
WO	WO 0078725	12/2000

OTHER PUBLICATIONS

Hunter, et al, 1972, Canadian Journal of Chemistry, 50, 669-677.*

Karaman, et al, 1973, Croatia Chemica Acta, 45, 519-522.*

Claudi et al., J. Med. Chem., 43, pp. 599-608 (2000).

Wells et al., J. Org. Chem., 37, pp. 2158-2161 (1972).

Harris et al., J. Org. Chem., 64, pp. 6019-6022 (1999).

Wells et al., Tetrahedron Letters, 37, pp. 6439-6442 (1996).

Hammouda et al., Egypt. J. Chem., 30, pp. 239-247 (1987).

Hunter, Duncan Harvey, et al., Canadian Journal of Chemistry, 50(5), pp. 669-677 (1972).

Karaman, B., et al., Chemical Abstracts, vol. 80, No. 11, p. 354 (1974).

Goerlitzer, K., et al., Pharmazie, 54(1), pp. 35-41 (1999).

* cited by examiner

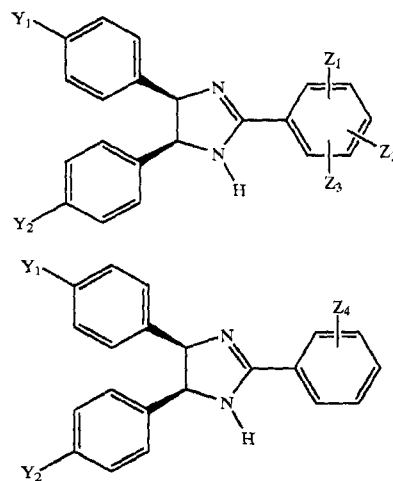
Primary Examiner—Joseph K. McKane

Assistant Examiner—Andrea D. Small

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—George W. Johnston; Patricia S. Rocha-Tramalon; Bernard Lau

(57) **ABSTRACT**

The present invention provides compounds according to formula I and formula II and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, having the designations provided herein and which inhibit the interaction of MDM2 protein with a p53-like peptide and have antiproliferative activity



11 Claims, No Drawings

410

409

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado:
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO:	Radicación No.	06 11 0715
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	12 0 7 7 0 4
	Folios	12

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 83 a 233 modificada en fase Internacional.
Reivindicaciones: Folios 234 a 257 modificada en fase Internacional.
Prioridad: US60/572,275 (2004-05-18)

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "Nuevas cis-imidazolinas"

Problema Técnico Planteado: "Necesidad de inhibidores para la interacción p53 - MDM2 como agentes anticancerígenos"

Solución: "Proveer compuestos como las cis-imidazolinas quirales que inhiben la interacción MDM2-p53 "

IPC: C07D 233/22

3. Análisis de la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- Concisión: El pliego reivindicatorio posee un número alto de reivindicaciones para delimitar la materia a proteger. Se considera que las características esenciales de la invención pueden ser descritas de manera más concisa.
- Soporte en la Descripción: El pliego reivindicatorio incluye un numeroso grupo de compuestos que no encuentran suficiente sustento en la descripción. Se sugiere delimitar el grupo de compuestos a proteger con las reivindicación 1.

4. Determinación del Estado de la Técnica

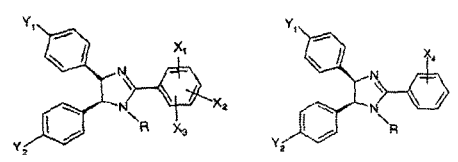
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación 2004-05-18 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO03051359	cis-2,4,5-triphenyl-imidazolines and their use in the treatment of tumors	26.03.2006
D2	US6617346	cis-imidazolines	09.09. 2003

5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

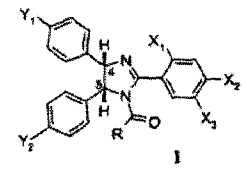
- 5) Estado de la Técnica más cercano: D1, enseña las formulas I y II (compuestos ubicados de izquierda a derecha), que actúan inhibiendo la unión de la proteína MDM2 con el péptido p53 y presentan una actividad antiproliferativa.(Folio 401).



La diferencia frente a D1 está en el grupo Y1,Y2 y el grupo X1, X2, X3 así como el sustituyente -C=O-R de la posición 2 en el heterociclo.

El alcance para los grupo Y se ha hecho mayor, el del grupo X ha sido especificado -pero el alcance permanece dentro del enseñado por D1- en términos de los posibles sustituyentes y su posición en el heterociclo.

En el caso de C=O-R, D1 es más amplio y alcanza a cobijar la definición de este sustituyente en la presente solicitud. (folio 404 a 406)



El Efecto Técnico que logra la diferencia es inhibir de manera mecánica la unión de la proteína MDM2 y un péptido como p53. (folio 231 a 233)

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es proveer nuevos compuestos quirales activos contra la proliferación celular.

- 6) D2 describe moléculas con el mismo núcleo estructural. Las diferencias reposan sobre los mismos sustituyentes discutidos anteriormente.

El solicitante presenta una tabla con IC50 para algunas moléculas de los ejemplos. Sin embargo, no demuestra la ventaja que trae en IC50 el cambio de estos radicales.

Se concluye que el objeto de la presente solicitud carece de nivel inventivo.

13. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03051359	1-13	Nivel inventivo
D2	US6617346	1-13	Nivel inventivo

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
11 0 JUL 2009

CONCEPTO TECNICO NUMERO: 2074	EXAMINADOR TÉCNICO Código:202092
----------------------------------	-------------------------------------