

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	08 125 422
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	12758
	Folios	16

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/SE2007/000556

Fecha de Presentación Internacional

08/Junio/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 23 a 108	25/Noviembre/2008
Reivindicaciones:	Folios 109 a 129	25/Noviembre/2008
Prioridad:	US 60 812 208	09/Junio/2006

2. Análisis de la Prioridad

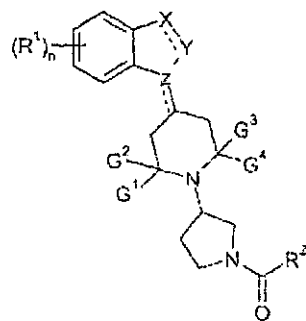
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Agonistas del receptor muscarínico que son efectivos en el tratamiento del dolor, la enfermedad de alzheimer y la esquizofrenia".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles para la modulación selectiva de los receptores muscarínicos (M1-M5), por ejemplo, modular receptores muscarínicos que controlan la función nerviosa sin activar los receptores muscarínicos que controlan las funciones cardíacas, gastrointestinales o glandulares.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (IA) y composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 401/14 // 401/04 // 405/14 // 471/08; A 61 K 31/439 // 31/454 // A 61 P 25/04 // 25/18.

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

El objeto de las reivindicaciones 32, 33, 34, 37, 38 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)

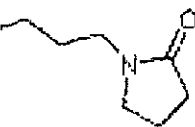
El uso de las reivindicaciones 27, 28, 29, 30 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de R1, R2, G1... son géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Tabla 1
Estructuras Soportadas

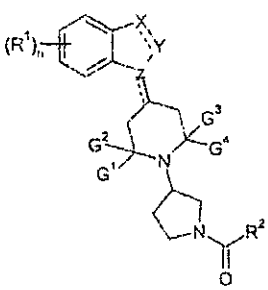
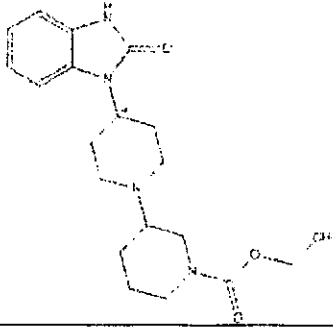
Radicales	Sustituyentes Soportados
X	-N-CH3, -NH, -CH2-
Y	C=O, N
Z	N, (-C-)=
R1	H, F, CH3, -O-CH3, -CN, Cl
R2	-O-CH2-CH3,  ,  , 
G1, G2, G3, G4	H

- Las reivindicaciones 1, 2, 3, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21 22, 23 24, 25, 35, 36, 39, 40, 41, 42, 43 no son concisas porque se encuentran términos como: C₂₋₉ heteroaril y C₂₋₉ heteroariloxi, C₃₋₅heterocicloalquiloxi y C₃₋₉heterocicloalquil porque no se define el número de átomos del grupo arilo, en el caso del uso del prefijo "hetero" no se define el tipo de heteroátomos que los pueden llegar a conformar.
- En las reivindicaciones 35, 41, 42 y 43 se describe un procedimiento para la obtención del producto de la fórmula (IA) pero este no se define mediante sus características técnicas esenciales como alguna etapa ó alguna condición específica en que se realiza. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

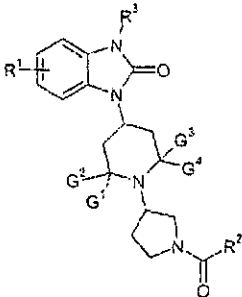
La Solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 7 grupos inventivos, que aunque son derivados de la estructura de la reivindicación 1 no guardan un único concepto inventivo entre si:

Lo encontrado a priori, se confirma a posteriori con el documento D1 en el que se anticipa el concepto común el cual corresponde a los compuestos IA/IIA.

Características esenciales	D1
	
X y Z = N	Pág.14, ejemplo 3
Y = C=O	
G1, G2, G3, G4 = H	
R2 = -O-CH2-CH3	

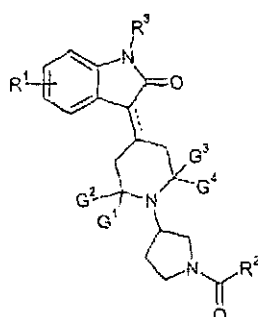
Para los compuestos, los grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1º Compuestos en los cuales X = N, Y = C=O, Z = N, que corresponden a la fórmula IIA (Reivindicación 11):

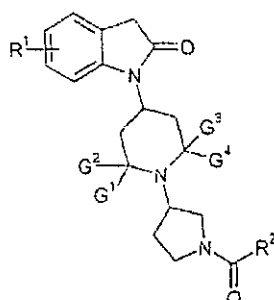


(Están divulgados en D1 WO99/32481 y D2 WO03105781).

2° Compuestos en los cuales $X = N$, $Y = C=O$, $Z = C$, que corresponden a la fórmula IVA (Reivindicación 21):



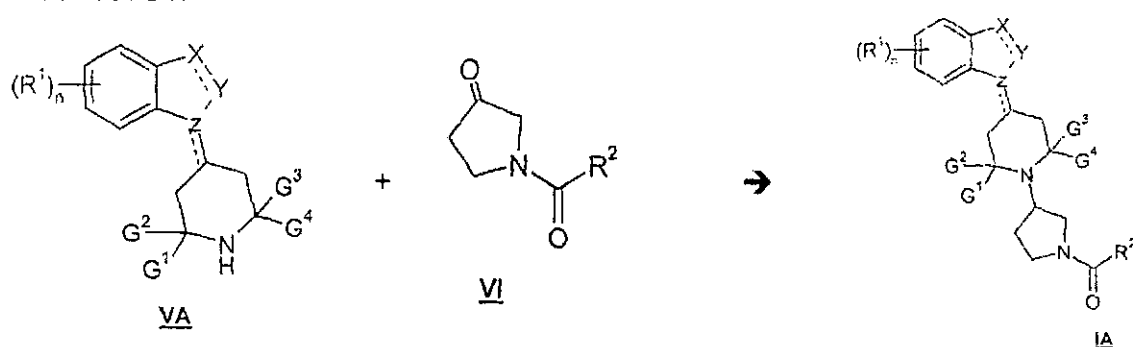
3° Compuestos en los cuales $X = C$, $Y = C=O$, $Z = N$, que corresponden a la fórmula IIIA (Reivindicación IIIA):



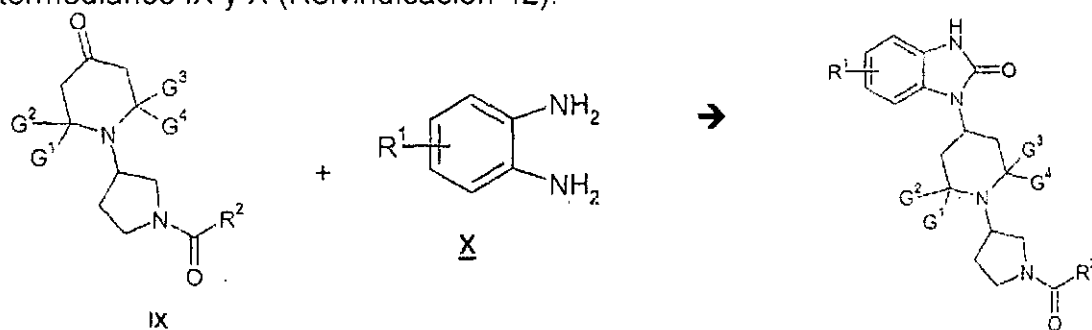
Los anteriores grupos inventivos no se relacionan entre si mediante un único concepto inventivo, ya que no presentan las mismas características técnicas. Se encuentra que la invención del grupo 1° ya estaba divulgada en el estado de la técnica mediante el documento D1, el cual divulga compuestos derivados de bencimidazol - 2 ona útiles en el tratamiento de patologías relacionadas con los receptores muscarínicos como glaucoma o miopía (Pág.1, párrafo 1).

En cuanto a los procedimientos de fabricación presentados, se encuentra que los grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

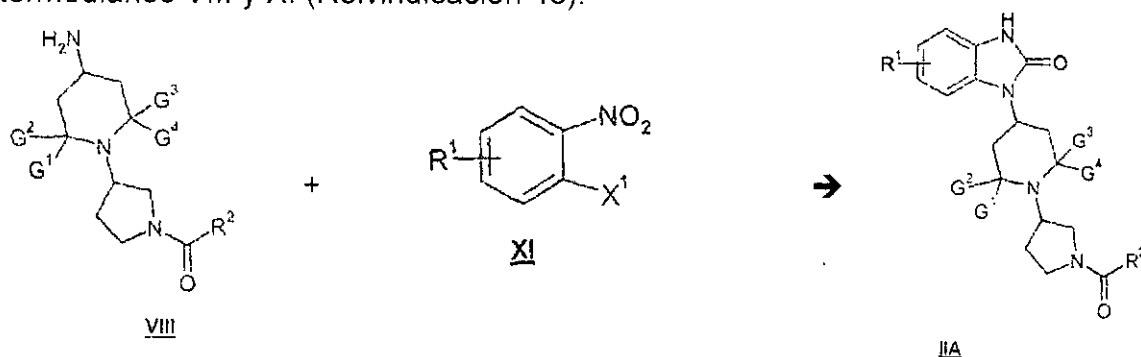
4° Procedimiento para obtener un compuesto de fórmula IA y que involucra a los intermediarios VA y VI (Reivindicación 35), anticipado por el documento D3 WO03105781.



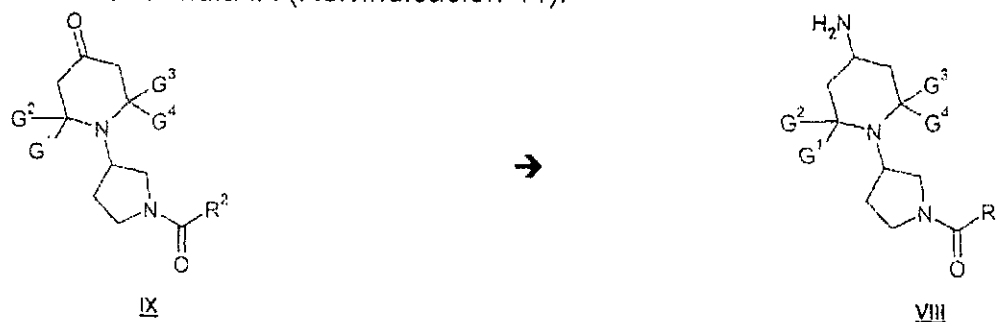
5° Procedimiento para obtener un compuesto de fórmula IIA y que involucra a los intermediarios IX y X (Reivindicación 42).



6° Procedimiento para obtener un compuesto de fórmula IIA y que involucra a los intermediarios VIII y XI (Reivindicación 43).



7° Procedimiento para obtener un compuesto de fórmula VIII a partir de un compuesto de fórmula IX (Reivindicación 41).



Los anteriores grupos inventivos no se relacionan entre si mediante un único concepto inventivo, ya que no presentan las mismas características técnicas, es decir, los intermediarios de reacción no muestran estructuras similares, así mismo, de los procedimientos. Se encuentra que la invención del grupo 4° ya estaba divulgada en el estado de la técnica mediante el documento D3, el cual divulga la reacción de un benzimidazol 1 piperidil con un heterociclo nitrogenado sustituido por un grupo carbonilo en el anillo y una sustitución carbonilica en el heteroátomo, compuestos útiles como agonistas muscarínicos (Pág.3, líneas 19-21).

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

El presente examen se llevará a cabo sobre el cuarto grupo inventivo definido.

8. Determinación del Estado de la Técnica

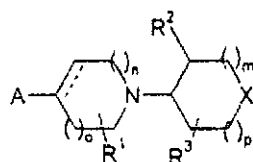
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: junio 09 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO99/32481	Muscarinic agents and use thereof to treat glaucoma, myopia and various other conditions	01/Julio/1999
D2	EP1221443	Substituted imidazolidinone derivatives	10/Julio/2007
D3	WO03105781	Ophthalmic compositions for treating ocular hypertension	24/Diciembre/2003

D1

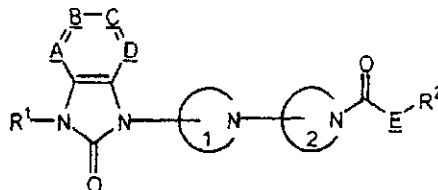
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=19990701&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=WO&NR=9932481A1&KC=A1&ND=5

Divulga (Pág.23, Reiv.1) un agente muscarínico de la fórmula



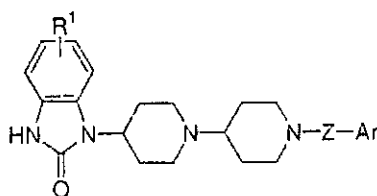
D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20020710&CC=EP&NR=1221443A1&KC=A1

Divulga (Pág.43, reiv.1) derivados de imidazolidinona de la fórmula:



D3http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20031224&CC=WO&NR=03105781A2&KC=A2

Divulga (Pág.20-21, métodos 1 y 2) procedimientos para sintetizar compuestos de la fórmula:

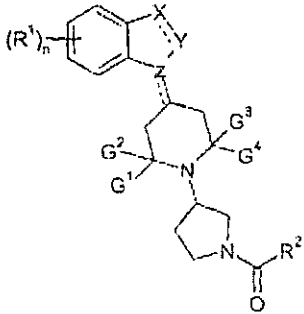
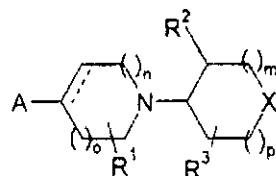
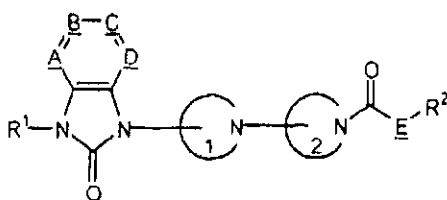
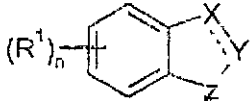
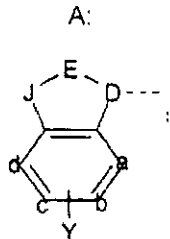


9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Para efectos de patentabilidad se selecciona el grupo 1 de compuestos.

Nivel Inventivo (Art 16 D486)

- La reivindicación 1 consiste en un compuesto de la fórmula IA

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de la fórmula IA caracterizados por:	Un compuesto de la fórmula:	Un compuesto de la fórmula:
	 Pág.23, reiv 1	
	m = 0	A, B, C y D= grupos metilo (Pág.43, reiv.1).
	X = NC(=O)OR	R1 = alqueno de cadena corta (Pág.44, reiv.6).
R2 = H	R = H	 heterociclo nitrogenado de C3-C9 (Pág.43, líneas 50-54).
	R1, R2,R3 = H n, o y p = 1	E = O, S (Pág.43, línea 46)
		
R3 = H, C1-4 alquil	a, b, c d = CH	
Y = C=O	E = C=O	
X = NH	J = NR (R = H)	
Z = N	D = N	
R1 = H	Y = H	

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan derivados de bencimidazol-2 ona útil en las patologías mediadas por los receptores muscarínicos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que en D1 no existe la presencia del grupo pirrolidina.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D2 consiste en que en D2 existe la presencia de un sustituyente adicional "E".

El efecto que logra el incluir el sustituyentes pirrolidina es que se obtienen compuestos activos frente a alteraciones sobre los receptores Muscarínicos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto conocido en D1 para obtener compuestos que sean activos contra alteraciones sobre los receptores muscarínicos.

Sin embargo, la utilización del sustituyente pirrolidina dentro del compuesto como alternativa para el tratamiento de patologías mediadas por los receptores muscarínicos, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a sustituyentes heterocíclicos nitrogenados de C3-9 (Pág.43, líneas 50-54).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría sustituyentes de pirrolidina de D2 en el compuesto de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

- La reivindicación 11 consiste en un compuesto de la fórmula IIA

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de la fórmula IIA:	Compuesto de la fórmula:	Compuesto de la fórmula:
	 Pág.23, reiv 1	
	m = 0	A, B, C y D= grupos metilo (Pág.43, reiv.1).
	X = NC(=O)OR	R1 = alqueno de cadena corta (Pág.44, reiv.6).
R2 = H	R = H	 heterociclo nitrogenado de C3-C9 (Pág.43, líneas 50-54).
	R1, R2,R3 = H n, o y p = 1	E = O, S (Pág.43, línea 46)
	A: 	
R3 = H, C1-4 alquil	a, b, c d = CH E = C=O J = NR (R = H) D = N Y = H	
R1 = H		

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan derivados de bencimidazol-2 ona útil en las patologías mediadas por los receptores muscarínicos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y el compuesto de D1 consiste en que en D1 no existe la presencia del grupo pirrolidina.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y el compuesto de D2 . consiste en que en D2 existe la presencia de un sustituyente adicional "E".

El efecto que logra el incluir el sustituyentes pirrolidina es que se obtienen compuestos activos frente a alteraciones sobre los receptores Muscarínicos.

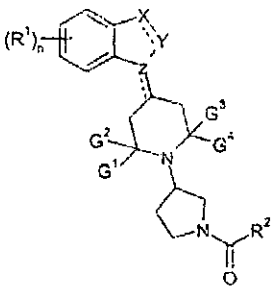
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto conocido en D1 para obtener compuestos que sean activos contra alteraciones sobre los receptores muscarínicos.

Sin embargo, la utilización del sustituyente pirrolidina dentro del compuesto como alternativa para el tratamiento de patologías mediadas por los receptores muscarínicos, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a sustituyentes heterocíclicos nitrogenados de C3-9 (Pág.43, líneas 50-54).

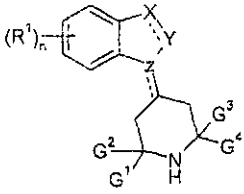
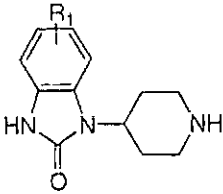
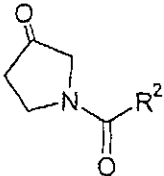
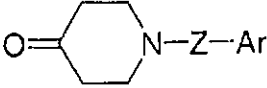
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría sustituyentes de pirrolidina de D2 en el compuesto de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 11 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 11 son nuevas pero carecen de nivel inventivo, según lo divulgado en los documentos D1 y D2.

- La reivindicación 35 consiste en un método de preparación de un compuesto de la fórmula



Características esenciales	D3
Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 1A	Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

Que consiste en : Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VA:	Que consiste en : Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:
	
Con un compuesto de fórmula VI:	Con un compuesto de fórmula:
 R2 = H, C 6-C10 aril	 Z = C=O, Ar = Arilo, (CH2)n 5-11 heterociclilo)

El documento D3 divulga el procedimiento para la síntesis de bencimidazoles 2 ona, 1-dipiperidin sustituidos a partir de un bencimidazol 1 piperidil y un hetericiclo nitrogenado sustituido por un grupo carbonilo en el anillo y una sustitución carbonílica en el heteroátomo, compuestos útiles como agonistas muscarínicos

No se evidencia que la modificación del número átomos de carbono del heterociclo carbonil sustituido a el compuesto de la fórmula VI modifique las condiciones de la reacción.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el procedimiento conocido en D3 WO03105781 para sintetizar bencimidazol-2onas 1 piperidin sustituidas mediante síntesis alternativas".

Sin embargo, la utilización de aminas junto con compuestos carbonílicos y posterior reducción para la síntesis de nuevas aminas, ya es una práctica conocida en la síntesis química¹, en consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría intermediarios con estas características fisicoquímicas para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 35 es nueva pero carece de nivel inventivo, según lo divulgado en el documento D3.

10. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO99/32481	1 a 10 y 11 a 15	Nivel inventivo
D2	EP1221443	1 a 10 y 11 a 15	Nivel inventivo
D3	WO03105781	35	Nivel inventivo

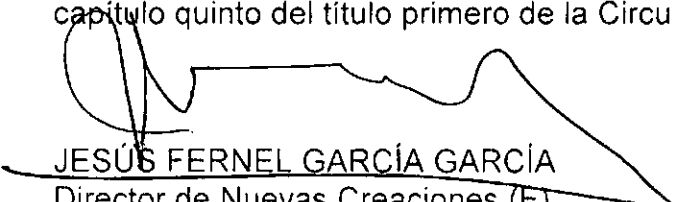
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de

¹ Morrison & Bod, Química Orgánica, Quinta Edición, Pearson 1998, pág. 930.
Expediente 08-125422 1er Art 45

no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

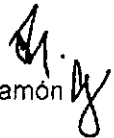
Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para sesenta (60) días y presentarla por escrito.

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.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

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

Elaborado por: Juan Pablo Ramos Piñeros 
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 

QUIMICA ORGANICA

Quinta edición

Robert Thornton Morrison

Robert Neilson Boyd

New York University

Versión en español de

Rosa Zugazagoitia Herranz

Universidad Autónoma Metropolitana,

Unidad Xochimilco, México

y

Peter Fiedler

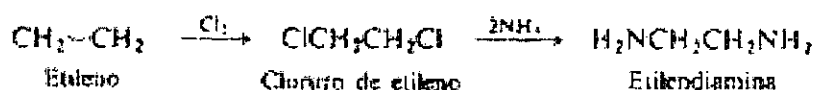
Universidad Técnica Federico Santamaría,

Valparaíso, Chile

Con la colaboración de

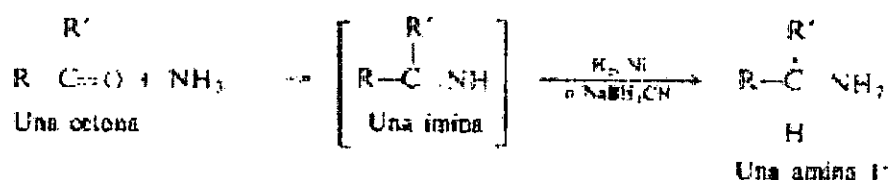
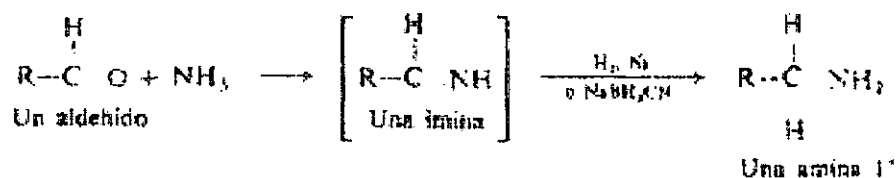
Cristina Rock

Universidad Nacional Autónoma de México

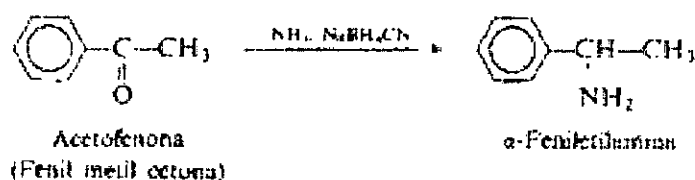
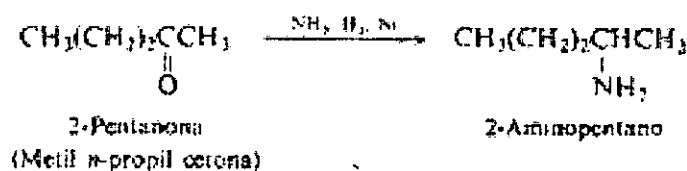
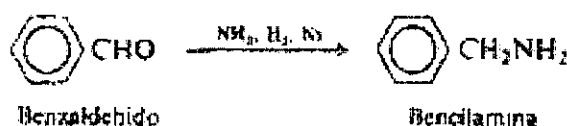
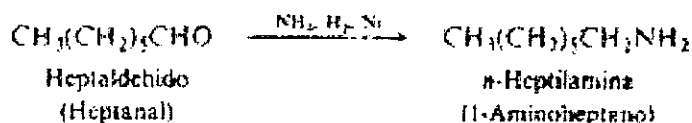
~~154~~
153

158
154

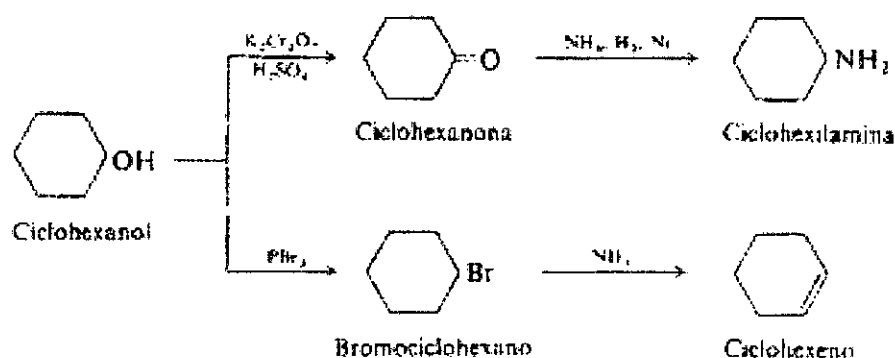
compuesto intermediario (una *imina*, $RCH=NH$ o $R_2C=NH$) que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno.



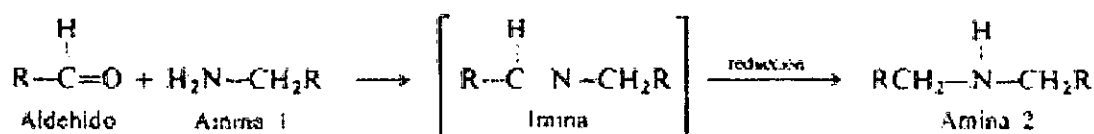
La aminación reductiva se ha usado con éxito en una amplia variedad de aldehídos y cetonas, alifáticas y aromáticas. Por ejemplo,



La aminación reductiva de cetonas genera aminas que contienen un grupo alquilo secundario. Estas aminas son difíciles de obtener por amonólisis, debido a la tendencia de los halogenuros de *sec*-alquilo a someterse a eliminación. Así, por ejemplo, la ciclohexanona se convierte en ciclohexilamina con buen rendimiento, mientras la amonólisis del bromociclohexano sólo da ciclohexeno.



Durante la aminación reductiva, el aldehído o la cetona no sólo puede reaccionar con amoníaco, sino también con la amina primaria recién formada, y por tanto puede generar cierta cantidad de amina secundaria. Esta tendencia de la reacción a continuar más allá de la



etapa descada puede restringirse bastante bien por las proporciones de los reactivos empleados, y raras veces hay un impedimento serio.

26.12 Degradación de amidas según Hofmann

Como método de síntesis de aminas, la degradación de amidas según Hofmann tiene la característica especial de generar un producto con un carbono menos que el material original. Podemos apreciar que la reacción comprende la migración de un grupo desde el carbono carbonílico hacia el átomo de nitrógeno adyacente, por lo que es un ejemplo de *transposición molecular*. (Volveremos a la degradación de Hofmann y trataremos su mecanismo con más detalle en las Secs. 32.2 a 32.5.)

