

148
148

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098436- -00004-0000

Fecha: 2009-01-15 15:50:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Evt. 378 FASLNACIONAL
Act. 538 PETICION Folios. 2

Ref.: Expediente No. 07-098.436

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE CUMARINA
SUSTITUIDOS CON TIODIAZOL Y SU USO COMO INHIBIDORES DE LA
BIOSINTESIS DE LEUCOTRIENOS".

Solicitante: MERCK FROSST CANADA LTD.

Nuestra Ref.: P2007/000150

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 597

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$452.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 44372 del año 2007.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$452.000 pesos

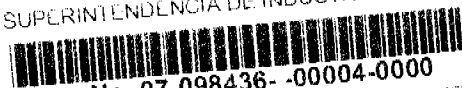
2148

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 285
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098436- -00004-0000

Fecha: 2009-01-15 15:50:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTLIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
	TOTAL :	\$ 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-98436

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

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **597** DE

FECHA **31 DE OCTUBRE DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **02 DE FEBRERO DE 2009**

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

Título del original en inglés
REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY. 19ª ed.
 © 1995, Philadelphia College of Pharmacy and Science
 Publicado en su 175º aniversario e impreso por
 Mack Publishing Company - Easton - Pennsylvania

1ª edición, 1886
 2ª edición, 1889
 3ª edición, 1897
 4ª edición, 1905
 5ª edición, 1907

6ª edición, 1917
 7ª edición, 1926
 8ª edición, 1936
 9ª edición, 1948
 10ª edición, 1951

11ª edición, 1956
 12ª edición, 1961
 13ª edición, 1965
 14ª edición, 1970

15ª edición, 1975
 16ª edición, 1980
 17ª edición, 1985
 19ª edición, 1995

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 efectuada por los Dres.

OCTAVIO A. GIOVANNIELLO, DIANA S. KLAJN, NORA G. MEEROFF, KAREN MIKKELSEN,
ADRIANA A. MORANDO, EDUARDO G. MURMIS, UBALDO PATRONE
 Supervisión a cargo de la
Dra. ESTER FILINGER
 Profesora Asociada de Farmacia Clínica de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Directora del Centro de Información de Medicamentos
 (CENIME) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de la Cámara de Investigador Científico del
 Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Doctora en Farmacología Experimental

Con la colaboración de los Dres.

SONIA BLANCO
ESTELA IZQUIERDO
ELIANA SANDRI
CLAUDIO RODRÍGUEZ

El uso de partes del texto de USP XX, NF XV y el USAN y el USP Dictionary of Drug Names se hace con autorización de la Convención
 USP. La Convención no se hace responsable por ninguna cita inexacta ni por ninguna deducción falsa o incorrecta que pueda derivarse del
 extracto de partes del contexto original, como tampoco de la obsolescencia resultante de la publicación de un suplemento.

Nota: Este texto no intenta ser el equivalente o el sustituto de la United States Pharmacopeia (USP) y/o de la National Formulary (NF), ni
 debe ser considerado como tal. En caso de que surja alguna diferencia o discrepancia entre los estándares oficiales corrientes de la USP o de
 la NF sobre potencia, calidad, pureza, empaque o rotulación de las drogas y sus representaciones aquí, prevalecerán el contexto y el propó-
 sito de los compendios oficiales.

ISBN 950-06-1859-1 (Tomo 1)
 950-06-5034-7 (Obra completa)
 84-7903-425-4 (Tomo 1)
 84-7903-427-0 (Obra completa)

IMPRESO EN LA ARGENTINA



Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.
 Todos los derechos reservados.
 Este libro o cualquiera de sus partes
 no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
 ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
 ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones
 o cualquier otro, sin el permiso previo de
 Editorial Médica Panamericana S.A.

© 1998. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires, Argentina
 EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
 Alberto Alcocer 24 - Madrid, España

Esta edición se terminó de imprimir
 en el mes de febrero de 1998
 en los talleres de Editorial Médica Panamericana S.A.
 Av. Amancio Alcorta 1695, Buenos Aires

Datos histórico-biográficos de Remington

El siguiente es un registro de los directores y las fechas de publicación de las ediciones sucesivas de este libro,
 antes de la 13ª edición conocida como *Práctica de la Farmacia de Remington* y posteriormente como
Ciencias Farmacéuticas de Remington hasta la 18ª edición.

Primera edición, 1886
Segunda edición, 1889
Tercera edición, 1897
Cuarta edición, 1905

Quinta edición, 1907
Sexta edición, 1917

Séptima edición, 1926

Directores
 E. Fullerton Cook
 Charles H. LaWall

Octava edición, 1936

Directores
 E. Fullerton Cook
 Charles H. LaWall

Novena edición, 1948
Décima edición, 1951

Undécima edición, 1956

Directores
 Eric W. Martin
 E. Fullerton Cook

Duodécima edición, 1961

Directores
 Eric W. Martin
 E. Fullerton Cook
 E. Emerson Leuallen
 Arthur Osol
 Linwood F. Tice
 Clarence T. Van Meter

Décimotercera edición, 1965

Director-jefe
 Eric W. Martin
Directores
 Grafton D. Chase
 Herald R. Cox
 Richard A. Deno
 Alfonso R. Gennaro
 Stewart C. Harvey

Joseph P. Remington

Joseph P. Remington
 Asistida por
 E. Fullerton Cook

Directores asociados
 Ivor Griffith
 Adley B. Nichols
 Arthur Osol

Directores
 E. Fullerton Cook
 Eric W. Martin

Directores asociados
 E. Emerson Leuallen
 Arthur Osol
 Linwood F. Tice
 Clarence T. Van Meter

Asistente editorial
 John E. Hoover

Gerente de edición
 John E. Hoover

Robert E. King
 E. Emerson Leuallen
 Arthur Osol
 Ewart A. Swinyard
 Clarence T. Van Meter

Duodécimocuarta edición, 1970

Presidente, comité editorial
 Arthur Osol

Directores
 Grafton D. Chase
 Richard A. Deno
 Alfonso R. Gennaro
 Melvin R. Gibson
 Stewart C. Harvey

Gerente de edición
 John E. Hoover

Robert E. King
 Alfred N. Martin
 Ewart A. Swinyard
 Clarence T. Van Meter

Décimoquinta edición, 1975

Presidente, comité editorial
 Arthur Osol

Directores
 John T. Anderson
 Cecil L. Bendush
 Grafton D. Chase
 Alfonso R. Gennaro
 Melvin R. Gibson

Gerente de edición
 John E. Hoover

C. Boyd Granberg
 Stewart C. Harvey
 Robert E. King
 Alfred N. Martin
 Ewart A. Swinyard

Décimosexta edición, 1980

Presidente, comité editorial
 Arthur Osol

Directores
 Grafton D. Chase
 Alfonso R. Gennaro
 Melvin R. Gibson

C. Boyd Granberg
 Stewart C. Harvey
 Robert E. King
 Alfred N. Martin
 Ewart A. Swinyard
 Gilbert L. Zink

Décimoséptima edición, 1985

Presidente, comité editorial
 Alfonso R. Gennaro

Directores
 Grafton D. Chase
 Ara DerMarderosian
 Stewart C. Harvey
 Daniel A. Hussar
 Thomas Medwick

Edward G. Rippie
 Joseph D. Schwartz
 Ewart A. Swinyard
 Gilbert L. Zink

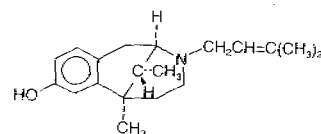
Décimooctava edición, 1990

Presidente, comité editorial
 Alfonso R. Gennaro

Directores
 Grafton D. Chase
 Ara DerMarderosian
 Stewart C. Harvey
 Daniel A. Hussar
 Thomas Medwick

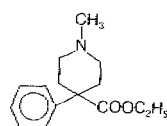
Gerente de edición
 John E. Hoover
Asistente editorial
 Bonnie Packer

Edward G. Rippie
 Joseph D. Schwartz
 Ewart A. Swinyard
 Gilbert L. Zink



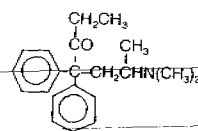
pentazocina

14



meperidina

15

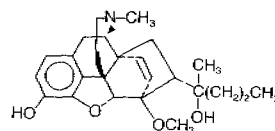


metadona

16

Agregado de grupos funcionales

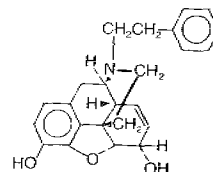
Otro enfoque usado a menudo en las relaciones estructura-actividad es agregar grupos funcionales a una molécula con actividad biológica conocida. Este enfoque fue utilizado por Bentley y Hardy¹ para ver si podía sintetizarse una molécula más compleja que la morfina que interactuara con el receptor analgésico pero, debido a su estructura compleja, no lo hiciera con los receptores que producen los efectos colaterales. Uno de los análogos, etorfina (17), es unas 1.000 veces más potente que la morfina y se usa principalmente en medicina veterinaria para inmovilizar animales grandes. Es de gran importancia que la etorfina y los agentes afines tengan mayor potencia, lo que sugiere que la etorfina puede unirse a otro sitio que aumenta espectacularmente la actividad analgésica de la morfina.



etorfina

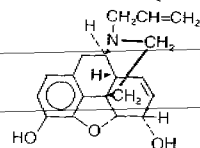
17

También se sabe que el reemplazo del grupo *N*-metilo por el grupo *N*-fenetilo, más grande, para dar *N*-fenetilnorfina (18) produce un compuesto seis veces más potente que la morfina. Una observación importante es que no sólo se puede realizar un cambio cuantitativo modificando el grupo *N*-metilo de la morfina sino también se observa un cambio cualitati-

*N*-fenetilnorfina

18

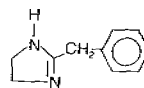
vo en la actividad si se cambia a un grupo *N*-alilo como se muestra en 19, para producir *N*-alilnorfina (nalorfina), un antagonista de la morfina. Este hallazgo ha estimulado mucho el estudio de las relaciones estructura-actividad con los *N*-sustituyentes para encontrar agonistas, antagonistas y agonista-antagonistas mixtos potentes de los receptores opiáceos.



nalorfina

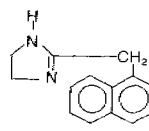
19

En otras categorías de drogas se ha mostrado que la tolazolina (20) es un antagonista de los receptores alfaadrenérgicos, mientras que el agregado de otro anillo fenilo produce nafazolina (21), que es un agonista alfaadrenérgico. Se trata de una transformación algo inusual de un antagonista en un agonista por el agregado de un grupo funcional.



tolazolina

20



nafazolina

21

Reemplazos isostéricos

El concepto del isoterismo o bioisoterismo se ha usado por muchos años en la búsqueda de nuevas drogas y ha sido un enfoque extremadamente importante en el diseño de antimetabolitos. Langmuir,²³ en 1919, definió por primera vez los isómeros como moléculas o grupos de átomos que tienen el mismo número y tipo de electrones. Por ejemplo, N_2 y CO o N_2 y NCO son ejemplo de isómeros. Estas sustancias tienen propiedades físicas similares. Más tarde Friedman²⁴ in-

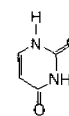
Cuadro 28-1.

Clase I (monovalente)	2 (divalente)	3 (trivalente)	4 (tetra- valente)	5 (anillos)
F, Cl, Br, I	—O—	—N=	=C=	—CH=CH—
OH, SH	—S—	—P=	=Si=	—S—
NH ₂ , PH ₂	—Se—	—As=	=N+=	—O—
CH ₃	—Te—	—Sb=	=P=	—NH—
	—CH=	=As=	=Sb=	

dujo el concepto de bioisómeros, como "compuestos que se ajustan a las definiciones más amplias para los isómeros y tienen un tipo similar de actividad biológica". Cuando se encuentra una sustancia que posee actividad terapéutica promisorio, los químicos médicos intentan preparar compuestos estrechamente relacionados con propiedades mejoradas, como mayor potencia o menos efectos colaterales. En el pasado el químico medicinal usaba mucha intuición para seleccionar reemplazos bioisostéricos. Los reemplazos isostéricos estándares se dividen en cinco clases como se muestra en el cuadro 28-1.

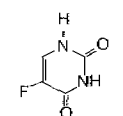
También se conocen distintos reemplazos bioisostéricos no clásicos que incluyen pares de ejemplos como H y F, $-CO_2H$ y $-SO_3H$ y $-CO-$ y $-SO_2-$.

Algunos de los ejemplos de reemplazo isostérico que han dado drogas útiles son un reemplazo del hidrógeno por el flúor en uracilo (22) para dar 5-fluorouracilo (23), un agente antineoplásico muy útil; el intercambio del OH en la hipoxantina (24) para dar 6-mercaptopurina (25), un potente antimetabolito antitumoral. El reemplazo de oxígeno por azufre en la clorpromazina (26) para dar el isómero de oxígeno (27) produjo un compuesto con una actividad tranquilizante diez veces menor que la molécula original.



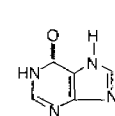
uracilo

22



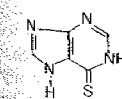
5-fluorouracilo

23



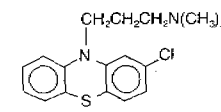
hipoxantina

24



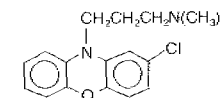
6-mercaptopurina

25



clorpromazina

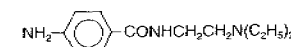
26



isómero oxigenado de clorpromazina

27

El reemplazo de la función éster de la procaina (7), un anestésico local, por una función amida produjo procainamida (28), que desempeña un papel importante en el tratamiento de las arritmias cardíacas. Una diferencia importante entre las dos drogas es que la función amida, que permite una actividad biológica similar, es químicamente más estable, puede administrarse por vía oral y no se afecta por las esterasas que catalizan la hidrólisis de procaina.

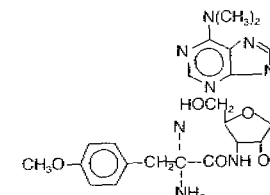


procainamida

28

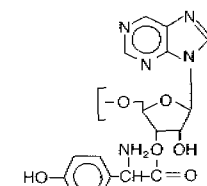
El antibiótico puromicina (29), que tiene actividad antibacteriana, antitumoral y antitriptanósomica, inhibe la síntesis proteica al interferir la utilización del RNA de transferencia. La puromicina es el análogo isostérico del aminoacil-t-RNA (30) y, una vez que es captada, bloquea la síntesis proteica posterior.

El reemplazo isostérico de los grupos ésteres no siempre produce compuestos con actividad biológica importante, ya que la modificación del éster de la ace-



puromicina

29



término de tirosinil-t-RNA

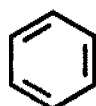
30

tilcolina (3) con una función amida produjo un análogo amídico (31) que no despliega actividad agonista ni antagonista importante. Uno de los reemplazos isostéricos no clásicos más antiguos que dio una clase importante de agentes antibacterianos fue el reemplazo del grupo del ácido carboxílico del ácido *p*-aminobenzoico (PABA, 32) por un grupo sulfonamida, para dar sulfanilamida (33).

Erlenmeyer (1932) extendió el concepto de isótero teniendo en cuenta:

todos los elementos presentes en una columna de la tabla periódica

equivalencia de anillos (-CH=CH- equivale a -S-)



similar a



También se amplió el concepto de pseudoátomos

pseudohalógenos: Cl^- , CN^- , SCN^- , etc

Estos constituyen los isósteros clásicos

Criterios actuales de isosterismo

dos moléculas isostéricas deben presentar volúmenes y formas similares

idealmente deberían ser isomórficas y co-cristalizar

los compuestos isostéricos tienen propiedades fisicoquímicas similares pero difieren en ciertas propiedades como momento dipolar, polaridad, polarización.

En química medicinal el concepto de isosterismo se toma en el sentido más amplio

Los isósteros suelen ser más similares en su actividad biológica que en sus propiedades fisicoquímicas

Bioisósteros: (isósteros no clásicos) átomos o grupos de átomos que presentan propiedades biológicas similares (aunque la semejanza fisicoquímica sea vaga)

Isósteros clásicos

1. Átomos y grupos univalentes

- a. CH_3 NH_2 OH F Cl
 b. Cl PH_2 SH
 c. Br $i\text{-Pr}$
 d. I $t\text{-Bu}$

2. Átomos y grupos bivalentes

- a. $-\text{CH}_2-$ $-\text{NH}-$ $-\text{O}-$ $-\text{S}-$ $-\text{Se}-$
 b. $-\text{COCH}_2\text{R}$ $-\text{CONHR}$ $-\text{CO}_2\text{R}$ $-\text{COSR}$

3. Átomos y grupos trivalentes

- a. $-\text{CH}=\text{}$ $-\text{N}=\text{}$
 b. $-\text{P}=\text{}$ $-\text{As}=\text{}$

4. Átomos tetravalentes

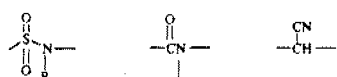
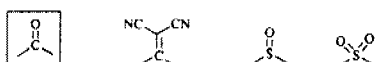
- a. $-\text{C}-$ $-\text{Si}-$
 b. $=\text{C}=\text{}$ $=\text{N}=\text{}$ $=\text{P}=\text{}$

5. Equivalentes de anillos

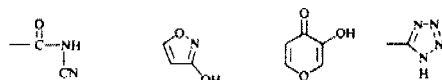
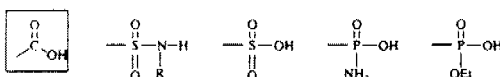
- a. $-\text{CH}=\text{CH}-$ $-\text{S}-$ (ej. benceno, tiofeno)
 b. $-\text{CH}=\text{}$ $-\text{N}=\text{}$ (ej. benceno, piridina)
 c. $-\text{O}-$ $-\text{S}-$ $-\text{CH}_2-$ $-\text{NH}-$ (ej. tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, ciclopentano, pirrolidina)

Bioisósteros (isósteros no clásicos)

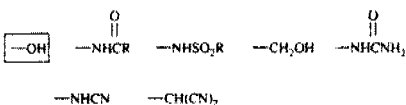
1. Grupo carbonilo



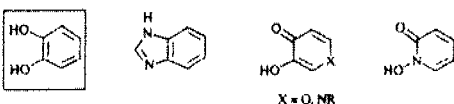
2. Carboxilo



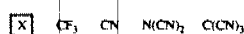
3. Hidroxilo



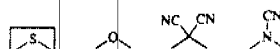
4. Catecol



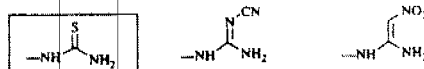
5. Halógeno



6. Tioéter



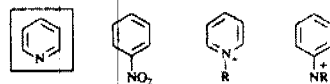
7. Tiourea



8. Azometino



9. Piridina



10. Espaciador



11. Hidrógeno



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
 Bogotá, D.C.

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO Radicación 07- 98436
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 411
 Oficio 005
 Folios 005

08318

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
 Vía Nacional ☐
 Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐
 No. Sol. Internacional PCT/ CA2006/000432
 Fecha de Presentación Internal. 21-03-2006

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

Descripción: Folios 42-94 como se radicó inicialmente
 Reivindicaciones: Folios 95-102 como se radicó inicialmente
 Folios 123-128 como se radicó el 27-11-2007
 Prioridad: Folio 1 US, 60/664317, 23-03-2005

2. Modificaciones no aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

El capítulo modificado (folios 123-128) no es aceptable porque se refiere a otra materia diferente a la divulgada por la solicitud, ampliando el objeto de la solicitud:

Solicitud	Capítulo modificado
Un compuesto de fórmula Ia	Un compuesto de fórmula I
Ia	I

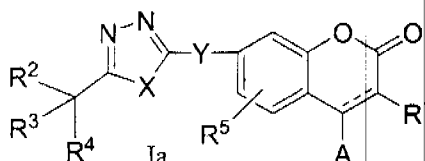
Por consiguiente, el estudio se realiza a la materia del capítulo reivindicatorio como se radicó inicialmente (folios 95-102).

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Derivados de cumarina sustituidos con tiadiazol y su uso como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otros compuestos inhibidores de 5-LO (5-lipooxogenasa) para inhibir la biosíntesis de leucotrienos y ser adecuados en el tratamiento de aterosclerosis, así como en condiciones de asma, alergia, inflamación, entre otras (folio 43, pág. 2).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula Ia, una composición farmacéutica que lo contiene y procedimientos para usar estos compuestos.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D413/12, A61K31/4245, A61P19/02

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-6, un compuesto de fórmula Ia con radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y variables A, X y Y.

- Existe falta de concisión por los términos generales y ambiguos "ésteres y solvatos" que no permiten reconocer a cual materia concreta hacen referencia; es necesario que tales términos sean definidos de forma concreta de acuerdo a los ésteres y solvatos específicos que soportan la invención.
- Existe falta concisión en A, Z y R^7 , por la definición de sustituyentes con expresiones generales y ambiguas como:

"un anillo aromático de 5 miembros con i) uno o más C, ii) uno de O o S y iii) 0-4 N"

"un anillo aromático de 5 miembros con uno o más C y 1-4 N"

"un anillo aromático de 6 miembros con átomos de C y 1-3 N"

Expresiones generales que no permiten reconocer un alcance definido de la materia reclamada; es necesario que tales términos se definan de forma concreta de acuerdo con la materia que presenta la actividad biológica señalada.

- Así, con el fin de que la materia reclamada encuentre soporte en la materia que resuelve el problema planteado, es necesario que se haga una generalización razonable de la misma de acuerdo con los radicales presentes en los compuestos que soportan la invención (ej. 1B, 2, 3, 4, 5, 6B, 7, 8, 9B) y que son:

R^1 : H

R^2 : -OH o F

R^3 : etilo, -CF₃ o ciclopropilo

R^4 : etilo, -CF₃ o ciclopropilo

R^5 : ausente o metilo

A: triazolilo, piridilo o fenilo opcionalmente sustituidos por F o metilo

X: -O- o -S-

Y: -S- o -NR⁶CHR⁷, donde R⁶ y R⁷ son cada uno H o metilo

---: enlace doble

En consecuencia, es preciso que el solicitante defina la materia reivindicada bajo la fórmula Ia, mediante una generalización razonable de los sustituyentes en cada

156

radical y variable de manera acorde con los compuestos que evidencien tener la actividad inhibitoria biosíntesis de leucotrienos por inhibición de 5-LO (5-lipooxogenasa), teniendo en cuenta las observaciones arriba señaladas, de forma que permita reconocer que la materia reclamada es la que resuelve el problema técnico planteado; asimismo, es necesario realizar los cambios correspondientes en las demás reivindicaciones de acuerdo con la delimitación que se realice en la reivindicación 1.

- Se solicita en las reivindicaciones 7 y 17 una composición farmacéutica que consta de un compuesto de formula Ia y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pero, dado que la reivindicación 17 solicita la misma materia sin que tenga un elemento técnico diferente a la de la 7, se recomienda eliminarla.
- Se solicita en la reivindicación 18 una composición farmacéutica que consta un compuesto de formula Ia, un compuesto que altera lípidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Pero, la expresión general y ambigua "*un compuesto que altera lípidos*" no es clara ni concisa para definir un compuesto como elemento técnico, ya que no hace referencia a ningún compuesto particular y no permite reconocer la materia a proteger y el alcance de la misma, e incluye todos los compuestos conocidos a la fecha y futuros que tengan tal actividad. Así, se aclara que los compuestos deben ser definidos por su nombre o estructura química acorde con los compuestos soportados en la solicitud para tal materia reclamada.

Además, al revisar la descripción no se encuentran ejemplificadas composiciones concretas que contengan un compuesto de formula (I) y otro compuesto específico que altere lípidos; por tanto, es necesario que tal reivindicación 18 sea eliminada.

5. Excepción a la patentabilidad (artículo 15 D 486 literal d)

Las reivindicaciones 8-16, relacionadas con métodos de tratamiento están exceptuadas de patentabilidad de acuerdo con el artículo anterior; por tanto, es necesario que tales reivindicaciones sean eliminadas del alcance de la invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 23-03-2005, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2004108720	7-(1,3-thiazol-2-yl)thio-coumarin derivatives and their use as leukotriene biosynthesis inhibitors	16-12-2004
D2	US5552437	Bisarylcarbinol derivatives as inhibitors of leukotriene biosynthesis	03-09-1996

Anterioridad D1 y D2 en www.espacenet.com

D1 se relaciona con compuestos de formula I inhibidores de biosíntesis de leucotrienos usados como agentes antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios, citoprotectores y antiateroscleróticos, métodos para su preparación y métodos y composiciones farmacéuticas para usar tales compuestos (portada y pág. 1).

D2 se relaciona con compuestos de formula I inhibidores de biosíntesis de leucotrienos, métodos para su preparación, métodos y formulaciones farmacéuticas

para usar tales compuestos como antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios, citoprotectores y en la prevención de placas ateroscleróticas, entre otros usos (col. 2, resumen).

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-6, un compuesto de fórmula Ia y en las 7 y 17 una composición farmacéutica que lo comprende con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

SOLICITUD	D1	D2
Un compuesto de fórmula Ia Con ---: enlace doble	Un compuesto de fórmula I I	Un compuesto de fórmula Ia Ia
 X: O o S	 R ⁵ : H (pág. 2; 3, lín. 14)	 Y: H o F (col. 34-35) Z: CH o N
 R ² , R ³ y R ⁴ según reivindicación 1 (folio 96)	 Con R ² , R ³ y R ⁴ iguales a los de la solicitud (pág. 2-3)	 Con R ¹ , R ² iguales a los de la solicitud (col. 34-35)
Y: -S-	X: -S- (pág. 4, lín. 9)	X: -S-
R ⁵ : ausente, alquiloC ₁₋₆ , cicloalquiloC ₃₋₆ , halógeno	R ⁵ : H, alquiloC ₁₋₆ , cicloalquiloC ₃₋₆ , halógeno (pág. 3, lín. 14)	H
A: anillo seleccionado de sustituyentes definidos en a, b, c, d, e o f (folio 95)	A: anillo seleccionado de sustituyentes definidos en a, b, c, e, f o g, los cuales son iguales a los de la solicitud (pág. 3-4)	Ar: fenilo, piridilo, tiazolilo, furanilo, imidazolilo (col. 34-35)
R ¹ : H, alquiloC ₁₋₆ , cicloalquiloC ₃₋₆	R ¹ : H, alquiloC ₁₋₆ , cicloalquiloC ₃₋₆ (pág. 2, lín. 23)	H

El documento D1 revela compuestos derivado de tiazol-tio-cumarina de fórmula I como inhibidores de biosíntesis de leucotrienos, útiles como agentes antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios, citoprotectores y antiateroscleróticos, como se enseña arriba en el cuadro comparativo

La solicitud se diferencia de D1 en que tiene un anillo de tiadiazol en vez del anillo de tiazol de D1.

Y el Efecto Técnico que logra tal diferencia es que el compuesto reclamado también presenta actividad como inhibidor de biosíntesis de leucotrienos, siendo útil como agente antiasmático, antialérgico, antiinflamatorio, citoprotector y antiaterosclerótico.

Así, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener otros compuestos derivados de cumarina que sean inhibidores de biosíntesis de leucotrienos, para ser útiles como agentes antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios, citoprotectores y antiateroscleróticos.

158

No obstante, D2 revela compuestos de derivados de fenil-tio-cumarina o piridil-tio-cumarina como inhibidores de biosíntesis de leucotrienos, enseñando así que es posible hacer un cambio bioisostérico de fenilo por piridilo en el núcleo tio-cumarina y conservar la actividad biológica.

Además, se aclara que es reconocido por el experto en la materia que en anillos existe la equivalencia isostérica de $-CH=$ por $-N=$ (folio 153; numeral 5); por ej. entre benceno y piridina, como lo señala D2 y como se observa entre el tiazol de D1 y tiadiazol de la solitud.

Por tanto, la materia reclamada es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener otros compuestos derivados de cumarina que sean inhibidores de biosíntesis de leucotrienos, haría un cambio bioisostérico en el anillo unido al núcleo de tio-cumarina como lo enseña D2 con la expectativa que se mantenga la actividad biológica, cambiando así, el anillo de tiazol por su bioisótero tiadiazol en el compuesto derivado de tiazol-tio-cumarina de D1, para lograr así la materia reclamada; por tanto, dicha materia (compuesto y composición) carece de nivel inventivo.

- Se solicita en la reivindicación 18 una composición farmacéutica que consta un compuesto de formula **la**, un compuesto que altera lípidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

SOLICITUD	D1
Composición farmacéutica que consta de - Un compuesto de formula <i>la</i> (<i>derivado de cumarina inhibidor de biosíntesis de leucotrienos</i>) - un compuesto que altera lípidos y - un vehículo farmacéuticamente aceptable.	Composición farmacéutica que consta de - Un compuesto de formula <i>I</i> (<i>derivado de cumarina inhibidor de biosíntesis de leucotrienos</i>) - un compuesto que altera lípidos y - un vehículo farmacéuticamente aceptable. (pág. 78; reivindicación 21)

En el estado de la técnica se encuentra D1 que divulga una farmacéutica que consta de un compuesto de formula *I* (*derivado de cumarina inhibidor de biosíntesis de leucotrienos*), un compuesto que altera lípidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se muestra arriba en el cuadro comparativo.

Por tanto, dado que D1 ya enseña composiciones de inhibidor de biosíntesis de leucotrienos derivado de cumarina de formula *I* (*análogo al compuesto de formula la de la solicitud*) con un compuesto que altera lípidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y teniendo en cuenta que la solicitud no presenta ninguna composición concreta que contenga un compuesto de formula *la* y un compuesto que altera lípidos, como se reclama, con la que se obtenga un efecto inesperado, se considera que la materia reclamada en la reivindicación 18, no cumple el requisito de nivel inventivo.

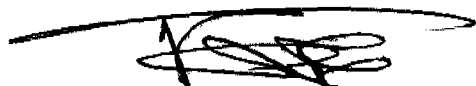
7. Conclusión

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004108720	1-7, 17-18	Nivel inventivo
D2	US5552437	1-7, 17	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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

20 Mayo 2001

CONCEPTO TECNICO No. 1490	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--