

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	08-93134
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	004

12524

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/SE2007/000281
Fecha de Presentación Internacional 22 de marzo de 2007

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 17-42	04 de septiembre de 2008
Reivindicaciones:	Folios 43-47	04 de septiembre de 2008
Dibujos:	Folios 48-49	04 de septiembre de 2008
Prioridad:	US60785326	23 de marzo de 2006

2. Análisis de la Prioridad

La Reivindicación de Prioridad se acepta porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Formas cristalinas de sales de N(2-tert.butil-1-((4,4-difluorohexil)metil)1-bencimidazol-5-il)etanosulfonamida.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de sales del compuesto N- N(2-tert.butil-1-((4,4-difluorohexil)metil)1-bencimidazol-5-il)etanosulfonamida, que tengan un perfil de concentración en plasma confiable, reproducible y constante del fármaco.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona sales del compuesto N- N(2-tert.butil-1-((4,4-difluorohexil)metil)1-bencimidazol-5-

ii) etanosulfonamida como las obtenidas con el ácido etanosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, fumárico entre otras, un procedimiento para prepararlas y composiciones farmacéuticas que las contienen.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 235/08, A61K31/4184 y A61P 25/22.

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

El objeto de las reivindicaciones 27 – 34 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 reivindicaciones 19 – 26 no es patentable, de acuerdo con artículos citados.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La Reivindicación 1 no está totalmente soportada en la Descripción porque no se evidencian trabajos realizados para la obtención de las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, metano sulfónico y p-toluenosulfónico. Además los estudios para las sales de ácido etanodisulfónico, maleico, sulfúrico y etano sulfónico no se encuentran debidamente soportadas en la descripción. Se requiere al solicitante restringir a aquellas modalidades que estén divulgadas correctamente en la descripción.

La reivindicación 3, no es clara ni concisa porque define la sal de acuerdo a lo definido en la tabla 1 o como en la figura 1. Esta manera de reclamar es inapropiada, ya que si tratara de un cristal, la reivindicación debería encabezarse con la expresión “una forma cristalina de la sal “...” del compuesto N(2-tert.butil-1-((4,4-difluorohexil)metil)1-bencimidazol-5-il)etanosulfonamida y debe ser definido en función de patrón de difracción de rayos X, el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°. Se requiere la aclaración o corrección necesaria. La misma observación aplica para las reivindicaciones 4 -6.

Las reivindicaciones 7 y 8 no son claras cuando se dice que “en forma sustancialmente cristalina o parcialmente cristalina”, esto no define si en realidad la sal puede formar cristales o no. Se requiere definir si es un cristal en función de patrón de difracción de rayos X, el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios

interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°.

Para las reivindicaciones 10 a 18, se requiere al solicitante definir de manera apropiada los procesos de elaboración de las sales que se encuentren debidamente soportadas en la descripción detallando los ácidos y los solventes involucrados en su elaboración.

7. 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 Marzo 23 de 2006, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	CO 07 25956	Derivados De bencimidazol, composiciones que los contienen, preparación de los mismos y usos	22 de sep 2005

D1
Derivados De bencimidazol, composiciones que los contienen, preparación de los mismos y usos

Divulga compuestos derivados de becimidazol, y sus sales farmacéuticamente aceptables, útiles para el tratamiento del dolor

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en reclamar sales del compuesto N(2-tert.butil-1-((4,4-difluorohexil)metil)1-bencimidazol-5-il)etanosulfonamida. A partir de los ácidos de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, metano sulfónico, p-toluenosulfónico, ácido etanodisulfónico, maleico, sulfúrico y etano sulfónico.

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

Características esenciales	D1
N(2-tert.butil-1-((4,4-difluorohexil)metil)1-bencimidazol-5-il)etanosulfonamida	N(2-tert.butil-1-((4,4-difluorohexil)metil)1-bencimidazol-5-il)etanosulfonamida (ejemplo11)
Sales de de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, metano sulfónico, p-toluenosulfónico, maleico,	Compuestos de fórmula (I) como el ejemplo 11 pueden formar sales a partir de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, p-toluenosulfonato, citrato (página 40, líneas 19-22)

Las características **esenciales** de la sal de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un compuesto de fórmula (I), más específicamente N(2-tert.butil-1-((4,4-difluorohexil)metil)1-bencimidazol-5-il)etano sulfonamida (folio 61-62, ejemplo11), y divulga que los compuestos de fórmula (I) como el ejemplo 11 pueden formar sales a partir de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, p-toluenosulfonato, citrato (folio 63, página 40, líneas 19-22)

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que haga nueva a la sal de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

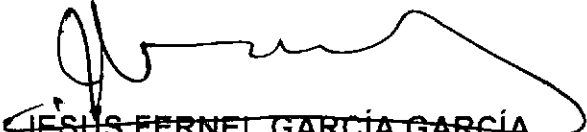
9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO 07 25956	1-2	Novedad

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.

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.


JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

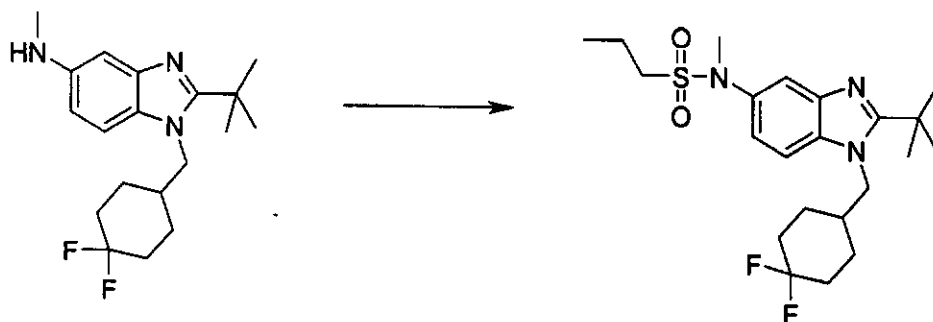
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 18 JUL 2012

Elaborado por: Harvey Jaramillo V *oxx*
Revisado Por: Jacqueline Alfonso

(dd, $J=9.08, 2.05$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=9.18$ Hz, 1 H); EM (ESI) $(M+H)^+$ 422.0.

Ejemplo 10

5 *N*-{2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}-*N*-metilpropano-1-sulfonamida

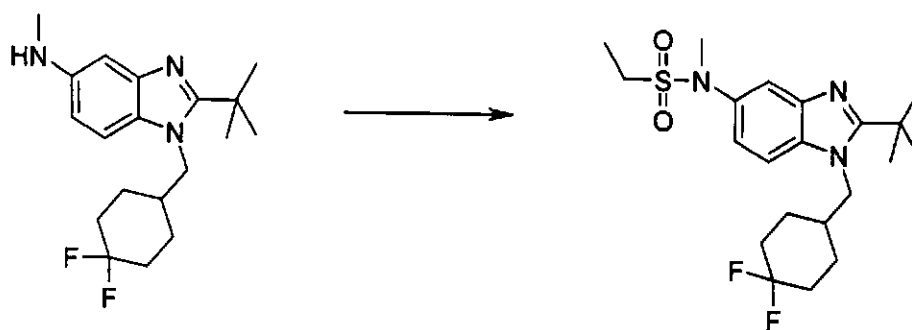


Se disolvieron 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-*N*-metil-1*H*-
 10 bencimidazol-5-amina (45 mg, 0.134 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en 3 mL de DCE. Se adicionó cloruro de propanosulfonilo (0.020 mL, 0.174 mmol) y la solución se agitó a ta durante 4h. La solución se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se evaporó y el producto se purificó mediante HPLC de fase reversa
 15 usando 10-70% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó dando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 55 mg (74%). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.00 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.51 - 1.60 (m, 2 H), 1.66 (s, 9 H), 1.68 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.81 (m, 4 H), 2.00 - 2.11 (m, 2 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 3.06 - 3.12 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 4.54 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.67 (dd, $J=9.08, 2.05$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H); EM (ESI) $(M+H)^+$ 442.0;

Anal. Calculado(%) para C₂₂H₃₃N₃O₂SF₂ + 1.0 TFA + 1.6 H₂O: C, 49.32; H, 6.42; N, 7.10. Encontrado: C, 49.39; H, 6.66; N, 6.71.

25 Ejemplo 11

N-{2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}-*N*-metiletanosulfonamida

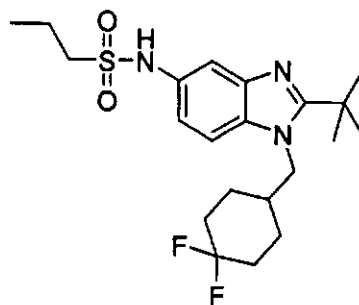


Se disolvieron 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (49 mg, 0.146 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en 3 mL de DCM. Se adicionó cloruro de etanosulfonilo (0.018 mL, 0.190 mmol) y la solución se agitó a ta durante 12h. La solución se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se evaporó y el producto se purificó mediante HPLC de fase reversa usando 10-70% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó dando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 58 mg (73%). RMN ¹H (600 MHz, MeOD) δ 1.31 (t, *J*=7.42 Hz, 3 H), 1.34 - 1.41 (m, 2 H), 1.54 - 1.62 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.72 - 1.80 (m, 2 H), 2.03 - 2.11 (m, 2 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 3.17 (q, *J*=7.25 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 4.56 (d, *J*=7.68 Hz, 2 H), 7.70 (dd, *J*=8.96, 2.05 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J*=2.05 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J*=8.96 Hz, 1 H); EM (ESI) (M+H)⁺ 428.0.

15

Ejemplo 12

***N*-(2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il)propano-1-sulfonamida**



20

Paso A: *N*-(2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il)propano-1-sulfonamida

Se entenderá además que la presente invención comprende todas formas solvatadas de los compuestos de la Fórmula I.

5 Dentro del alcance de la invención, están también sales de los compuestos de la Fórmula I. Generalmente, se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención empleando procedimientos estándar ampliamente conocidos en el arte, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto lo suficientemente básico, por ejemplo una alquilamina con un ácido adecuado, por ejemplo HCl o ácido acético, para aportar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer una sal de metal alcalino (tal como sodio, potasio o litio) o un metal alcalinotérreo (tal como calcio), tratando un compuesto de la presente invención que tiene un protón ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de hidróxido o alcóxido (tal como etóxido o metóxido) de un metal alcalino o 10 alcalinotérreo, o una amina orgánica básica apropiada (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencionales.

20 En una realización, el anterior compuesto de Fórmula I puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, particularmente, una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

25 Hemos encontrado que los compuestos de la invención tienen actividades como fármacos, en particular como moduladores o ligandos tales como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas de receptores CB₁. Más particularmente, los compuestos de la invención exhiben actividad selectiva como agonista de los receptores CB₁ y son útiles en terapia, especialmente para el alivio de varias condiciones de dolor tales como dolor 30 crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Sin embargo, la lista no debe interpretarse como exhaustiva. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles en otros estados de enfermedad en los cuales esté presente o implicada la disfunción de los receptores CB₁. Además, los 35 compuestos de la invención pueden emplearse para tratar cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de