

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
hrubio@rubiolawyers.com, mail@rubiolawyers.com

ASUNTO	Radicación	09-3209	
	Trámite	011	
	Evento	378	
	Actuación	519	15030
	Oficio		
	Folios	7	

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

No. Solicitud Internacional PCT/EP2007/006326
Fecha de Presentación Internacional 17 de julio 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 14-150	16 de enero de 2009
Reivindicaciones:	Folios 151-165	16 de enero de 2009
Prioridad:	DE 102006033114.1	18 de julio de 2006

2. Análisis de la Prioridad

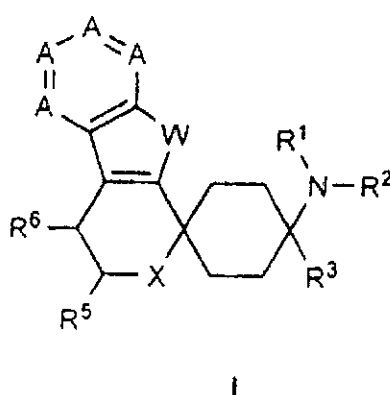
Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Derivados de Azaindol Espirocíclicos"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos que actúen sobre los receptores opioides ORL-1.

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



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 491/14 AC; A61K 31/438 AC; A61P 25/04 AC;

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

El uso de las reivindicaciones 17-18 no es patentable, de acuerdo con el Artículo citado.

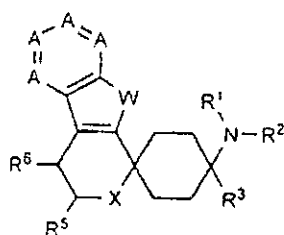
5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 2 no son concisas cuando se encuentran términos como:

- Cicloalquilo, arilo, heteroarilo: No se definen para el número de átomos de carbono o de miembros que los conforman y en el caso de "hetero" no se definen los posibles heteroátomos y el número de ellos que los pueden conformar.
- El uso de expresiones como "cada vez saturado o insaturado", "lineal o ramificado", "sustituido una vez o varias veces o sin sustituir" no son concisas porque no limitan el alcance la reivindicación, ni la definen de manera adecuada, se sugiere definirla de manera más precisa.
- El empleo de definiciones de sustituyentes de los radicales R1-R17 tales como: alquil C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₈, C(O)alquil C₁₋₅, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ y similares de común uso en el capítulo reivindicatorio, dan lugar a una innumerable combinación de compuestos que no encuentran soporte en la descripción, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Para tal efecto, esta Oficina manifiesta que en la descripción se encuentran soportados los siguientes compuestos a los cuales el solicitante puede tener en cuenta para la respectiva restricción



Anillo con A	Piridina
W	NH
X	O, S
R1 y R2	CH3, H, R1 y R2 forman un radical morfolin,
R2	CH3
R3	Fenilo, tiofeno, 3a.7a-dihydro-1,3-benzodioxole, feniletíl, etíl, metoxipropil, fenilmetil, 1,2,4 triazol
R5	H
R6	H

La reivindicación 2 presenta falsa dependencia de la reivindicación independiente 1, cuando menciona el radical alquileo C₁₋₃, puesto que este radical no está incluido en la reivindicación 1.

La reivindicación 16 especifica la formación de solvatos o hidratos, lo cual es falto de claridad debido a que para determinar si un sustrato particular formaría solvatos o hidratos requeriría la síntesis del sustrato y someterlo a recristalización con una variedad de solventes, temperaturas y humedades y en el capítulo descriptivo no hay un ejemplo de trabajo de cualquier hidrato o solvato formado, y no hay evidencia de que tales compuestos existan. Se sugiere retirar estos términos del pliego reivindicatorio.

La expresión en la reivindicación 16 "opcionalmente", no define claramente la materia que se desea proteger, porque no establece los casos en los cuales la característica aparece, por lo tanto, se sugiere al solicitante definir la materia a proteger de una manera mas precisa.

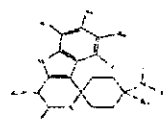
6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 18 de julio de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

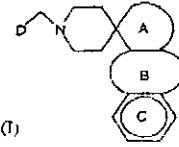
Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US20050187281	Spirocyclic cyclohexane derivatives	25 de agosto de 2005
D2	EP1142587	Remedies For Pain	10 de octubre de 2001

D1

http://www.google.com/patents?id=qHskAAAAEBAJ&printsec=frontcover&dq=us20050187281&hl=en&sa=X&ei=dyfqT9W-L4So8QTGg_zvDw&sqi=2&ved=0CDMQ6AEwAA

Divulga un compuesto de fórmula (I)  (párrafo 7), donde X es seleccionado de O, S (párrafo 26), W es representa NH (párrafo 13), R5 y R6 son seleccionados de Hidrógeno, halógeno, entre otros (párrafos 16-17), R1 y R2 se seleccionan de H, alquilo C₃₋₅, cicloalquilo, arilo o heteroarilo (párrafo 9), estos compuestos tienen actividad sobre los receptores opioides (párrafo 6)

D2
https://register.epo.org/espacenet/application;jsessionid=4C5B21E1F7B42D92627FC1147D3E72D9.RegisterPlus_prod_0?number=EP07786123&tab=main

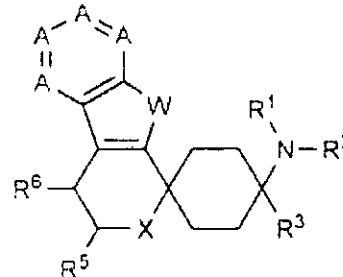
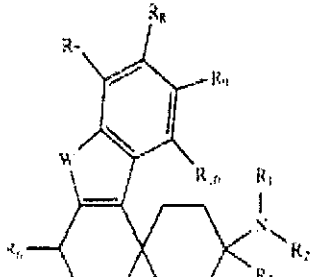
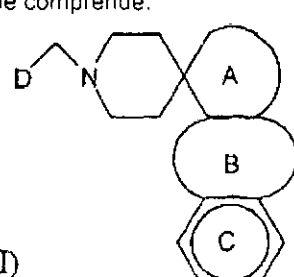
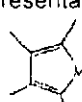
Divulga un compuesto de fórmula (I)  (página 9), el anillo A representa un saturado anillo de 5-6 miembros, que puede estar sustituido y puede comprender un heteroátomo(s) seleccionado de S, N y O; el anillo B representa un anillo aromático de 5-6 miembros, que puede comprender un heteroátomo seleccionado de N y O, el anillo C representa un anillo benceno o un anillo de piridina, que puede estar sustituido, y un anillo D que representa un anillo aromático, que puede estar sustituido y puede comprender un heteroátomo(s) seleccionado de S, N y O, estos compuestos tienen actividad sobre los receptores opioides (resumen)

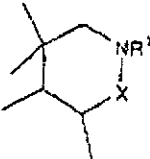
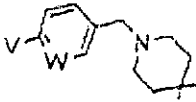
Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I)

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

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula uno donde:  I	Un compuesto de fórmula uno que comprende: 	Un compuesto de fórmula uno que comprende.  (I)
W es un heteroátomo	W representa un N (párrafo 13),	B representa un anillo de fórmula  (g): donde M es un heteroátomo seleccionado de N y O (página 6, líneas 1-14)

X es seleccionado de O, S	X es seleccionado de O, S (párrafo 26)	A representa un anillo saturado de fórmula (e)  (e) donde X es CH ₂ o CO, unido por carbono tres a una anillo piperidina  (párrafo 117)
A representa al menos un N	No se menciona esta característica	el anillo C representa un anillo benceno o un anillo de piridina (página 5, líneas 29-49)
R5 y R6 hidrógeno, halógeno	R5 y R6 son seleccionados de H, halógeno, entre otros (párrafos 16-17),	Sus equivalentes hidrógeno
R1 y R2 son H, alquilo	R1 y R2 se seleccionan de H, alquilo C3-5, cicloalquilo, arilo o heteroarilo	No se menciona esta característica
R3 es alquilo, cicloalquilo	R3 es alquilo, cicloalquilo	No se menciona esta característica

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan un compuesto con actividad sobre los receptores opioides (párrafo 6), donde W representa un NH (párrafo 13), X es seleccionado de O, S (párrafo 26), R5 y R6 son seleccionados de H, halógeno, entre otros (párrafos 16-17), R1 y R2 se seleccionan de H, alquilo C3-5, cicloalquilo, arilo o heteroarilo (párrafos 9-10),

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que en la actual invención A representa al menos un N dentro del anillo.

El efecto que logra incluir al cambiar el anillo benceno por piridina no es claramente demostrado en el capítulo descriptivo de la actual invención.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo proporcionar compuestos alternativos de fórmula (I) que tenga actividad sobre los receptores opioides".

Sin embargo, el cambiar el anillo benceno por piridina, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos con actividad sobre los receptores opioides (resumen) donde el anillo C es un anillo piridina (párrafo 29). Además, es bien conocido en el estado del arte que los anillos benceno, piridina y pirimidina son bioisómeros⁽¹⁾.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería

(1) Richard B. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. Editorial Continental, Second Edition, USA, 2004. Sección 2.2 Lead Modification: Drug Design and Development pág 29, 32.

motivada a incluir el anillo piridina de D5 en el compuesto de fórmula (I) de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

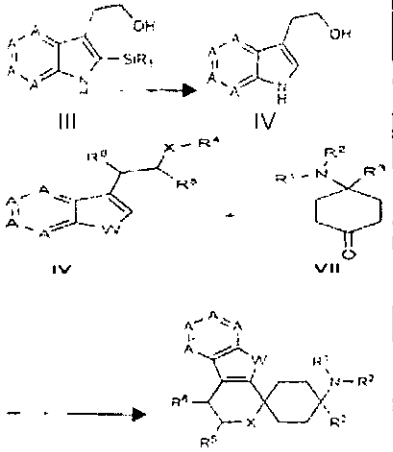
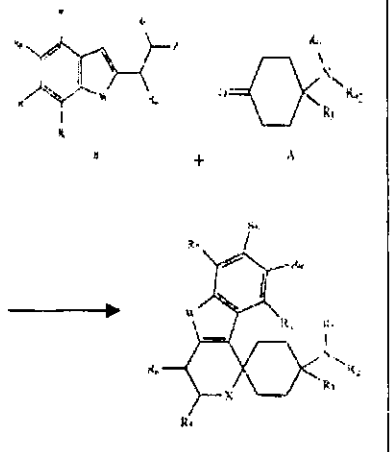
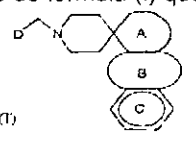
Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2–14, 16 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1-14, 16 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 15 divulga la preparación de compuestos derivados de azaindol espirocíclico de la fórmula general (I).

Características esenciales	D1	D2
Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende las etapas:	Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende las etapas:	
		Un compuesto de fórmula (I) que  comprende. donde el anillo C es piridina
En medio ácido	En medio ácido	No menciona la característica

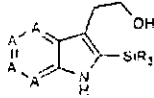
El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulgan un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) (reivindicación 18), donde un compuesto de fórmula (II)



cuyo sustituyente Z es XY y Y equivale a H, SiMe₃.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15 y el proceso de D1

consiste en que la actual invención parte de un intermediario (III) y que



éste intermediario incluye un anillo piridina dentro de su estructura.

El efecto técnico que logra la diferencia, consiste en que se obtienen compuestos de fórmula I que incluyen un anillo piridina en la estructura de los compuestos de D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo presentar un proceso alternativo para obtener los compuestos de fórmula (I) conocidos en D1 para obtener compuestos de fórmula (I) que incluyan un anillo piridina en su estructura".

Sin embargo, el cambiar el anillo benceno por piridina, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos con actividad sobre los receptores opioides (resumen) donde el anillo C es un anillo piridina (párrafo 29).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un compuesto de formula B donde el Benceno es intercambiado por piridina o pirimidina de D2 en el proceso de elaboración de D1 para obtener un compuesto de fórmula (I) objeto de la reivindicación 15 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 15 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20050187281	1-14, 16	Nivel Inventivo
D2	EP1142587	15	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 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.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

28 AGO. 2012
Elaborado por: Harvey Jaramillo 
Revisado Por: Gloria Jacqueline Alfonso

TABLE 2.2 ► Classical Isosteres

1. Univalent atoms and groups

- a. CH_3 , NH_2 , OH , F , Cl
 b. Cl , PH_2 , SH
 c. Br , t-Bu
 d. I , t-Bu

2. Bivalent atoms and groups

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

3. Trivalent atoms and groups

- a. —CH= , —N=
 b. —P= , —As=

4. Tetravalent atoms

- a. —C— , —Si—
 b. =C= , =N= , =P=

5. Ring equivalents

- a. —CH=CH— , —S— (e.g., benzene, thiophene)
 b. —CH= , —N= (e.g., benzene, pyridine)
 c. —O— , —S— , $\text{—CH}_2\text{—}$, —NH— (e.g., tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, cyclopentane, pyrrolidine)

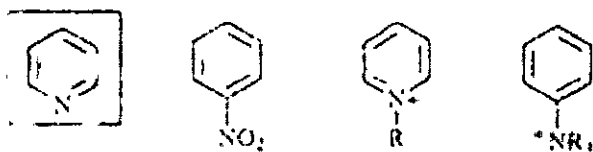
and vomiting) activity is greatly enhanced. In this case, however, an additional methylamino group is also added, which may have an effect in changing the activity.

E.4 Bioisosterism

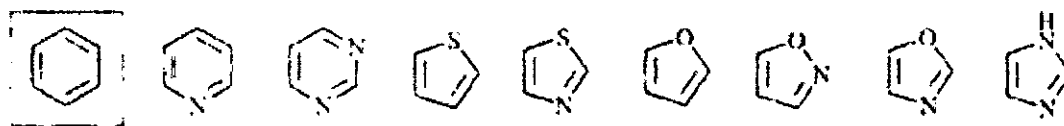
Bioisosteres are substituents or groups that have chemical or physical similarities, and which produce broadly similar biological properties.^[54] Bioisosterism is an important lead modification approach that has been shown to be useful to attenuate toxicity or to modify the activity of a lead, and may have a significant role in the alteration of pharmacokinetics of a lead. There are classical isosteres^[55, 56] and nonclassical isosteres.^[57] In 1925 Grimm^[58] formulated the *hydride displacement law* to describe similarities between groups that have the same number of valence electrons, but may have a different number of atoms. Erlenmeyer^[59] later redefined isosteres as atoms, ions, or molecules in which the peripheral layers of electrons can be considered to be identical. These two definitions describe *classical isosteres*; examples are shown in Table 2.2. *Nonclassical bioisosteres* do not have the same number of atoms and do not fit the steric and electronic rules of the classical isosteres, but do produce similar biological activity. Examples of these are shown in Table 2.3. Ring-chain transformations also can be considered to be isosteric interchanges. There are hundreds of examples of compounds that differ by a bioisosteric interchange;^[60] some examples are shown in Table 2.4.

TABLE 2.3 ► Continued

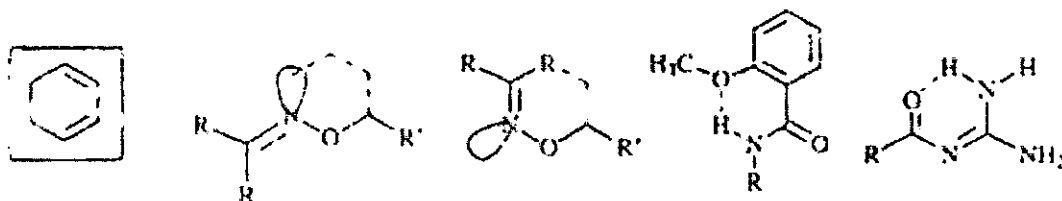
Pyridine



Benzene



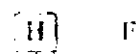
Ring equivalents



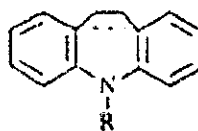
Spacer group



Hydrogen



Bioisosterism, however, also can lead to changes in activity or potency. For example, if the sulfur atom of the phenothiazine neuroleptic drugs (2.40) is replaced by $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bioisosteres, then dibenzazepine antidepressant drugs (2.43) result. A change in enzyme affinity also can be observed. For example, when the thiazolone ring in a series of anti-inflammatory compounds selective for the cyclooxygenase-2 isozyme over the cyclooxygenase-1 isozyme (see Chapter 5, Section 5.5.B.2.b, p. 280) was substituted by an oxazolone ring (i.e., the S was replaced by O), the selectivity for the two isozymes reversed.^[61]



2.43

It is actually quite surprising that bioisosterism should be such a successful approach to lead modification. Perusal of Table 2.2, and especially of Table 2.3, makes it clear that in making a bioisosteric replacement, one or more of the following parameters will