

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	09 054 957
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	15074
	Folios	12

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/US2007/024690

Fecha de Presentación Internacional

30/Noviembre/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 80 a 78	28/Mayo/2009
Reivindicaciones:	Folios 135 a 143	28/Mayo/2009
Prioridad:	US 60 872 393	01/Diciembre/2006
	US 60 959 742	16/Julio/2007

Expediente 09 054 957 1er Art 45

2. Análisis de la prioridad

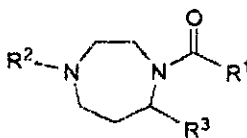
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Antagonistas de receptor de orexina de diazepam".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos alternativos antagonistas de receptor de orexina útiles para el tratamiento de diferentes tipos de trastornos neurológicos y psiquiátricos en los que están implicados los receptores de orexina.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de diazepam sustituidos de fórmula I, que son antagonistas de los receptores de orexina.



I

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): A61K31/551; A61P25/20; A61P3/04.

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

El objeto de las reivindicaciones 18-20 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 D 486)

El uso de las reivindicaciones 16-17 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad y concisión por cuanto:

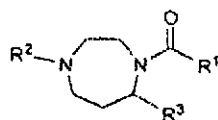
Deben eliminarse de las reivindicaciones los términos ambiguos que no permiten definir la invención ni que pueda ser reproducida por el experto en la materia. Se deben eliminar las expresiones: "uno o más", "sal farmacéuticamente aceptable", "portador inerte".

El capítulo reivindicatorio en general no es conciso porque contienen términos funcionales como arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, alquenilo, alquinilo, heterociclo, los cuales son muy generales y no permiten determinar el alcance de la invención, se sugiere sustituirlos por radicales específicos.

Las reivindicaciones 1-3, 14 y 15 reclaman además del compuesto de fórmula I, "una sal aceptable para uso farmacéutico" de dichos compuestos, sin embargo, estas sales no se encuentran sustentadas en la forma de ejemplos o modalidades de la invención, por lo que se sugiere eliminar tales términos del capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 1-15 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , m, n, y q, se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ilustrados en la forma de ejemplos de la invención dentro del capítulo descriptivo. Por lo tanto, se sugiere al solicitante restringir y definir con precisión la materia a proteger, ya que los ejemplos sólo contemplan en general anillos de 1,4 diazepina sustituidos en 4 por un grupo C=O unido a un fenilo, que a su vez se encuentra sustituido por un radical triazolil en posición 2 y por un grupo H, metilo, OH, o carboxilo en su posición 5. Es importante resaltar que para la reivindicación 1 no se especifica a que grupos funcionales o números hacen referencia las letras m, n, y q, esto no permite definir inequívocamente la invención.

Los ejemplos mencionan compuestos específicos en los cuales:



J

RADICAL	COMPUESTOS
R1	
R2	quinazolina, 1,3 benzoxazol, quinoxalina, tieno[2,3 i]pirimidina, tetrahidroquinazolina, ciclopentapirimidina, dihidroquinolinona, pirimidina, pirano[2,3d]pirimidina.
R3	H, metilo.

La composición farmacéutica mencionada en la reivindicación 15 debe caracterizarse a partir de los elementos y proporciones de los mismos que la componen, de acuerdo con la información sustentada en la descripción.

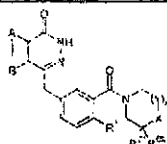
7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Diciembre 01 de 2006, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004080976A1	Phthalazinone Derivatives	23/Septiembre/2004
D2	US2006258672A1	Multicyclic compounds and methods of their use	16/Noviembre/2006

D1

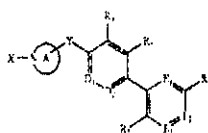
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&at=25&locale=en_EP&FT=D&CC=WO&NR=2004080976A1&KC=A1



Divulga compuestos de fórmula (página 51, ejemplo 2, compuestos 5,6, 8-10 página 55 ejemplo 3, compuestos 33 y 35 y reivindicación 1)

D2

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&at=14&locale=en_EP&FT=D&CC=US&NR=2006258672A1&KC=A1

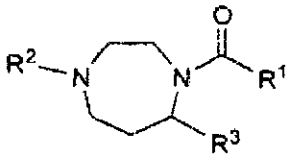
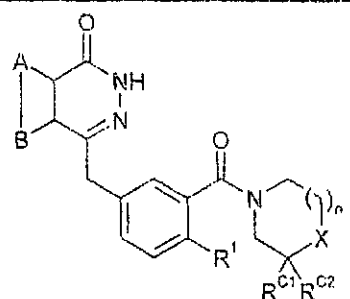
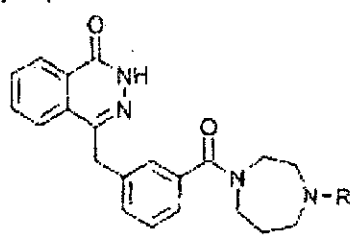
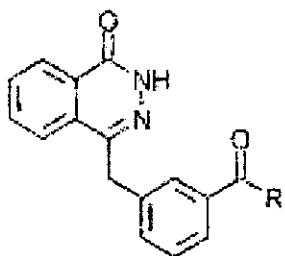
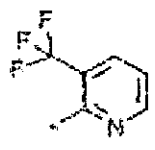
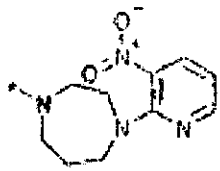


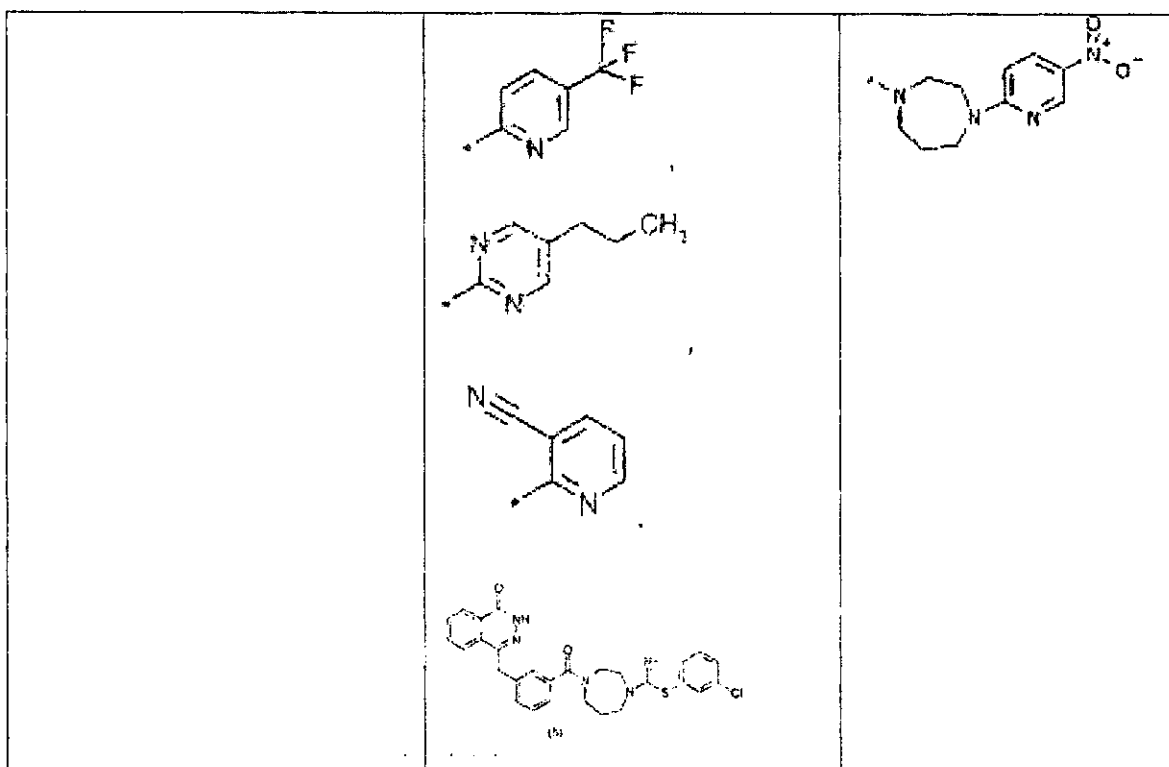
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula I, con las siguientes características técnicas:

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

Características esenciales	D1	
 I		
R1= fenilo sustituido por R1a, R1b y R1c. R2= es heteroarilo opcionalmente sustituido con R2a, R2b, R2c. Donde: R1a, R1b y R1c R2a, R2b, R2c puede ser: (C=O)mOn-heterociclo: donde m y n= 0	Ejemplos: 	
	Donde R= 	Donde R= 



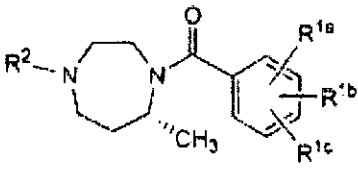
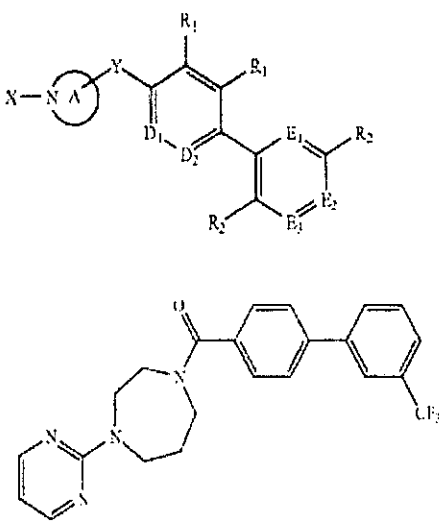
Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual revela un compuesto con las características técnicas que se detallan en el cuadro anterior (página 51, ejemplo 2, compuestos 5,6, 8-10 página 55 ejemplo 3, compuestos 33 y 35 y reivindicación 1), las cuales se traslapan con las del compuesto de la invención.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 3 consiste en un compuesto de fórmula I, con las siguientes características técnicas:

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

Características esenciales	D2
 Ie	 Ejemplo 6.15 (pág 20)
R1= fenilo sustituido por R1a, R1b y R1c. R2= es heteroarilo sustituido con R2a, R2b, R2c. Donde: R1a, R1b y R1c R2a, R2b, R2c. = H, fenilo.	Donde: E1, E2, E3. D1 y D2= es independientemente N o C. R1 y R2= H Y= O A= es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido (párrafo [0050]). X= heteroarilo sustituido.

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga un compuesto (Ejemplo 6.15 (pág 20)) con las características técnicas que se detallan en el cuadro anterior los cuales son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas al desempeño cognitivo (párrafo [0009].

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D2

consiste en que el anillo de 1,4 diazepam está sustituido por alquilo C1-6 preferiblemente CH₃.

No se observa un efecto inesperado al realizar dicha sustitución ya que en la presente solicitud no se presentan pruebas y/o ensayos biológicos de actividad, que demuestren el antagonismo por el receptor de orexina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar los compuestos conocidos en D2 para obtener compuestos alternativos útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y trastornos mediados por el receptor de orexina".

Sin embargo, vemos que se obtiene la misma actividad farmacológica para el tratamiento de enfermedades de tipo neurológico como los desordenes cognitivos siempre y cuando se mantenga la estructura base 1,4 diazepam sustituido que en este caso se consideraría como el grupo farmacofórico de la molécula.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a realizar cualquier sustitución en dicho anillo esperando razonablemente obtener una actividad farmacológica comparable, más aun conociendo que existe un bioisosterismo clásico entre los grupos CH₃ e H¹, llegando de esta manera al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 4-15 no tienen características técnicas adicionales por lo cual se considera que al igual que 3 no poseen nivel inventivo.

Conclusión:

Las reivindicaciones 3-15 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

1 Foyes Principles of Medicinal Chemistry, sexta edición, Table 2.9 Clasical bioisosteres. Pág 50.

9. Conclusión

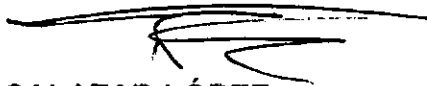
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004080976A1	1	Novedad
D2	US2006258672A1	3-15	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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento 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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
28 AGO. 2012

Realizado por: Ximena Andrade.
Revisado por: Consuelo Leguizamón. 
Aprobado por: José Luis Salazar López



FOYE'S Principles of Medicinal Chemistry

SIXTH EDITION

This One



ECWL-FN8-77A2

Table 2.9. Classical Bioisosteres (Groups Within the Row Can Replace Each Other)

Monovalent bioisosteres

F, H
OH, NH
F, OH, NH or CH₃ for H
SH, OH
Cl, Br, CF₃

Divalent bioisosteres:

—C=S, —C=O, —C=NH, —C=C—

Trivalent atoms or groups:

—C≡, —N≡
—P≡, —As≡

Tetrasubstituted atoms:

—N⁺—, —C—, —P⁺—, —As⁺—

Ring equivalents:



still produce the same biological effects. (If this did not occur, the use of insulin to treat diabetes would have had to wait another 60 years for recombinant DNA technology to allow production of human insulin.)

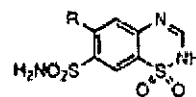
What may be a successful bioisosteric replacement for a given molecule interacting with a particular receptor quite often has no effect or abolishes biological activity in another. Thus, the use of bioisosteric replacement (classical or nonclassical) in drug design is highly dependent on the biological system being investigated. No hard-and-fast rules exist to determine what bioisosteric replacement is going to work with a given molecule, although as the following tables and examples demonstrate, some generalizations are possible. The medicinal chemist, however, must still rely on experience and intuition to decide the best approach to use when applying this strategy.

Each category of bioisostere can be further subdivided as shown below, and examples are provided in Table 2.9:

- I. Classical bioisosteres
 - A. Monovalent atoms and groups
 - B. Divalent atoms and groups
 - C. Trivalent atoms and groups
 - D. Tetrasubstituted atoms
 - E. Ring equivalents
- II. Nonclassical bioisosteres
 - A. Exchangeable groups
 - B. Rings versus noncyclic structure

Classical Bioisosteres

Substitution of hydrogen by fluorine is one of the most common monovalent isosteric replacements. Sterically, hydrogen and fluorine are quite similar, with their van



R =	Cl	Br	CF ₃
σ	+0.23	+0.23	+0.54
π	+0.71	+0.86	+0.88
E_s	-0.97	-1.16	-2.40

Fig. 2.34. Isosteric replacement of chlorine in thiazide diuretics. Comparison of physicochemical properties of the substituents.

der Waal's radii being 1.2 and 1.35 Å, respectively. Because fluorine is the most electronegative element in the periodic table, any differences in biological activity resulting from replacement of hydrogen with fluorine can be attributed to this property.

A classic example of hydrogen replacement by fluorine is development of the antineoplastic agent 5-fluorouracil from uracil. Another example is shown in Figure 2.34, in which the chlorine of chlorothiazide has been replaced with bromine or a trifluoromethyl group. For each of the substitutions, the electronic (σ , where σ^+ is electron withdrawing and σ^- is electron donating) and hydrophobic (π) properties of each group are maintained relatively constant, but the size of each group varies significantly, as indicated by the Taft steric parameter (E_s).

Figure 2.35 shows an example of classical isosteric substitution of an amino group for a hydroxyl group in folic acid. The amino group is capable of mimicking the tautomeric forms of folic acid and providing the appropriate hydrogen bonds to the enzyme active site.

A tetravalent bioisosteric replacement study was done by Grisar et al. (37) with a series of α -tocopherol analogues (Fig. 2.36). α -Tocopherol has been shown to scavenge

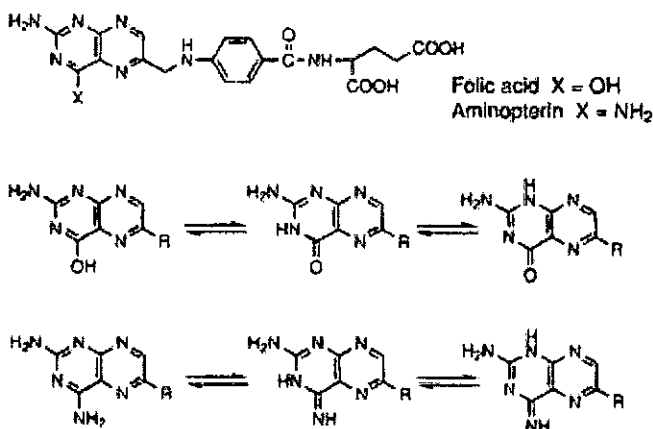


Fig. 2.35. Isosteric replacement of OH by NH₂ in folic acid and possible tautomers of folic acid and aminopterin.