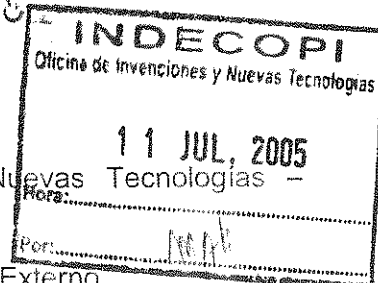


INFORME TÉCNICO VDG 25 – 2005

A : Sr. Néstor Escobedo Ferradas
Jefe de la Oficina de Invenciones y Nuevas Tecnologías –
INDECOPI

DE : Q.F. Víctor Durand Guevara – Examinador Externo

ASUNTO : Examen de Fondo de la Solicitud de Patente de Invención
"AMIDAS DE ÁCIDOS ANTRANÍLICOS, PROCEDIMIENTO
PARA SU PREPARACIÓN ASÍ COMO PREPARADOS
FARMACÉUTICOS QUE LAS CONTIENEN"

EXPEDIENTE : 000354 – 2002 / OIN de fecha 2002.04.26

PRIORIDAD : DE 10121003.5 de fecha 2001.04.28

1. TEXTO ANALIZADO

- (X) Memoria descriptiva originalmente presentada.
- (X) Reivindicaciones 1 a 15 originalmente presentadas.

2. SUFICIENCIA Y CLARIDAD DE LA INVENCIÓN

La descripción de la invención permite la comprensión del problema técnico y la solución que plantea la invención a dicho problema, por lo que la memoria descriptiva CUMPLE con los requisitos del Artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 definen la materia que se desea proteger, por lo que CUMPLEN con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, con las siguientes precisiones : (a) en la reivindicación 5 se entenderá que R(10) es como se define en la reivindicación 3, y se sugiere retirar las definiciones de R(8) y R(12), que no representan opciones posibles de R(1) que se define en la presente reivindicación, y (b) en las reivindicaciones 14 y 15, donde dice "y/o" debe decir "o", puesto que "y/o" representa un término impreciso que no permite una clara comprensión del alcance de protección de las reivindicaciones mencionadas.

Asimismo, se entenderá que "*arilo*" y "*heteroarilo*" son como se define en las p. 19 y 20 de la memoria descriptiva; sin embargo, se recomienda incluir estas definiciones en las reivindicaciones, puesto que el significado de dichos términos abarcan un ilimitado número de opciones posibles que no permiten una clara comprensión del alcance de protección de la invención.

La reivindicación 8 no define claramente la materia que se desea proteger, puesto que la expresión "*uno o varios otros principios activos farmacológicos*" es muy general y no permite comprender claramente el alcance de protección de la invención. Además, al abarcar un ilimitado número de opciones posibles, tampoco cumple con ser concisa.

Por lo tanto :

- ♦ La reivindicación 8 NO CUMPLE con los requisitos de claridad y concisión del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

000282

3. NO INVENCIONES Y EXCLUSIONES A LA PATENTABILIDAD

Las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 al definir productos serían patentables de acuerdo al Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y puesto que tampoco se encuentran contempladas en los alcances de los Artículos 15 y 20 de la Decisión 486 se consideran susceptibles de patentarse, con las precisiones señaladas en el punto 2 del presente informe.

Las reivindicaciones 7 y 9 a 13 se refieren al uso de productos, por lo que NO SON SUSCEPTIBLES DE PATENTARSE en concordancia con la interpretación del Artículo 14 de la Decisión 486 por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, que solo considera patentables los productos o procedimientos, por lo que deben ser retiradas del pliego reivindicatorio.

Por lo tanto :

- ♦ Las reivindicaciones 7 y 9 a 13 referidas a usos NO SON SUSCEPTIBLES DE PATENTARSE en concordancia con la interpretación del Artículo 14 de la Decisión 486 por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, por lo que deben ser retiradas del pliego reivindicatorio.

4. UNIDAD DE INVENCION

Del análisis efectuado a las reivindicaciones se ha observado que el elemento a patentar común a todas ellas es un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, por lo que las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 guardan Unidad de Invención y CUMPLEN con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. NOVEDAD

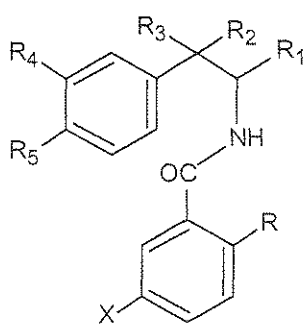
Reivindicaciones independientes : 1, 14, 15.
Reivindicaciones dependientes : 2 – 6.

Los antecedentes más cercanos son :

- D1 :** OTT H., HARDTMANN G. E., DENZER M. & FREY A. J.
"Tetrahidroisoquinolino[2, 1-d][1, 4]benzodiazepinas. Síntesis y actividad neurofarmacológica"
J. MED. CHEM. Jul. 1968, p. 777–787.
- D2 :** US 3 497 529 (SANDOZ INC.).
24 de febrero de 1970 (1970.02.24)
"Benzamidas"
- D3 :** DATABASE CAPLUS [ONLINE]
Suna E & Trapencieris P : "Síntesis de 1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolinas racémicas y resolución de las mismas"
CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS (NEW YORK), (2000), 36(3), 287–300.

D1 revela en la Tabla VI (p. 783) derivados sustituidos de N-fenetilbenzamidas, en los que

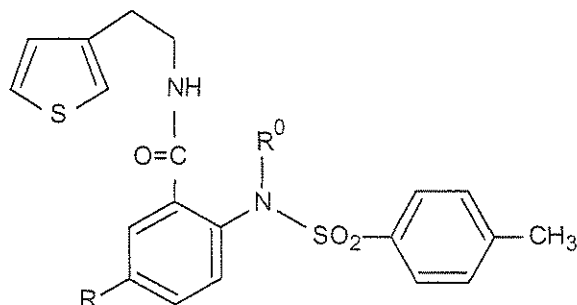
000293



X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
H	NHTs	H	H	H	H	H
Cl	NHTs	H	H	H	H	H
Cl	N(CH ₃)-Ts	H	H	H	H	H
Cl	N(CH ₃)-Ts	H	CH ₃	H	H	H
Cl	N(CH ₃)-Ts	H	CH ₃	CH ₃	H	H
NO ₂	NHTs	H	H	H	H	H

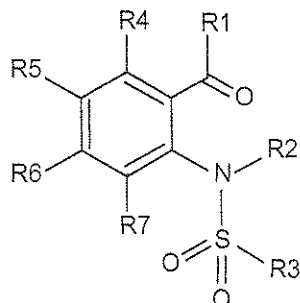
Ts : p-toluensulfonilo.

D2 revela en las columnas 1 y 2 un compuesto de fórmula V, en el que R⁰ es hidrógeno o metilo y R es hidrógeno o cloro. El Ejemplo 2 (col. 4) revela al compuesto N-(β-3-tieniletil)-5-cloro-2-metiltosilamino-benzamida.



D3 revela al compuesto 2-[metil[(4-metilfenil)sulfonil]amino]-N-(2-feniletil)-benzamida.

La REIVINDICACIÓN 1 define compuestos de fórmula I en donde :



R1 es R8-N-C(R9)(R10)-A-O-E-R11, R8-N-C(R9)(R12)-A-D-E-R11, R13-N-C(R9)(R10)-A-D-E-R11 ó R8-N-A-R15;

A es -C_nH_{2n}-, donde n es 0-5;

O es oxígeno;

D es un enlace u oxígeno;

000291

- E es $-C_mH_{2m}-$, donde m es 0–5;
- R8 es H, alquilo C1–C4 o $C_pH_{2p}-R14$; donde p es 0–5 y R14 es cicloalquilo C3–C6, arilo o heteroarilo, estando arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, dimetilamino, sulfamoilo, metilsulfonilo y metilsulfonilamino;
- R9 es H o alquilo C1–C6;
- R10 es H, alquilo C1–C4, cicloalquilo C3–C6, arilo o heteroarilo; estando arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, dimetilamino, sulfamoilo, metilsulfonilo y metilsulfonilamino;
- R11 es cicloalquilo C3–C6, fenilo, naftilo, tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidilo; estando fenilo, naftilo, tienilo, furilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COMe, NH_2 , OH, alquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, dimetilamino, sulfamoilo, metilsulfonilo y metilsulfonilamino;
- R12 es alquilo C1–C4, cicloalquilo C3–C6, arilo o heteroarilo; estando arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, dimetilamino, sulfamoilo, metilsulfonilo y metilsulfonilamino;
- R13 es $C_pH_{2p}-R14$; donde p es 0–5 y R14 es cicloalquilo C3–C6, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, arilo o heteroarilo; estando arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, dimetilamino, sulfamoilo, metilsulfonilo y metilsulfonilamino;
- R15 es cicloalquilo C3–C8;
- R2 es H o alquilo C1–C4;
- R3 es alquilo C1–C7, cicloalquilo C3–C6, fenilo o naftilo; estando fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, dimetilamino, sulfamoilo, metilsulfonilo y metilsulfonilamino;
- R4, R5, R6 y R7 son independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, NO_2 , CN, COOMe, $CONH_2$, COMe, NH_2 , OH, alquilo C1–C4, alcoxi C1–C4, dimetilamino, sulfamoilo, metilsulfonilo y metilsulfonilamino; así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 se tiene que (a) si R1 es R8–N–C(R9)(R12)–A–D–E–R11, R12 es diferente de H, (b) si R1 es R13–N–C(R9)(R10)–A–D–E–R11, R13 es diferente de H, y (c) si R1 es R8–N–A–R15, R15 es diferente de fenilo o tienilo. En consecuencia, el compuesto de la reivindicación 1 difiere de los compuestos descritos en D1, D2 y D3, por lo que el objeto de las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 CUMPLEN con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486.

Por lo tanto :

- ♦ Las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 CUMPLEN con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, con las precisiones señaladas en el punto 2 del presente informe.

6. NIVEL INVENTIVO

El problema que pretende resolver la presente solicitud consiste en la necesidad de proveer compuestos alternativos útiles en el tratamiento de arritmias atriales (auriculares).

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en proporcionar amidas del ácido antranílico de fórmula I como se define en la reivindicación 1, que son potentes bloqueadores del canal Kv1.5 humano, adecuados para el tratamiento de arritmias supraventriculares como fibrilación auricular o tremulación auricular.

En las p. 1 a 3 de la memoria descriptiva se menciona que los antiarrítmicos de las clases I y III reducen la tasa de reaparición de la fibrilación auricular pero, debido a sus potenciales efectos secundarios proarrítmicos, encuentran solo una aplicación limitada. La mayoría de antiarrítmicos de la clase III conocidos bloquean predominantemente o de manera exclusiva el canal de potasio de activación rápida IK_r , el cual se puede detectar tanto en células del ventrículo como de la aurícula. La inhibición de la corriente de IK_{ur} (que corresponde al canal Kv1.5) al desempeñar un papel importante en la aurícula está excluido del riesgo de un efecto proarrítmico sobre el ventrículo, en contraposición al bloqueo de IK_r e IK_s que también se presentan en el ventrículo.

El bloqueo de canales de potasio Kv1.5 de los compuestos de la presente invención resulta inesperado a la luz de los documentos D1 a D3, y en vista que resultan ventajosos al no producir riesgo de un efecto proarrítmico sobre el ventrículo, el objeto de las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 involucran actividad inventiva, por lo que cumplen con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

Por lo tanto :

- ♦ Las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 CUMPLEN con el requisito de Nivel Inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, con las precisiones señaladas en el punto 2 del presente informe.

7. APLICACIÓN INDUSTRIAL

El objeto de las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 puede ser utilizado en la Industria Farmacéutica, por lo que CUMPLEN con lo establecido en el Artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, con las precisiones señaladas en el punto 2 del presente informe.

8. CONCLUSIONES

- ♦ Las reivindicaciones 1 a 6, 14 y 15 CUMPLEN con los requisitos de Novedad (Artículo 16), Nivel Inventivo (Artículo 18) y Aplicación Industrial (Artículo 19) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, con las precisiones señaladas en el punto 2 del presente informe.
- ♦ Las reivindicaciones 7 y 9 a 13 referidas a usos NO SON SUSCEPTIBLES DE PATENTARSE en concordancia con la interpretación del Artículo 14 de la Decisión 486 por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, por lo que deben ser retiradas del pliego reivindicatorio.

000200

- ♦ La reivindicación 8 NO CUMPLE con los requisitos de claridad y concisión del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

9. BIBLIOGRAFÍA

Base de Datos Nacional	(X)
Solicitudes EP – WO en Internet	(X)
Solicitudes US en Internet	(X)

Realizado por



Víctor A. Durand Guevara
Examinador Externo
C.Q.F.P. N° 6769

INFORME DE BÚSQUEDA

Expediente 000354–2002/OIN

Fecha de presentación	2002.04.26	Fecha(s) de prioridad(es)	2001.04.28
C.I.P. Int. 7 : C07C 311/21, C07C 311/29, C07C 311/08, C07D 213/56, C07D 233/64, C07D 235/16, C07D 307/54, C07D 277/30, C07D 215/14, C07D 231/12, A61K 31/18.			
Estrategia de Búsqueda empleada			
ANTHRANIL+ AND AMIDE+ BENZAMIDE AND AMINO AND PHENYL BENZAMIDE AND PHENYL AND SULFONYL ANTIARRHYTHMI+ AND PHENYL AND AMIDE			
EL RESULTADO DE LA BÚSQUEDA REALIZADA HASTA LA FECHA CONSIDERA COMO RELEVANTES LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS			
Categoría	Cita del documento, indicando las partes pertinentes y la fecha de publicación	Reivindicaciones afectadas	
A	OTT H., HARDTMANN G. E., DENZER M. & FREY A. J. "Tetrahydroisoquinolino[2, 1-d][1, 4]benzodiazepinas. Síntesis y actividad neurofarmacológica" J. MED. CHEM. Jun 1968, p. 777–787. p. 783, Tabla VI.	R1 – R6, R14, R15.	
A	US 3 497 529 (SANDOZ INC.). 24 de febrero de 1970 (1970.02.24) "Benzamidas" Compuesto V, Ejemplo 2.	R1 – R6, R14, R15.	
A	DATABASE CAPLUS [ONLINE] Suna E & Trapencieris P : "Síntesis de 1, 2, 3, 4–tetrahydroisoquinolinas racémicas y resolución de las mismas" CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS (NEW YORK), (2000), 36(3), 287–300.	R1 – R6, R14, R15.	
P, X	DATABASE CHEMCATS [ONLINE] 15 de noviembre del 2001 (2001.11.15) ENAMINE PRODUCT LISTING	R1 – R6, R14, R15.	
Categoría de documentos citados			
X : Particularmente relevante por sí solo Y : Particularmente relevante combinado con otro(s) A : Estado de la técnica general O : Divulgación oral E : Solicitud nacional presentada antes pero publicada después de la fecha de presentación de la solicitud examinada (sólo con X) D : Citado en la solicitud L : Citado por otras razones P : Anterior a la fecha de presentación pero posterior a la fecha de prioridad T : Teoría o principio en el que se basa la invención			
Examinador : Q.F. Víctor Durand Guevara.			

000288

INFORME DE BÚSQUEDA

Expediente 000354–2002/OIN

Fecha de presentación	2002.04.26	Fecha(s) de prioridad(es)	2001.04.28
C.I.P. Int. 7 : C07C 311/21, C07C 311/29, C07C 311/08, C07D 213/56, C07D 233/64, C07D 235/16, C07D 307/54, C07D 277/30, C07D 215/14, C07D 231/12, A61K 31/18.			
Estrategia de Búsqueda empleada			
ANTHRANIL+ AND AMIDE+ BENZAMIDE AND AMINO AND PHENYL BENZAMIDE AND PHENYL AND SULFONYL ANTIARRHYTHMI+ AND PHENYL AND AMIDE			
EL RESULTADO DE LA BÚSQUEDA REALIZADA HASTA LA FECHA CONSIDERA COMO RELEVANTES LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS			
Categoría	Cita del documento, indicando las partes pertinentes y la fecha de publicación		Reivindicaciones afectadas
P, X	DATABASE CHEMCATS [ONLINE] 21 de enero del 2002 (2002.01.21) AMBINTER : EXPLORATORY LIBRARY		R1 – R6, R14, R15.
A	DE 199 47 457 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) Publicado el 05 de abril del 2001 (2001.04.05) "1, 1'-bifenil-2-carbonamidas 2'-sustituídas, métodos para su producción, su uso como medicamentos y preparaciones farmacéuticas conteniendo dichos compuestos".		R1 – R6, R14, R15.
A	US 6 221 866 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 24 de abril del 2001 (2001.04.24) "Bencenocarboxamidas indanil-sustituídas, procesos para su preparación, su uso como medicamentos y formulaciones farmacéuticas que las contienen"		R1 – R6, R14, R15.
Categoría de documentos citados			
X : Particularmente relevante por sí solo Y : Particularmente relevante combinado con otro(s) A : Estado de la técnica general O : Divulgación oral E : Solicitud nacional presentada antes pero publicada después de la fecha de presentación de la solicitud examinada (sólo con X)			
D : Citado en la solicitud L : Citado por otras razones P : Anterior a la fecha de presentación pero posterior a la fecha de prioridad T : Teoría o principio en el que se basa la invención			
Examinador : Q.F. Víctor Durand Guevara.			