

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 -76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia
Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

238 233

2341/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039577 00000005

Folios: 19

Re: Expediente No. 00.039.577

Fecha (AMD): 2005-08-30 14:20:36

Solicitud de patente a nombre de
Novartis AG

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12903 notificado por fijación en lista el 2 de junio de 2005, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 0757, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la autorización que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento nuevo capítulo de 15 reivindicaciones, el cual consta de las siguientes modificaciones:

Reivindicación	Sustento
1	Antigua reivindicación 1, página 1 línea 5 hasta página 3 línea 4, página 13 líneas 1 a 4 de la descripción.
2	Página 2, línea 5 a 15, página 5, líneas 5 a 10, página 5, línea 20 de la descripción.
3	Página 1 línea 5 hasta página 3 línea 4, página 13 líneas 1 a 4; página 12 línea 24 hasta página 13, línea 4 de la descripción.
4	Antiguas reivindicaciones 3 y 4, página 6, línea 8 a 20 de la descripción.
5	Antigua reivindicación 8, página 11, líneas 13 a 24 de la descripción.
6	Antigua reivindicación 12, página 13, línea 10 a 17 de la descripción.
7	Antigua Reivindicación 13, página 13, línea 10 a 17 de la descripción.
8	Antigua Reivindicación 14, página 13, línea 18 a 20 y página 14, línea 2 a 4 de la descripción.
9	Antigua Reivindicación 15. Página 1

-2
239
234

	línea 5 hasta página 3 línea 4, página 6, línea 8 a 20, Ejemplos 1 a 10; Ejemplo 11; ejemplos restantes hasta el 35 en la descripción.
10	Página 29, líneas 13 a 16 de la descripción.
11	Antigua Reivindicación 16; Página 30, línea 12 a 17 de la descripción.
12	Antigua Reivindicación 17
13	Antigua Reivindicación 18
14	Antigua Reivindicación 19, página 15, línea 8 hasta página 16 línea 23 de la descripción.
15	Página 21, línea 23 hasta la página 22 línea 5 de la descripción.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 05-48,902 de 30 de junio de 2005, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a las modificaciones las cuales no implican una ampliación de lo inicialmente reivindicado y se encuentran plenamente sustentadas en el texto de la descripción como anteriormente se demostró.

En cuanto a las antiguas reivindicaciones 17 y 18, que según el examinador son reivindicaciones de uso, atentamente me permito manifestar que se modificaron de tal forma que se colocaron en términos de un compuesto novedoso de la reivindicación 1 conveniente para preparar un medicamento bien sea para el tratamiento de una condición que se previene o se alivia mediante la activación del beta-2-adrenorreceptor o para el tratamiento de una enfermedad de las vías aéreas obstructiva o inflamatoria.

En este sentido, el examinador podrá darse cuenta que se limitó el alcance de sustituyentes como R^8 , R^{10} y de x. Adicionalmente, se introdujo la especificación de la cantidad de carbonos para grupos sustituyentes como el alcoxilo o alquilo para los radicales según lo establecido en la capítulo descriptivo, por ejemplo para el término alquilo de **1 a 10 átomos de carbonos** de acuerdo con lo descrito en la página 3, líneas 7 y 8.

2. Adicionalmente, en el punto de claridad de la solicitud el examinador establece que:

- “La cláusula reivindicatoria 15 reitera materia comprendida en las cláusulas anteriores 1, 4 y 8, hecho que se evidencia cuando se describen las modalidades preferidas para los compuestos de fórmula I en los literales A y B. Cabe recordar al solicitante que las reivindicaciones además de definir la invención, delimitan el alcance de la protección, por ello es fundamental que sean claras y concisas a fin de que determinen sin ambigüedad o reiteración hasta dónde llega el alcance de la invención.”
- “En el caso de la cláusula 19 que reivindica el proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, se observa que en la presentación y descripción de los pasos designados con los literales a) y b) no se designa cuál es la fórmula del compuesto que se va a preparar, y teniendo en cuenta que se mencionan hasta dieciocho fórmulas, es necesario que se indique o se haga referencia a la fórmula estructural que se obtiene a través de la reacción química descrita.

A manera de ejemplo se citan textualmente los casos en los cuales la presentación de la cláusula resulta ambigua y genera confusión:

- "a) para la preparación de un compuesto en donde R1 es hidroxilo, cualquiera de:"
"b) para la preparación de un compuesto en donde R1 es hidrógeno, reducir un compuesto correspondiente de la fórmula I".

• En el literal c) de la cláusula reivindicatoria 19 debe indicarse a qué hace referencia la expresión "para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R1 es alcoxilo, cualquiera de:" ya que resulta ambiguo al momento de entender los pasos de reacción necesarios para obtener los compuestos de fórmula I.

Sobre este particular, me permito manifestar que de hecho la nueva reivindicación 9 (antigua reivindicación 15) cubre los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1. En especial, el literal (A) cubre los compuestos de los ejemplos 1 a 10 del capítulo descriptivo de la presente invención. El literal (B) cubre el compuesto del ejemplo 11, que debido a un error involuntario los radicales R⁵ y R⁶ en la antigua cláusula 15 se habían definido como hidrógeno, hecho que se corrigió en el nuevo capítulo reivindicatorio para que cada uno de ellos sea el radical CH₃-CH₂, de acuerdo con el sustento de la tabla anterior. Además, en el literal (c) se realiza una lista de todos los compuestos de los ejemplos restantes según la memoria descriptiva de la presente solicitud. ?

Además, se ha corregido un error adicional en el nombre del compuesto final del ejemplo 19, que de manera incorrecta indica que el grupo indanilo es sustituido por etilo en las posiciones 4 y 7. El grupo indanilo está de hecho sustituido por etilo en las posiciones 5 y 6. Este error y su corrección son evidentes por sí mismos dado que este compuesto es preparado por la desprotección del compuesto del ejemplo 19 (a), el cual está sustituido por etilo en las posiciones 5 y 6. Esto se corrigió en el nuevo capítulo reivindicatorio y en la línea 1 de la página 73 del capítulo descriptivo.

Como se indicó en la tabla de sustentos para cada reivindicación, la antigua cláusula 19 corresponde a la nueva reivindicación 14 del capítulo reivindicatorio presentado con este memorial. En este sentido, se modificó la antigua reivindicación 19 a fin de que se entienda cuáles son los sustituyentes determinados sobre la fórmula I de la reivindicación 1 y cómo se puede llegar a dicho compuesto mediante el último paso de síntesis.

De esta manera, una persona versada en la materia que lea el capítulo reivindicatorio y en especial la nueva reivindicación 14 (antigua reivindicación 19, modificada), entenderá que para preparar un compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1, en donde R¹ es hidroxilo y los sustituyentes Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n son como se definen en la cláusula 1, podrá realizarlo mediante cualquiera de los dos procedimientos expuestos ahí, es decir, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XVI cuya fórmula estructural se establece en la reivindicación 14, con un compuesto de la fórmula XVII también establecida en dicha cláusula (literal (i)); o bien, mediante la reducción de un compuesto de la fórmula XVIII, cuyos sustituyentes se indican claramente debajo de su fórmula estructural (literal (ii)).

En consecuencia, a la luz de las modificaciones realizadas a la antigua reivindicación 19 (nueva reivindicación 14) resulta bastante claro para una

persona medianamente versada, la manera cómo se puede llegar químicamente a estos compuestos.

Aún más, el proceso establecido para la preparación de estos compuestos está definido así por el último paso químico significativo en la preparación de los compuestos. El último paso varía para ciertos compuestos así como se establece en las variantes del proceso (a), (b) y (c).

Como se ya se explicó, la variante (a) cubre dos métodos alternativos para la preparación de compuestos de la fórmula I en los cuales el sustituyente R¹ es un grupo hidroxilo y los sustituyentes Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y n toman las definiciones establecidas en la reivindicación 1. La variante (b) cubre la preparación de compuestos de la fórmula I en donde el sustituyente R¹ es un átomo de hidrógeno y los sustituyentes Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n toman las definiciones establecidas en la reivindicación 1. La variante (c) cubre dos métodos alternativos para la preparación del compuesto de la fórmula I en donde R¹ es un alcóxido de 1 a 10 átomos de carbono y los sustituyentes Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n toman las definiciones establecidas en la reivindicación 1.

En este sentido, me permito manifestar que no se trata de cubrir en la reivindicación todos los pasos del proceso que son requeridos para preparar los compuestos de la invención y por lo tanto, únicamente es necesario definir los compuestos de la fórmula I, con referencia a la reivindicación 1, los cuales son los designados con los números romanos XVI, XVII y XVIII.

3. Novedad y Nivel Inventivo.

3.1 Novedad.

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario sensu, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en "el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial" como define el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total en un documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre los capítulos reivindicatorios en discusión.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "hay que advertir que toda creación es, en cierta

237
242

forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria" (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es nuestro).

Hasta aquí se puede concluir que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce el examinador para desvirtuar la novedad fuesen ciertas sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede.

El examinador cita el documento D1 (**WO 93/18007**), el cual revela derivados de **carbostiriletanolaminotetralina** que son hechos para actuar de manera selectiva sobre el β_2 -adrenorreceptor. El examinador puede ver que los compuestos tienen un anillo de **ciclohexano, es decir un anillo que contiene seis átomos de carbono**, fusionado al anillo bencénico. Por el contrario, los compuestos reivindicados en la presente solicitud, poseen un anillo de **ciclopentano (cinco átomos de carbono)** o un anillo de **cicloheptano (siete átomos de carbono)** en la posición correspondiente.

Dirijo la atención del examinador a la fórmula I de la presente solicitud, la cual posee **dos subíndices n y cuando n es 1, hay cinco átomos de carbono en el anillo cicloalifático** y cuando n toma el valor de 2, habrán **dos átomos de carbono** tanto arriba como abajo en la fórmula estructural, lo cual sumará **siete átomos de carbono en el anillo cicloalifático**. Por consiguiente, las reivindicaciones de la presente solicitud **son novedosas** sobre las enseñanzas del documento D1, toda vez que es **muy diferente un anillo de ciclopentano o de cicloheptano a uno de ciclohexano** como se estableció anteriormente y por lo tanto la apreciación del examinador respecto a la novedad es equivocada en este sentido.

3.2 Nivel inventivo

El examinador establece que "**A .La publicación D2 revela derivados 3,4-di sustituidos de fenil-etoxil-amino-tetralincarboxamida de fórmula estructural análoga a la reivindicada en la solicitud**" y continúa diciendo que: "En particular, la publicación...[...] y por comparación estructural directa con los compuestos revelados por los documentos...[...] estructuralmente presentan el mismo núcleo de tetralina-anillos fusionados de **seis miembros**..." (El resaltado es mío).

El examinador debe reconsiderar el nivel inventivo en el contexto del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual ahora está dirigido a proteger los compuestos que más fielmente han sido ejemplificados en la presente invención y que poseen bien

-6-243
238

sea un núcleo de anillo fusionado pentacíclico o heptacíclico y no hexacíclico como erróneamente se contempla en el concepto técnico.

En efecto, los documentos D1 (WO 93/18007), D2 (EP 882704), D3 (WO 99/09001) y D4 (EP 894787) revelan compuestos que tienen un anillo de ciclohexano fusionado al anillo bencénico. Por el contrario, los compuestos reivindicados poseen una estructura central de indano o de benzocicloheptanilo y en consecuencia son estructuralmente distintos a los compuestos revelados en los documentos D1 a D4. De hecho, no existe nada en estas referencias que condujera de manera evidente a una persona versada en la materia, antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, a preparar los compuestos reivindicados o a predecir que éstos tendrían un rápido establecimiento de acción y una acción estimulante prolongada sobre el β_2 -adrenorreceptor.

Se dirige la atención del examinador a la página 24, línea 14 hasta la página 25 línea 8, donde claramente se expone que la duración de acción para los compuestos de la presente solicitud, está en el orden de una (1) hasta más de (12) doce horas, teniendo los compuestos de los ejemplos valores de k_i (β_2) del orden de 0.1 a 1,000 nanomolar y selectividades de enlace para el β_2 -adrenorreceptor en relación con el β_1 -adrenorreceptor de 1.5 a 500. Además, los compuestos como los de los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 27 y 29, mostraron potencia de enlace de β_2 y β_1 , medidas mediante determinación de cAMP en células que expresan β_2 -y β_1 -adrenorreceptores representados por los valores de EC_{50} (β_2/β_1) en nanomolar de 0.92/9.52, 0.23/1.25, 6.07/14.5, 0.79/6.10, 0.3/3.60, 0.57/8.46 y 0.012/0.5 respectivamente. Datos que una persona versada en la materia no hubiera podido predecir o esperar para los compuestos de la presente a partir de enseñanzas como los documentos D1 a D4 que están dirigidas a estructuras químicas distintas, toda vez que en dichas referencias se hace mención a compuestos con anillos de seis átomos de carbono, y una persona versada en la materia no hubiera encontrado motivación alguna para modificar tal estructura, toda vez que es bien sabido que cualquier cambio en la estructura puede acarrear modificaciones a las actividades biológicas de las sustancias de interés.

En conclusión, a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados en este memorial, quedan cabalmente contestadas y superadas las objeciones de claridad de solicitud, novedad y nivel inventivo y demostrado la existencia de estos requisitos en la presente invención sobre los documentos D1 a D4 citados por ese despacho, motivo por el cual solicito a ese despacho proceder a conceder el privilegio de patente.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaqué

T.P. 68228

Cód. 5376

244 7
234/239

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039577 00000005 Folios: 19
Fecha (AMD): 2005-08-30 14:20:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 48,902
FECHA : JUNIO 30 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35418865	30/06/2005	4,210,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

245⁴
240

(b) El clorhidrato de (S)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir del producto del Ejemplo 19(a), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol, 10:1, $R_f = 0.05$).

Ejemplo 20

(a) La 8-benciloxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir de (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarbostiril (203 miligramos) y el Intermediario 17 (110 miligramos), mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(a). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol 10:1 $R_f = 0.30$).

(b) El clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona se prepara a partir del producto del Ejemplo 20(a) mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1(b). Cromatografía de capa delgada (sílice, diclorometano/metanol, 10:1, $R_f = 0.05$).

Ejemplo 21

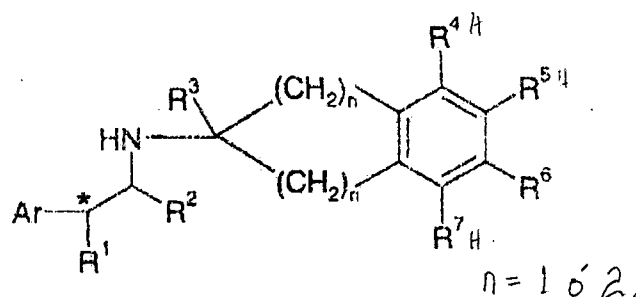
a) (R)-8-benciloxi-5-[(S)-2-[bencil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

una solución de (R)-8-benciloxi-5-oxiranilcarbostiril

REIVINDICACIONES

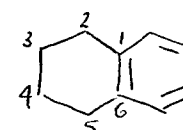
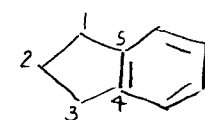
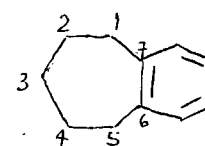
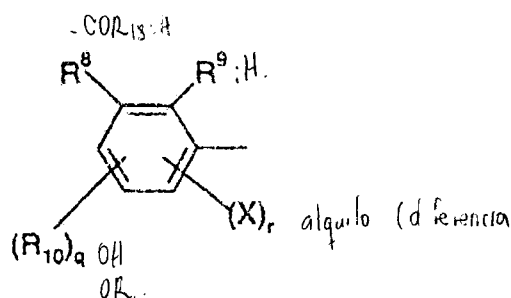
246
241

- 1.) Un compuesto de la fórmula I



en forma libre o de sal o de solvato, donde

Ar es un grupo de la fórmula II



R^1 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxilos o alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más heteroátomos, alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, tri-alquilsililo de 1 a 10 átomos de carbono, carboxilo, alcocarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, ó -

-CONR¹¹R¹², en donde R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

ó R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶ ó R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un anillo O-heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno;

R⁸ es -NHR¹³ donde R¹³ es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más heteroátomos, ó -COR¹⁴ donde R¹⁴ es hidrógeno, ó R¹³ es -SO₂R¹⁷ donde R¹⁷ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más heteroátomos, y R⁹ es hidrógeno,

ó R⁸ es -NHR¹⁸ donde -NHR¹⁸ y R⁹, juntos con los átomos de carbono con que están unidos, denotan un N-heterocíclico de 6 miembros;

R¹⁰ es -OR¹⁹ donde R¹⁹ es hidrógeno;

X es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

n es 1 ó 2;

q y r son cada uno 0 o 1, la suma de q + r es 1 ó 2; y

el átomo de carbono marcado con un asterisco* tiene la configuración R ó S, o una mezcla de los mismos, cuando R¹ es hidroxilo o alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R⁸ es -NHR¹⁸ y R⁹ juntos denotan un grupo de la fórmula -NH-CO-R²³- donde R²³ es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos,

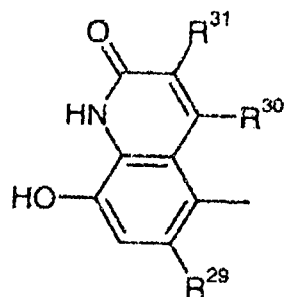
q es 1 y r es 0 ó 1.

247
242

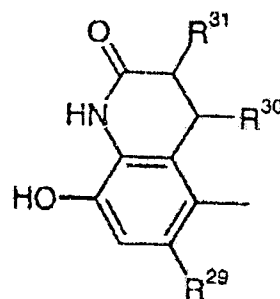
248
243

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R^1 es hidrógeno o hidroxilo;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno ó alquilo de 1 a 10 átomos de carbono; y
 R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono,
 ó R^4 y R^5 , R^5 y R^6 ó R^6 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos denotan un anillo carbocíclico de 6 miembros o un anillo O-heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar es un grupo de la fórmula III ó IIIa



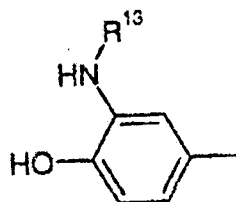
III



IIIa

en el que R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en que Ar es un grupo de la fórmula XV



XV

249-
244

en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-COR^{14}$ en donde R^{14} es hidrógeno, ó $-SO_2R^{17}$ donde R^{17} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono y R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono ó alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_s$ ú $-O(CH_2)_tO-$ donde s es 4 y t es 2.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en que Ar es un grupo de la fórmula III ó IIIa como se especificó en la reivindicación 3 o un grupo de la fórmula XV como se especificó en la reivindicación 5,

R^1 es hidroxilo,

R^2 y R^3 son hidrógeno, y

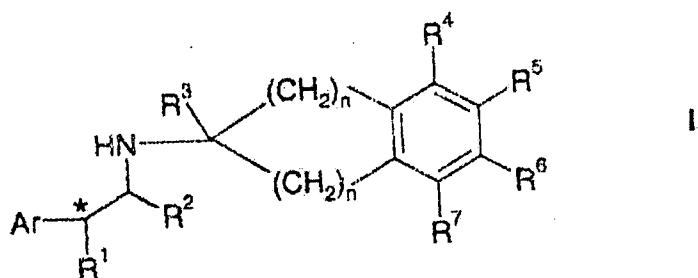
R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono y R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono ó alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

ó R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_4-$ ú $-O(CH_2)_2O-$.

250
245

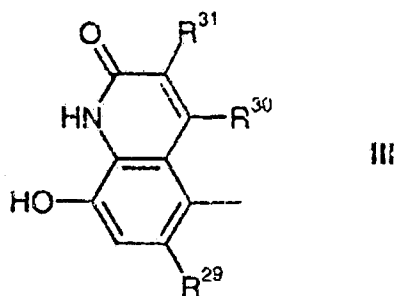
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que R^1 es hidroxilo y el átomo de carbono en la fórmula I marcado con un asterisco* tiene la configuración R.

9. Un compuesto de la fórmula I



en forma libre o de sal o de solvato,

(A) en donde Ar es un grupo de la fórmula III



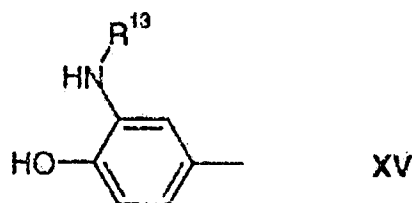
en el que R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno H, R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H y

- (i) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno CH_3O- y R^5 y R^6 son cada uno H; ó
- (ii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3CH_2- ; ó
- (iii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3- ; ó
- (iv) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno CH_3CH_2- y R^5 y R^6 son cada uno H; ó

251 + 9
246

- (v) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_4-$; ó
- (vi) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 juntos denotan $-O(CH_2)_2O-$; ó
- (vii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno $CH_3(CH_2)_3-$; ó
- (viii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno $CH_3(CH_2)_2-$; ó
- (ix) n es 2, y R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno H; ó
- (x) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3OCH_2- ; ó

(B) en donde Ar es un grupo de la fórmula XV



en que R^{13} es H, R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H, R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3-CH_2- y n es 1; ó

(C) el cual es un compuesto seleccionado de

8-hidroxi-[1-hidroxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona,

252 LS
247

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-

quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-

quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-

quinolin-2-ona,

N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-

formamida,

5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-

quinolin-2-ona,

Clorhidrato de (S)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-

1H-quinolin-2-ona,

Clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-

benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

Malato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-

quinolin-2-ona,

Clorhidrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-

hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

N-{5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-

formamida,

Clorhidrato de 4-{(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-

dimetilamino-fenol,

Clorhidrato de 4-{(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-

metilamino-fenol,

Clorhidrato de N-{5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metansulfonamida,

(R)-8-hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metansulfonamida,

{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]fenil}-amida de ácido etansulfónico,

{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]fenil}-amida de ácido propan-1-sulfónico,

N-{5-[2-(2-etil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metansulfonamida, ó

N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}metansuldonamida.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un esteroide, un agonista del receptor de dopamina o un agente anticolinérgico o antimuscarínico.

2-54 17
249

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

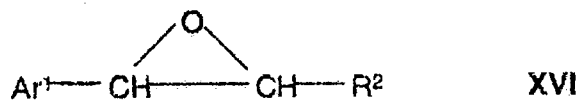
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, útil para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición que se previene o se alivia mediante la activación del β 2-adrenorreceptor.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 útil para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

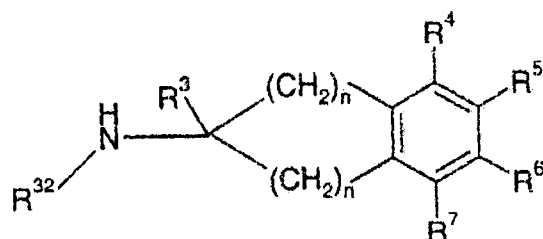
14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se definió en la reivindicación 1 en forma libre o de sal o de solvato que comprende:

(a) para la preparación de un compuesto donde R^1 es hidroxilo y Ar, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron en la reivindicación 1,

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVI



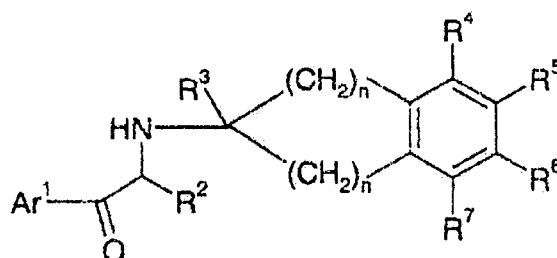
donde Ar^1 es Ar como se definió en la reivindicación 1 o una forma protegida del mismo y R^2 es como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula XVII



XVII

donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron en la reivindicación 1 y R^{32} es hidrógeno o un grupo protector de amina, o

(ii) reducir un compuesto de la fórmula XVIII



XVIII

donde Ar^1 es Ar como se definió en la reivindicación 1 o una forma protegida del mismo, y R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n son como se definieron en la reivindicación 1, para convertir el grupo ceto indicado en $-CH(OH)-$; ó

(b) para la preparación de un compuesto donde R^1 es hidrógeno y Ar , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron en la reivindicación 1, reducir un compuesto correspondiente de la fórmula I donde R^1 es hidroxilo; ó

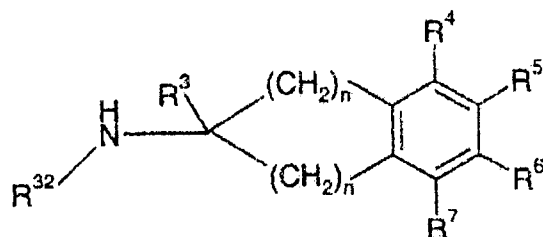
(c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I donde R^1 es alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono y Ar , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n son como se definieron en la reivindicación 1,

(i) O-alquilar un compuesto correspondiente de la fórmula I donde R^1 es hidroxilo y Ar, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron en la reivindicación 1, ó

(ii) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene una fracción saliente en lugar de R^1 , con un alcohol de la fórmula R^1H donde R^1 es alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono;

y opcionalmente, convertir un compuesto resultante de la fórmula I en forma protegida, en un compuesto correspondiente en forma no protegida;
y recuperar el compuesto resultante de fórmula I en forma libre o de sal o de solvato.

15. Un compuesto de la fórmula XVII



XVII

donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron en la reivindicación 1, donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tales que el anillo de benceno con el que están unidos está simétricamente sustituido, y R^{32} es hidrógeno o un grupo protector de amina, con la excepción de compuestos donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^{32} son cada uno hidrógeno, donde R^4 y R^7 son metilo o metoxilo cuando R^5 , R^6 y R^{32} son cada uno hidrógeno, y donde R^4 , R^7 y R^{32} son hidrógeno cuando R^5 y R^6 son cada uno hidroxilo, flúor o cloro.

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



2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Jimena Escobar Uribe
Apoderado
NOVARTIS AG

Oficio N° 9441

REFERENCIA	Radicación	00 39577
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	012

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 39577, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

Para el presente estudio técnico se analizaron:

- El resumen del folio 104 y el capítulo descriptivo de la solicitud que se encuentra en los folios 4 a 34.
- Los ejemplos ilustrativos de la invención de los folios 34 a 89.
- El pliego reivindicatorio conformado por 19 cláusulas y que se encuentran en los folios 90 a 103.
- El primer examen jurídico y técnico No. 1122 realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 112 y 113.
- La respuesta al requerimiento jurídico y técnico allegada a esta Dependencia mediante memorial de fecha 24/08/2000 y que corresponde al folio 115.
- La copia certificada del documento mediante el cual se reivindica prioridad de Gran Bretaña No. 9913083.3 de 04/06/1999, junto con la traducción correspondiente, que se encuentra en los folios 121 a 208.
- El segundo examen de forma del folio 209 por medio del cual se acepta la prioridad allegada a ésta dependencia en el memorial de fecha 25/07/2000.
- Las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo y reivindicatorio de la invención correspondiente a los folios 72, 73 y 74 de la memoria descriptiva y al folio 99 que pertenece al pliego reivindicatorio de la invención y que contiene el punto C de la cláusula 15. Las modificaciones en mención se encuentran en los folios 211 a 219 del presente documento.
- El examen de fondo realizado a la solicitud en virtud del artículo 45 de la Decisión 486 No. 757, que se encuentra en los folios 220 a 237.
- El memorial de fecha 30/08/2005, allegado a esta Dependencia en respuesta

al requerimiento técnico No. 757 formulado en virtud del artículo 45 y que se encuentra en los folios 238 a 256.

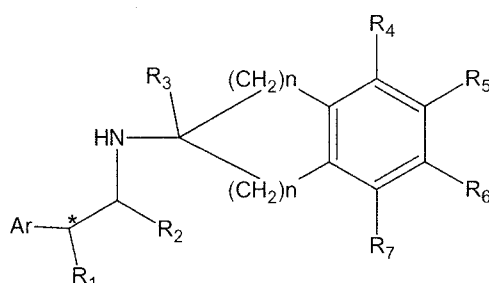
- El nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 246 a 256, que cuenta con 15 cláusulas y modifica el presentado con anterioridad.

2. OBJETO DE LA INVENCION

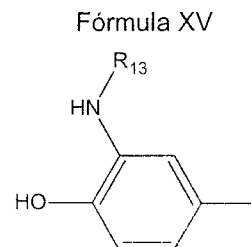
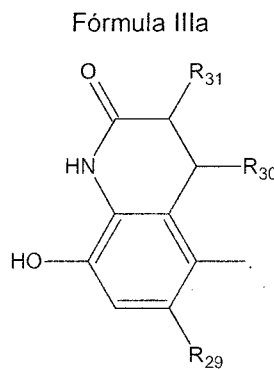
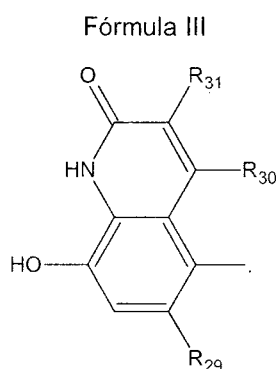
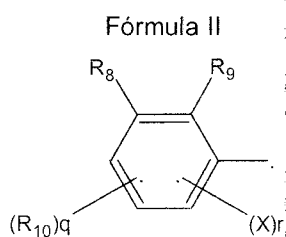
La invención hace mención a: **"Compuestos N-(benzocicloalquilo) derivados de amino aralifáticos"**.

- Reivindicaciones 1 a 8, 10, 11 y 15:

Se reivindican compuestos de fórmula (I):

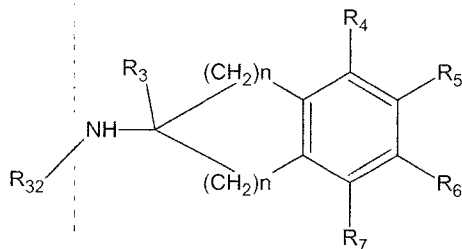


En forma libre o de sal en donde el sustituyente Ar se selecciona entre los grupos señalados a continuación:



Además se reivindican las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto acorde con las reivindicaciones anteriores, solo o en combinación con un compuesto esteroide, un agonista del receptor de dopamina o un agente anticolinérgico o antimuscarínico.

En particular se reivindica un compuesto de fórmula XVII



Donde R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n son como se definieron en la reivindicación 1, donde R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son tales que el anillo de benceno con el que están unidos está simétricamente sustituido y R_{32} es hidrógeno o un grupo protector de amina, con la excepción de compuestos donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_{32} son cada uno hidrógeno, donde R_4 y R_7 son metilo o metoxilo cuando R_5 , R_6 y R_{32} son cada uno hidrógeno y, donde R_4 , R_7 y R_{32} son hidrógeno cuando R_5 y R_6 son cada uno hidroxilo, flúor o cloro.

• **Reivindicación 9:**

Se reivindica un compuesto de fórmula (I) en forma libre o de sal o de solvato, en donde Ar es un grupo de fórmula III o de fórmula XV y que se selecciona entre:

8-hidroxi-[1-hidroxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona
5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona
5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona
5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona
8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-formamida

Entre otros...

• **Reivindicaciones 12 y 13:**

Se reivindican los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 que se caracterizan porque son útiles para preparar un medicamento para el tratamiento de una condición asociada al adrenoreceptor β_2 , como la enfermedad obstructiva o inflamatoria de vías respiratorias.

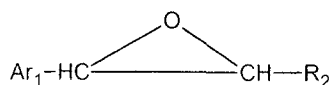
• **Reivindicación 14:**

Se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o de solvato que consiste en:

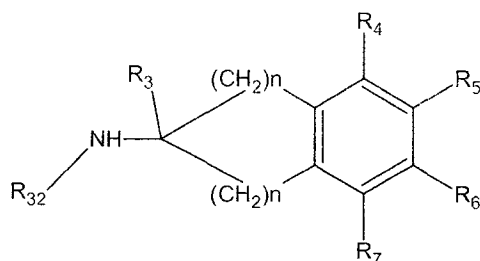
A) Para la preparación de un compuesto donde R_1 es hidroxilo y Ar, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n son como se definieron en la cláusula 1.

- i. Hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVI con un compuesto de fórmula XVII.

Fórmula XVI



Fórmula XVII



o

- ii. Reducir un compuesto de fórmula XVIII.

B) Para la preparación de un compuesto donde R_1 es hidrógeno y Ar, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n son como se definieron en la reivindicación 1, se procede a reducir un compuesto de fórmula I donde R_1 es hidroxilo.

C) Para la preparación de un compuesto de fórmula I donde R_1 es alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono y Ar, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n son como se definieron en la reivindicación 1, se procede a:

- i. O-alquilar un compuesto de fórmula I donde R_1 es hidroxilo y Ar, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n son como se definieron en la reivindicación 1,
- o
- ii. Hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene una fracción saliente en lugar de R_1 , con un alcohol de la fórmula R_1H donde R_1 es alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono.

Y opcionalmente, convertir un compuesto resultante de la fórmula I en forma protegida, en un compuesto correspondiente en forma no protegida, y recuperar el compuesto resultante de fórmula I en forma libre o de sal o de solvato.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección **A 61 K³¹/181 // ³¹/47** de la **Clasificación internacional de patentes**.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

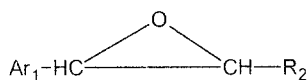
Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

Teniendo en cuenta que un proceso es una secuencia lógica de etapas mediante las cuales se obtiene un producto particular y bajo condiciones de reacción específicas, esta Dependencia se permite señalar que existen inconsistencias en cuanto a la presentación de la cláusula 14, la cual enseña tres rutas sintéticas para obtener compuestos relacionados con la fórmula estructural I sin que se especifiquen tanto los reactivos como las condiciones fisicoquímicas para obtenerlos. A manera de ejemplo se citan las reacciones definidas en cada uno de los literales A, B y C y las derivaciones para los casos A y C.

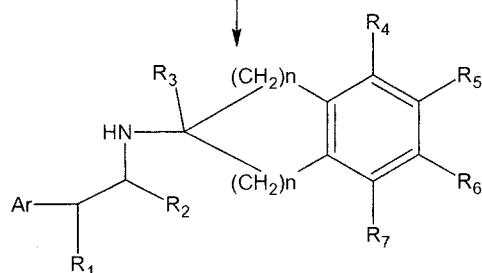
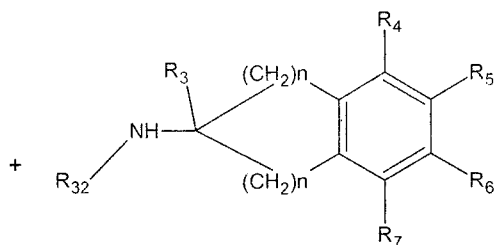
Caso A

Derivación i.

Fórmula XVI

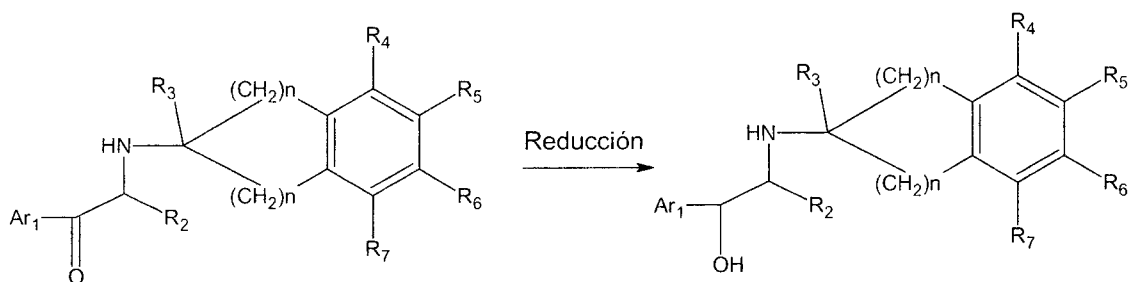


Fórmula XVII



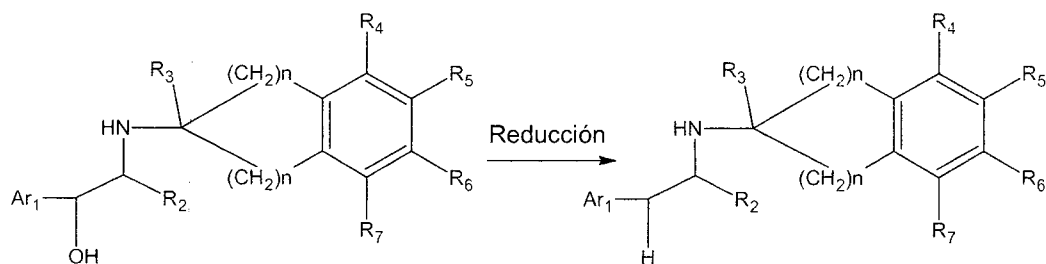
Teniendo en cuenta que se trata de un proceso basado en la reacción de escisión del anillo epóxido que ocurre mediando reacción química con un reactivo nucleofílico, esta Dependencia considera una falta evidente de claridad al momento de definir las características de la misma en cuanto a las condiciones físicas y químicas que facilitan la reacción.

Derivación ii.



En la presente derivación se presenta un caso similar al citado anteriormente, en el cual no se detallan y especifican las condiciones necesarias para que se lleve a cabo la reducción del grupo carbonilo al grupo hidroxilo.

Caso B



En este caso se observa que la reacción procede vía transformación de un compuesto específico 1, en otro de su misma naturaleza, teniendo en cuenta que los

significados químicos de los grupos o radicales sustituyentes R_1 , Ar, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 es hidrógeno y no corresponden a los definidos en la cláusula 1.

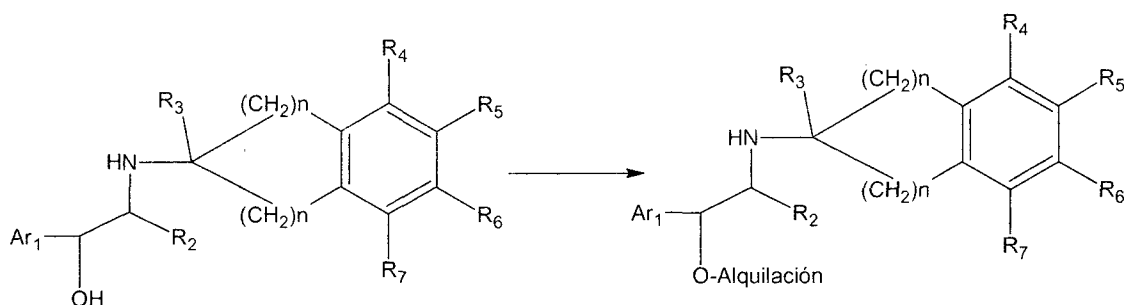
Dicha salvedad genera ambigüedad al momento de interpretar la cláusula, por cuanto dentro de las posibilidades sustitución de los radicales citados, comprende el sustituyente hidrógeno alrededor de un sinnúmero de opciones. Ahora bien, si se trata de un proceso que permite la obtención de los compuestos definidos en la cláusula 1, vale preguntarse por qué en el literal b) se aclara que las moléculas obtenidas no son como los definidos por la cláusula 1. A fin de ilustrar la falta de claridad de la reivindicación a continuación se cita el encabezado y el literal b):

"Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se definió en la reivindicación 1 en forma libre o de sal o de solvato que comprende:

b) para la preparación de un compuesto donde R_1 es hidrógeno y Ar, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y no son como se definieron en la reivindicación 1..."

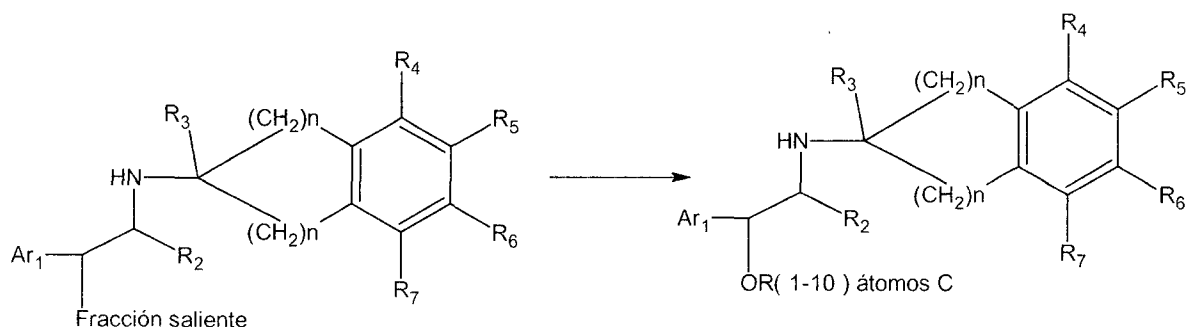
Caso C

Derivación i.



El proceso de O-alquilación también se lleva a cabo mediante condiciones específicas que no fueron especificadas en el desarrollo de la cláusula reivindicatoria.

Derivación ii.



En este caso particular que hace mención o referencia a una fracción saliente, sin que se especifique las características de este grupo (valga decir nucleófilo, electrófilo) o las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo la reacción (en medio ácido o básico, mediante catalizador, por efecto de la temperatura o la presión o bajo condiciones de atmósfera inerte), es claro que existe evidente falta de claridad respecto de la ruta sintética reivindicada.

Ahora bien, si se especifica que el grupo presente en la molécula obtenida corresponde a una función alcoxilo de cadena lateral de 1 a 10 átomos de carbono, deben señalarse los compuestos que actúan como reactivos, el medio de reacción y las condiciones que median la obtención de compuestos que responden a la fórmula reivindicada.

4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud 04/06/1999 y que se encuentran relacionados con la materia técnica:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9318007	"Novel carbostyryl derivative"	16/09/1993
D2	EP0882704	"3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivatives"	09/12/1998
D3	WO9909001	"Phenylethanolaminotetralin derivative and bronchodilators"	25/02/1999
D4	EP0894787	"3,4-disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxylate derivatives"	03/02/1999

5. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

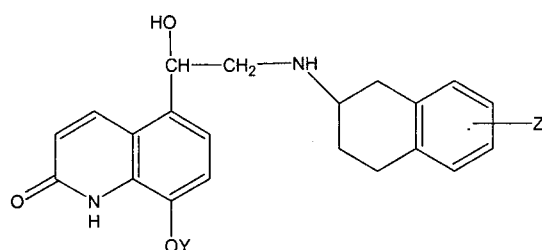
5.1 Evaluación de NOVEDAD:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica

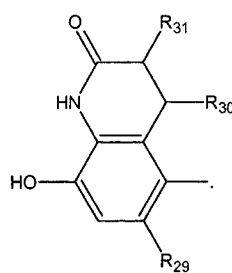
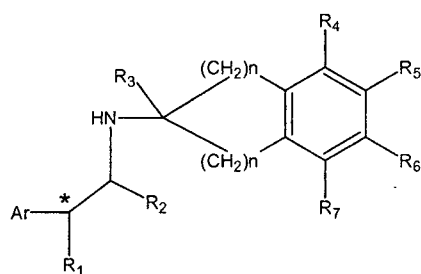
comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Como se mencionó en la etapa de estudio inmediatamente anterior, el documento **D1** revela compuestos derivados de Carbo-estirilo que presentan un núcleo estructural homólogo al reivindicado por la solicitud en estudio. A continuación se señala el núcleo presentado por la anterioridad WO9318007 y la comparación directa formulada sobre la fórmula I reivindicada por la solicitud en estudio:



La estructura que presenta la publicación es similar a la reivindicada en las cláusulas 1 y 4 en donde se especifica que para la fórmula reivindicada I, que a continuación se señala:



el grupo Ar puede ser un radical de fórmula IIIa:
estructura de fórmula I:

en donde, para la

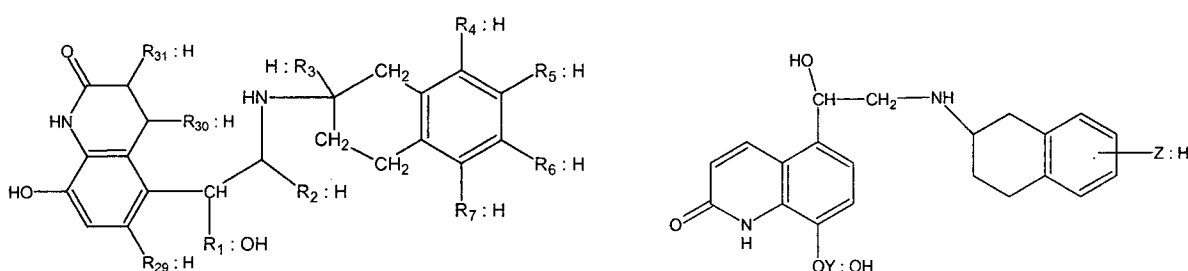
- R_1 puede ser -OH como en el caso de la publicación **D1**.
- R_2 puede ser -H para formar el grupo -CH₂ - como en el caso de la publicación **D1**.
- R_3 puede ser -H como en el caso de la publicación **D1**.
- Los grupos -(CH₂)_n - pueden formar un anillo de 6 miembros y por tanto $n = 2$ para un caso y $n = 1$ para el otro grupo -(CH₂)_n -, como en el caso de la publicación **D1**, en donde el anillo saturado se encuentra fusionado con un anillo de 6 miembros aromático.

Con respecto a este punto cabe aclarar que el capítulo reivindicatorio especifica que n es 1 ó 2 y en ningún aparte determina que su combinación forma

exclusivamente anillos de 5 ó 7 miembros, por el contrario, tal como se presenta considera posible la formación de anillos de 6 miembros cuando n es 1 para un grupo metileno $-(CH_2)_1-$ y cuando n es 2 para el otro grupo metileno $-(CH_2)_2-$. Este hecho es claro para cualquier persona versada en la materia técnica y no genera ambigüedades de ninguna clase, por cuanto se encuentra determinado por el tenor y alcance del capítulo reivindicado.

- **R₄, R₅, R₆ y R₇** pueden ser cada uno y de forma independiente hidrógeno (-H) como en el caso de la publicación **D1**, en la cual **Z**, el único sustituyente que acompaña a los anillos no heterocíclicos fusionados, puede ser hidrógeno.

Realizando las sustituciones señaladas se obtiene una estructura homóloga a la fórmula reivindicada, que afecta la novedad de la solicitud, por cuanto ya se encontraba contemplada en el estado del arte.



5.2 Evaluación de NIVEL INVENTIVO:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

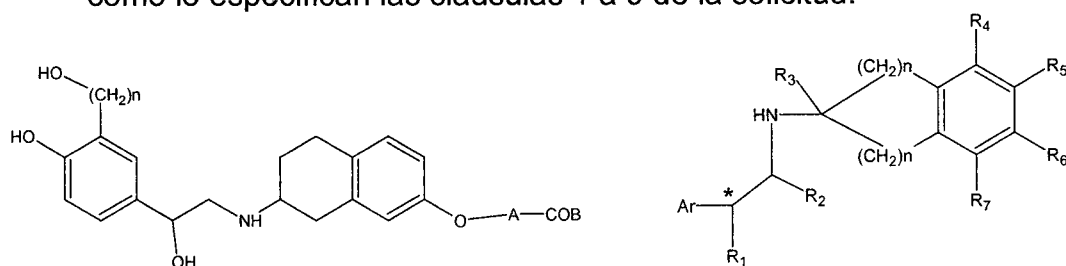
El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado, de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. Estudio Estructural

La invención hace referencia a compuestos que presentan actividad sobre el adrenoreceptor β_2 con efecto terapéutico sobre patologías obstructivas e inflamatorias de vías respiratorias. A continuación se presentan documentos comprendidos en el estado del arte, que contienen estructuras análogas a las reivindicadas por el documento en estudio.

- La publicación **D2** revela derivados 3,4-di sustituidos de fenil-etoxil-amino-tetralincarboxamida. La publicación señala compuestos agonistas de los adrenoreceptores Beta 2, considerados bioisómeros de aquellos que se reivindican en el documento en estudio ya que no solo actúan sobre el mismo receptor endógeno, produciendo un efecto ó actividad biológica similar, sino que estructuralmente presentan el mismo núcleo de tetralina - anillos fusionados de seis miembros comúnmente denominado tetrahidronaftaleno - unido a una amina alifática - cuya cadena carbonada es de dos miembros con sustituciones - y a una estructura aromática saturada de 6 miembros, tal

como lo especifican las cláusulas 1 a 9 de la solicitud.

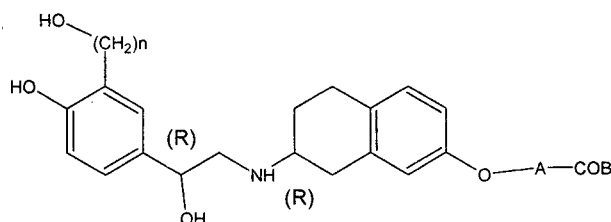


A manera de ejemplo se citan las siguientes analogías estructurales, relacionadas con los grupos o sustituciones presentes en las estructuras reivindicadas:

- Anillo de Tetralina: sustituciones R_4 , R_5 y R_7 : -Hidrógeno que también se encuentra contemplada dentro de las posibilidades de sustitución del anillo reivindicado – estructura de la derecha -.
- Anillo de Tretralina: sustitución R_6 : -O-A-COB donde A es alquileo y B es un grupo amino para el caso de la estructura de la anterioridad **D2**. En el caso de la solicitud se presentan grupos alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono ó -CONR₁₁R₁₂ en donde R₁₁R₁₂ son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.
- Anillo de Tretralina: sustitución R_3 : -Hidrógeno que también se encuentra contemplada dentro de las posibilidades de sustitución del anillo reivindicado – estructura de la derecha -.
- Amina alifática: sustitución R_2 : -Hidrógeno que también se encuentra contemplada dentro de las posibilidades de sustitución del anillo reivindicado – estructura de la derecha -.
- -OH en posición 2 de la amina alifática que se encuentra contemplada dentro de las posibles sustituciones de R_1 para la estructura reivindicada.
- Anillo de fenilo sustituido en posición 3 y 4 al sitio de enlace, radicales que corresponden a $-(CH_2)_n-OH$ y $-OH$ respectivamente y que para el caso de la solicitud en estudio corresponde a los radicales R_8 y $(R_{10})_q$ respectivamente, que a su vez pueden ser $-COR_{18}$ donde R_{18} es -hidrógeno para el caso de R_8 e -OH para el caso de $(R_{10})_q$. No obstante las analogías en mención existen diferencias derivadas de los sustituyentes R_9 , que puede ser hidrógeno como en el caso de la anterioridad y $(X)_r$ que es alquilo (sustituyente no contemplado dentro de las posibles sustituciones que presenta la fórmula estructural revelada por la anterioridad **D2**.

Una vez efectuado este examen comparativo, resulta evidente para una persona versada en la materia técnica la derivación del estado del arte de la materia reivindicada. Ahora, si bien es cierto no existe una similitud del cien por ciento entre las estructuras comparadas, el hecho de presentar la misma actividad terapéutica ya es un indicio de la existencia de un grupo farmacofórico que conserva el efecto farmacológico y lo hace extensivo a una amplia gama de compuestos, dentro de los que se encuentran aquellos presentados por la solicitud en estudio.

- B.** La publicación **D3** enseña derivados de fenil-etoxil-amino-tretalina que presentan un efecto broncodilatador potente, cuya estructura química se presenta a continuación y evidencia homología estructural con respecto a la estructura revelada por la anterioridad **D2**, considerada análoga de aquella que se reivindica en la solicitud en estudio.



C. La anterioridad **D4**, por su parte, revela derivados carboxílicos 3,4-di sustituidos de fenil-etoxil-amino-tetralina, estructuras por demás análogas a aquellas comprendidas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud, pero que difieren en la inclusión de un grupo carboxílico en el anillo aromático y fusionado de Tetralina. No obstante lo anterior, las moléculas conservan la actividad adrenérgica Beta-2 selectiva, hecho que permite intuir a esta Dependencia que existe un marcado bioisosterismo entre ellas y por tanto las diferencias en cuanto a la actividad biológica se refiere son mínimas.

En consecuencia, a nivel estructural y farmacológico, los compuestos presentan analogías estructurales obvias y derivadas del estado del arte, analogías que no demuestran un efecto sorprendente o inesperado cuando se incluyen dentro de la estructura base aquellos grupos diferenciadores con respecto a aquellos contemplados dentro de las anterioridades **D2**, **D3** y **D4**. Así las cosas es claro que cada una de las anterioridades citadas dentro del presente estudio, afecta por sí misma el nivel inventivo de la solicitud, allegada a esta Dependencia con motivo del examen de patentabilidad desarrollado en virtud del artículo 45 de la Decisión 486, por cuanto no se evidencia una actividad verdaderamente inventiva alrededor del diseño y desarrollo de estructuras de *N*-(benzocicloalquilo), derivadas de aminas aralifáticas, que presentan analogía estructural y terapéutica con los compuestos revelados por los documentos citados como anterioridades.

2. Estudio de los Procesos de Síntesis

Con relación a la cláusula 14 que comprende un proceso de síntesis para la obtención de los derivados *N*-(benzocicloalquilo) de aminas aralifáticas es claro que los literales b) y c) no comprende una secuencia lógica de reacciones químicas que permitan la obtención de los compuestos de fórmula I, a partir de sustancias denominadas reactivos, mediando condiciones particulares de reacción; por el contrario se trata de reacciones de transformación de compuestos contemplados por la fórmula I, que sufren reducciones, O-alkilaciones o desprotecciones, así las cosas resulta ambiguo para esta Dependencia que se consideren procesos de obtención cuando en realidad corresponden a reacciones de transformación de los mismos compuestos de fórmula I.

En cuanto a las reacciones señaladas en los tres literales, es necesario que se determinen las condiciones de reacción bajo las cuales proceden, dado que se trata de compuestos voluminosos, que cuentan con grupos reactivos a los cuales se deben proteger de reacciones indeseables o subsecuentes. Si no se procediera a realizar las modificaciones correspondientes, es claro que la generalidad de los conocimientos básicos en síntesis orgánica afectarían la altura inventiva de los procesos reivindicados, por cuanto se trataría de una simple aplicación o extensión de reacciones químicas ampliamente conocidas en el estado del arte, como es el caso de la escisión del anillo epóxido cuando entra en contacto con un nucleófilo, reacción que determina la obtención de compuestos de fórmula I y que se presenta en el literal a) del capítulo reivindicatorio estudiado.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

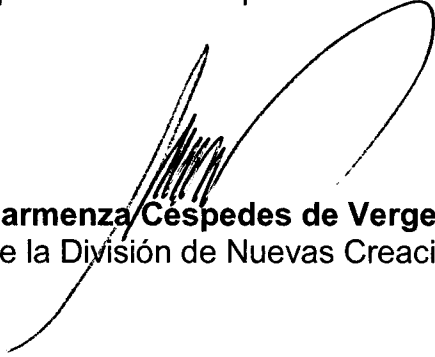
268

263

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9318007	1 a 13	Novedad
		1 a 13 y 15	Nivel Inventivo
D2	EP0882704	1 a 13 y 15	Nivel Inventivo
D3	WO9909001	1 a 13 y 15	Nivel Inventivo
D4	EP0894787	1 a 13 y 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 días contados a partir de la fecha de la 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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

19 Dic. 2015

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

CONCEPTO TÉCNICO Número 01540	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
----------------------------------	-------------------------------------

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia
Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

269 264

2341/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 00.039.577
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 9441 notificado por fijación en lista el 13 de octubre de 2005, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 01540, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, el cual reemplaza el originalmente presentado y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

(a) Se ha cancelado la reivindicación 14 del presente juego de reivindicaciones. Esta modificación tiene como objetivo brindar cabal cumplimiento a las objeciones de claridad de la solicitud expresadas por el examinador en su concepto técnico No. 01540.

(b) Se ha reenumerado al antigua reivindicación 15 como la nueva reivindicación 14.

(c) En el capítulo descriptivo en la página, línea 22 se ha modificado la expresión "*los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 27 y 29*" por la expresión correcta "*los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8 y 27*", esto debido a un error involuntario al momento de redactar el texto original. Esta modificación resulta obvia toda vez que al contar los valores de EC₅₀ en la misma página 24 línea 25 hasta la página 25 línea 2, aparecen sólo siete resultados correspondientes a los ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8 y 27.

Para este efecto, acompaño los recibos Nos. 06-1,086 y 05-92,051 de 2 de diciembre de 2005 y 5 de enero de 2006, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

270
265

2. Requisitos de Patentabilidad

2.1 Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario sensu, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en "el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial" como define el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total en un documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre los capítulos reivindicatorios en discusión.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "*hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*" (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es nuestro).

Hasta aquí se puede concluir que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce el examinador para desvirtuar la novedad fuesen ciertas sería forzoso que se

demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede como se demuestra a continuación.

271
266

En cuanto a la novedad, atentamente me permito manifestar que las reivindicaciones 1 a 4 carecerían de la misma si el documento D1 (WO93/18007), revelara específicamente uno o más de los compuestos que estuvieran dentro del alcance de dichas reivindicaciones. Sobre esta particular, reitero que la referencia D1 revela compuestos que poseen un anillo de ciclohexano fusionado al anillo bencénico, en tanto que los compuestos reclamados en la presente solicitud poseen un anillo de ciclopentano o un anillo de cicloheptano en la posición correspondiente, esto es, en la fórmula I cuando n es uno (1), existen por lo tanto cinco átomos de carbono en el anillo cicloalifático y cuando n es dos (2), existen siete átomos de carbono en el anillo cicloalifático.

En este sentido, respecto a la afirmación del examinador en cuanto a que "...el capítulo reivindicatorio especifica que n es 1 ó 2 y en ninguna parte determina que su combinación forma exclusivamente anillos de 5 ó 7 miembros, tal como se presenta considera posible la formación de anillos de 6 miembros cuando n es 1 para un grupo $-(CH_2)_1-$ y cuando n es 2 para el otro grupo metileno $-(CH_2)_2-$ ", es necesario aclarar que en la presente solicitud, no se está haciendo diferenciación alguna entre las dos variables n ubicadas en los grupos metileno del anillo cicloalifático en la fórmula I, por consiguiente una persona versada en la materia entenderá que cuando en esta invención se habla de que n es 1 ó 2, significa que la misma variable n para los dos grupos metileno será de manera excluyente uno (1) o dos (2) simultáneamente toda vez que no existe diferenciación alguna entre las dos variables n .

Cabe señalar que si fuera como lo establece el examinador para la variable n , muy seguramente se hubiera hecho la salvedad de distinguir entre las dos variables n a fin de realizar la combinación que sugiere el examinador, en consecuencia como n es la misma variable para ambos metilenos, tomará el mismo valor ya sea 1 ó 2, por lo cual resulta claro que no se puede obtener una estructura de anillo cicloalifático de seis miembros como lo quiere hacer ver el examinador.

En consecuencia, me permito manifestar de nuevo que los compuestos reclamados en la presente invención son novedosos sobre aquellos revelados en la referencia D1 y que no existe ninguna superposición entre los mismos.

2.2 Nivel inventivo

El problema técnico enfrentado por el inventor fue el de preparar agonistas del adrenorreceptor β_2 novedosos y de acción prolongada que son adecuados para tratar enfermedades respiratorias. El inventor resolvió dicho problema mediante la preparación de los compuestos reclamados en esta solicitud, los cuales poseen un rápido establecimiento de acción y una acción estimulante prolongada sobre el adrenorreceptor β_2 y por lo tanto son de especial interés para su participación en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

272
267

Teniendo lo anterior en mente, atentamente me permito manifestar que la referencia D2 (EP 882704) revela derivados de feniletanolaminotetralincarboxamida 3,4-disustituidos y su empleo como estimuladores selectivos del receptor adrenérgico β_2 a fin de tratar una variedad de condiciones que incluyen enfermedades asociadas con la bronquiotenosis y la obstrucción de las vías respiratorias.

Las estructuras químicas presentadas en tal referencia D2, todas poseen un anillo de ciclohexano fusionado con el anillo bencénico, el cual se encuentra sustituido por el grupo -O-A-COB. Por el contrario, todos los compuestos de la presente solicitud tienen un anillo de ciclopentano o un anillo de cicloheptano en la correspondiente posición debido a que n para los dos grupos metileno, como se explicó en el numeral anterior de novedad, recibe el mismo valor bien sea 1 o 2 para conformar el anillo de cicloalquilo fusionado con anillo bencénico, razón por la cual la persona versada en la materia no encontraría obvio antes de la presentación de esta solicitud, modificar dicho anillo de cicloalquilo a partir de la referencia D2, esto sólo se lograría, como bien lo hace el examinador a partir de las enseñanzas de la presente solicitud y aplicando las mismas sobre la técnica anterior.

En este sentido, la presente solicitud hace un aporte importante al campo de técnico de los agonistas del receptor adrenérgico β_2 , ya que a partir de las enseñanzas de la presente solicitud, se abre un nuevo camino para la investigación de estos agonistas, toda vez que la presente invención sugiere la modificación del cicloalquilo fusionado con el anillo bencénico a fin de proporcionar compuestos cuya estructura contendrá un ciclopentano o un cicloheptano mejorando el establecimiento de acción haciéndolo más rápido y mostrando una acción estimulante sobre el β -adrenorreceptor.

De otra parte, el anillo bencénico en la fórmula I de la presente solicitud no puede estar sustituido por un grupo O-A-COB tal como se define en D2. Adicionalmente, el grupo fenílico disustituido de los compuestos de la referencia D2 no se contempla dentro de la definición del sustituyente **Ar** en la presente solicitud, razón más por la cual una persona versada en la materia, a partir de las enseñanzas de este documento, no encontraría motivación alguna para dejar de lado tal grupo fenílico disustituido y llegar a los compuestos de la presente invención.

En consecuencia, no existe nada en el documento D2 que condujera a la persona medianamente versada en la materia antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud a preparar los compuestos reclamados o a predecir que tales compuestos pudieran tener un rápido establecimiento de acción y una acción estimulante prolongada sobre el adrenorreceptor β .

Así como se expuso anteriormente para la referencia D2, los compuestos revelados en el documento WO /09001 (D3) y EP 894787 (D4) todos ellos enseñan un anillo de ciclohexano fusionado con el anillo bencénico. En consecuencia, se esperaría que una persona versada en la materia enfrentada con el problema de suministrar agonistas activos del adrenorreceptor β_2 que tuviera

273-
268

conocimiento de las enseñanzas de la referencia D2 y las combinara con lo divulgado en los documentos D3 y D4 pero sin una capacidad inventiva llegaría a compuestos adicionales que tuvieran un anillo de ciclohexano fusionado con anillo bencénico en lugar de cualquiera de los compuestos reivindicados en la presente invención.

Es así que simplemente no existe nada en las enseñanzas de los documentos D3 y D4 que pudieran llevar a una persona versada en la materia a preparar los compuestos actualmente reivindicados antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, o a predecir que dichos compuestos tendrían un rápido establecimiento de acción y una acción estimulante prolongada sobre el adrenorreceptor β .

Respecto a los resultados experimentales obtenidos por la presente invención, como se expuso en mi memorial del 30 de agosto de 2005, dichos resultados demuestran que la duración de acción para los compuestos de la presente solicitud, se encuentra en el orden de una (1) hasta más de (12) doce horas, teniendo los compuestos de los ejemplos unos valores de K_i (β_2) del orden de 0.1 a 1,000 nanomolar y selectividades de enlace para el adrenorreceptor β_2 en relación con el adrenorreceptor β_1 de 1.5 a 500.

Además, compuestos como los de los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 27, mostraron potencia de enlace de β_2 y β_1 , medidas por determinación de cAMP en células que expresan adrenorreceptores β_2 y β_1 representados por los valores de EC_{50} (β_2/β_1) en nanomolar de **0.92/9.52, 0.23/1.25, 6.07/14.5, 0.79/6.10, 0.3/3.60, 0.57/8.46 y 0.012/0.5** respectivamente.

En consecuencia, el problema técnico a ser resuelto por la presente solicitud puede considerarse como el suministro de compuestos adicionales, que son agonistas del adrenorreceptor β_2 y que por lo tanto pueden ser interesantes en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

La solución propuesta al problema técnico anteriormente mencionado, especialmente los compuestos de la presente solicitud, no podrían haber sido sugeridos por el estado del arte, es decir que ninguno de los documentos D1 a D4 haría posible que la persona versada en la materia llegara de manera evidente a los compuestos de la presente solicitud que presentan un anillo de cicloalquilo bien sea de 5 o de 7 átomos de carbono. De hecho, estos documentos no sugieren de ninguna manera la modificación del anillo de ciclohexano allí revelado para obtener estructuras como la de los compuestos de la presente solicitud.

En consecuencia, la materia objeto del presente capítulo reivindicatorio cumple con los criterios de nivel inventivo, es decir, los compuestos responden solucionando un problema técnico como el mencionado antes, se apartan de lo enseñado comúnmente en el estado del arte y los resultados obtenidos con ellos en los estudios con adrenorreceptores β_2 no hubieran podido ser predichos por una persona versada en la materia a partir de las estructuras comúnmente enseñadas en el estado del arte en especial en los documentos D1 a D4. .

274
269

En cuanto a la argumentación del examinador respecto al nivel inventivo, se puede apreciar que es un análisis del tipo *hindsight*, es decir, que todas las sustituciones y reemplazos que el examinador realiza sobre las estructuras reveladas en las referencias D1 a D4, se encuentran basadas en lo ya revelado en la presente solicitud. Esto permite entrever que si por un momento el examinador tratara de colocarse justo en el momento antes de la fecha de prioridad de la esta invención, podría juzgar con mas objetividad, si resultara evidente o no la inclusión de un cicloalquilo de cinco o de siete átomos de carbono enlazado a un anillo bencénico.

Con base en todo lo anterior, queda claro que el presente invento cumple a cabalidad los requisitos legales de patentabilidad, en especial los de novedad y nivel inventivo, razón por la cual solicito conceder el privilegio de patente para esta solicitud.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

275
270

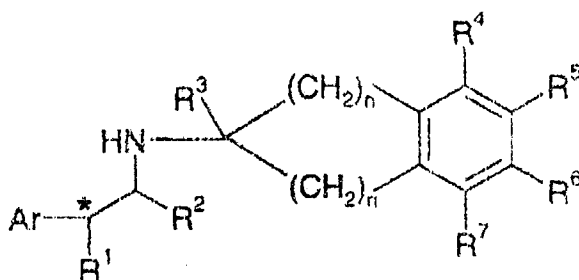
miento de acción, y la duración de acción de los agentes de la invención, se pueden probar utilizando el ensayo de cinta traqueal de conejillo de indias in vi tro de acuerdo con el procedimiento de R.A Coleman y A.T. Nials, *J. Pharmacol. Methods* (1989), 21(1), 71-86. La potencia de enlace y la selectividad para el $\beta 2$ -adrenorreceptor en relación con el $\beta 1$ -adrenorreceptor, se pueden medir mediante un ensayo de enlace de filtración clásico de acuerdo con el procedimiento de Current Protocols in Pharmacology (S.J. Enna(editor-en jefe) y colaboradores, John Wiley & Son, Inc, 1998), o mediante determinación de cAMP en las células que expresen $\beta 2$ - ó $\beta 1$ -adrenorreceptor, de acuerdo con el procedimiento de B. Janauary y colaboradores, *British J. Pharmacol* 123: 701-711 (1998).

Los agentes de la invención comúnmente tienen un rápido establecimiento de acción, y tienen una acción estimulante prolongada sobre el $\beta 2$ -adrenorreceptor, teniendo los compuestos de los ejemplos que se encuentran más adelante valores K_i ($\beta 2$) del orden de 0.1 a 1,000 nM, teniendo duraciones de acción del orden de 1 hasta más de 12 horas, y teniendo selectividades de enlace para el $\beta 2$ -adrenorreceptor en relación con el $\beta 1$ -adrenorreceptor de 1.5 a 500. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8 y 27, tienen potencias de enlace de $\beta 2$ y $\beta 1$, medidas mediante determinación de cAMP en las células que expresan $\beta 2$ - y $\beta 1$ -adrenorreceptores, representados por los valores de EC_{50} ($\beta 2/\beta 1$) (en nM) de 0.92/9.52,

REIVINDICACIONES

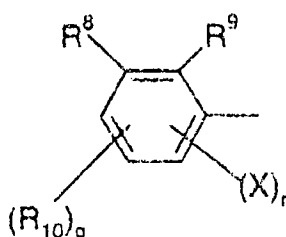
276
271

1. Un compuesto de la fórmula I



en forma libre o de sal o de solvato, donde

Ar es un grupo de la fórmula II



R^1 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, fenilo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por uno o más átomos de halógeno o uno o más grupos hidroxilos o alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más heteroátomos, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, tri-alquilsililo de 1 a 10 átomos de carbono, carboxilo, alcóxicarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono, ó -

277
272

$-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,

ó R^4 y R^5 , R^5 y R^6 ó R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono con los que están unidos, denotan un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un anillo O-heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno;

R^8 es $-\text{NHR}^{13}$ donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más heteroátomos, ó $-\text{COR}^{14}$ donde R^{14} es hidrógeno, ó R^{13} es $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ donde R^{17} es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono interrumpido por uno o más heteroátomos, y R^9 es hidrógeno,

ó R^8 es $-\text{NHR}^{18}$ donde $-\text{NHR}^{18}$ y R^9 , juntos con los átomos de carbono con que están unidos, denotan un N-heterocíclico de 6 miembros;

R^{10} es $-\text{OR}^{19}$ donde R^{19} es hidrógeno;

X es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;

n es 1 ó 2;

q y r son cada uno 0 o 1, la suma de q + r es 1 ó 2; y

el átomo de carbono marcado con un asterisco* tiene la configuración R ó S, o una mezcla de los mismos, cuando R^1 es hidroxilo o alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^8 es $-\text{NHR}^{18}$ y R^9 juntos denotan un grupo de la fórmula $-\text{NH-CO-R}^{23}$ - donde R^{23} es un grupo alquilenos, alquilenos o alquilenos,

q es 1 y r es 0 ó 1.

278
273

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^1 es hidrógeno o hidroxilo;

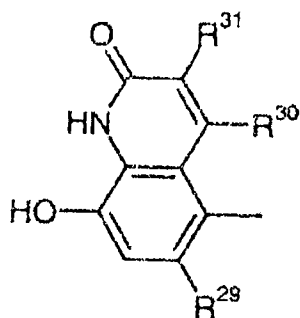
R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno ó alquilo de 1 a 10 átomos de carbono; y

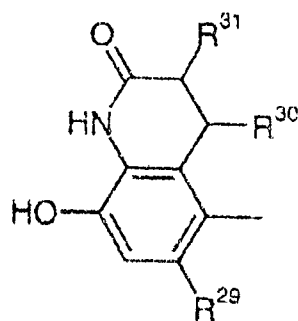
R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono,

ó R^4 y R^5 , R^5 y R^6 ó R^6 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos denotan un anillo carbocíclico de 6 miembros o un anillo O-heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar es un grupo de la fórmula III ó IIIa



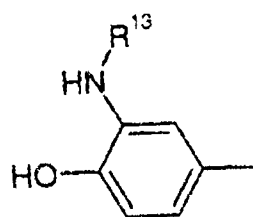
III



IIIa

en el que R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en que Ar es un grupo de la fórmula XV



XV

279
274

en donde R^{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-COR^{14}$ en donde R^{14} es hidrógeno, ó $-SO_2R^{17}$ donde R^{17} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono y R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_s$ ú $-O(CH_2)_tO-$ donde s es 4 y t es 2.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en que Ar es un grupo de la fórmula III ó IIIa como se especificó en la reivindicación 3 o un grupo de la fórmula XV como se especificó en la reivindicación 5,

R^1 es hidroxilo,

R^2 y R^3 son hidrógeno, y

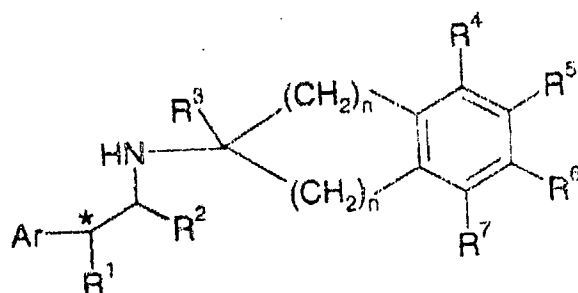
R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono y R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

ó R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_4-$ ú $-O(CH_2)_2O-$.

280
275

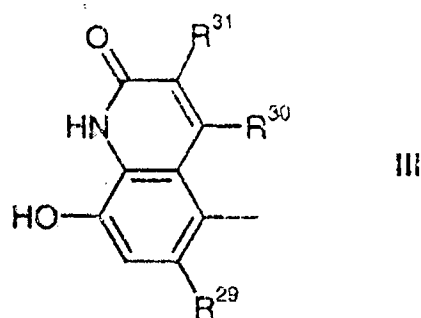
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que R^1 es hidroxilo y el átomo de carbono en la fórmula I marcado con un asterisco* tiene la configuración R.

9. Un compuesto de la fórmula I



en forma libre o de sal o de solvato,

(A) en donde Ar es un grupo de la fórmula III



en el que R^{29} , R^{30} y R^{31} son cada uno H, R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H y

- (i) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno CH_3O- y R^5 y R^6 son cada uno H; ó
- (ii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3CH_2- ; ó
- (iii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3- ; ó
- (iv) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno CH_3CH_2- y R^5 y R^6 son cada uno H; ó

(v) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 juntos denotan $-(CH_2)_4-$; ó

(vi) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 juntos denotan $-O(CH_2)_2O-$; ó

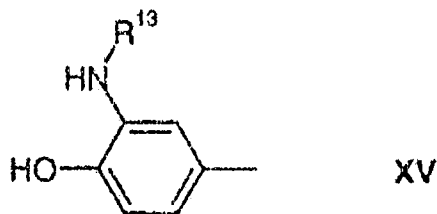
(vii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno $CH_3(CH_2)_3-$; ó

(viii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno $CH_3(CH_2)_2-$; ó

(ix) n es 2, y R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno H; ó

(x) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3OCH_2- ; ó

(B) en donde Ar es un grupo de la fórmula XV



en que R^{13} es H, R^1 es OH, R^2 y R^3 son cada uno H, R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno CH_3-CH_2- y n es 1; ó

(C) el cual es un compuesto seleccionado de

8-hidroxi-[1-hidroxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona,

282
277

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona,

N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-formamida,

5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

Clorhidrato de (S)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

Clorhidrato de 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-7-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

Malato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

Clorhidrato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

N-{5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-formamida,

Clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-dimetilamino-fenol,

Clorhidrato de 4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-metilamino-fenol,

Clorhidrato de N-{5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metansulfonamida,

283
278

(R)-8-hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,

5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

?
✓
?

N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-metansulfonamida,

{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]fenil}-amida de ácido etansulfónico,

{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-ilamino)-etil]fenil}-amida de ácido propan-1-sulfónico,

N-{5-[2-(2-etil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-metansulfonamida, ó

N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}metansuldonamida.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un esteroide, un agonista del receptor de dopamina o un agente anticolinérgico o antimuscarínico.

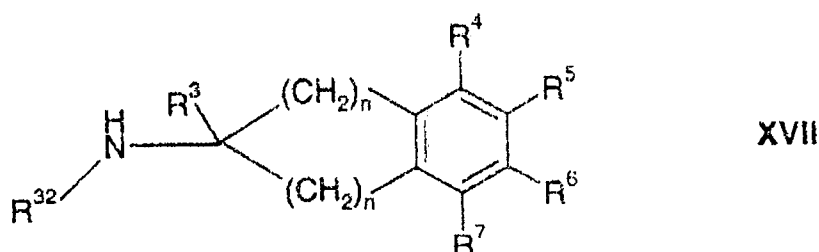
284
279

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, útil para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición que se previene o se alivia mediante la activación del β 2-adrenorreceptor.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 útil para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

14. Un compuesto de la fórmula XVII



donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definieron en la reivindicación 1, donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tales que el anillo de benceno con el que están unidos está simétricamente sustituido, y R^{32} es hidrógeno o un grupo protector de amina, con la excepción de compuestos donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^{32} son cada uno hidrógeno, donde R^4 y R^7 son metilo o metoxilo cuando R^5 , R^6 y R^{32} son cada uno hidrógeno, y donde R^4 , R^7 y R^{32} son hidrógeno cuando R^5 y R^6 son cada uno hidroxilo, flúor o cloro.

234/

285
280

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Raditacion : 00039577 00000006

Folios: 10

Fecha (AMD): 2006-01-11 14:24:30

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REMUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 92,051
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42211424	02/12/2005	8,462,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 1,086
FECHA : ENERO 5 DE 2006

Radicacion : 88039577 88000006 Folios: 18
Fecha (AMD): 2006-01-11 14:24:38
Tramite : 882 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35418876	05/01/2006	1,434,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
			TOTAL : \$ 4,000.00

SON: CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Jimena Escobar Uribe
Apoderado
NOVARTIS AG.

Oficio N° 1026

REFERENCIA	Radicación	00 39577
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	009

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 39577, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

Para el presente estudio técnico se analizaron:

- El resumen del folio 104 y el capítulo descriptivo de la solicitud que se encuentra en los folios 4 a 34.
- Los ejemplos ilustrativos de la invención de los folios 34 a 89.
- El pliego reivindicatorio conformado por 19 cláusulas y que se encuentran en los folios 90 a 103.
- El primer examen jurídico y técnico No. 1122 realizado a la solicitud y que se encuentra en los folios 112 y 113.
- La respuesta al requerimiento jurídico y técnico allegada a esta Dependencia mediante memorial de fecha 24/08/2000 y que corresponde al folio 115.
- La copia certificada del documento mediante el cual se reivindica prioridad de Gran Bretaña No. 9913083.3 de 04/06/1999, junto con la traducción correspondiente, que se encuentra en los folios 121 a 208.
- El segundo examen de forma del folio 209 por medio del cual se acepta la prioridad allegada a ésta dependencia en el memorial de fecha 25/07/2000.
- Las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo y reivindicatorio de la invención correspondiente a los folios 72, 73 y 74 de la memoria descriptiva y al folio 99 que pertenece al pliego reivindicatorio de la invención y que contiene el punto C de la cláusula 15. Las modificaciones en mención se encuentran en los folios 211 a 219 del presente documento.
- El examen de fondo realizado a la solicitud en virtud del artículo 45 de la Decisión 486 No. 757, que se encuentra en los folios 220 a 237.

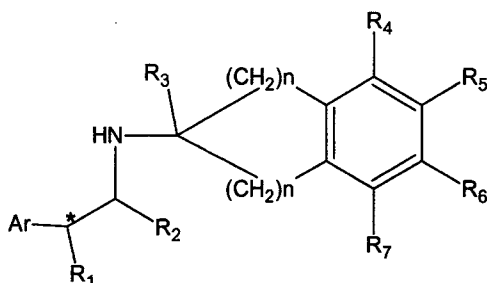
- El memorial de fecha 30/08/2005 , allegado a esta Dependencia en respuesta al requerimiento técnico No. 757 formulado en virtud del artículo 45 y que se encuentra en los folios 238 a 256.
- El capítulo reivindicatorio de los folios 246 a 256, que cuenta con 15 cláusulas y modifica el presentado con anterioridad.
- El segundo examen de fondo realizado a la solicitud en virtud del artículo 45 de la Decisión 486 No. 1540, que se encuentra en los folios 257 a 268.
- El memorial de fecha 11/01/2006, allegado a esta Dependencia en respuesta al requerimiento técnico No. 1540, formulado en virtud del artículo 45 y que se encuentra en los folios 269 a 286. El memorial cuenta con un nuevo capítulo reivindicatorio en los folios 276 a 284, que modifica el anteriormente presentado y consta de 14 cláusulas.

2. OBJETO DE LA INVENCION:

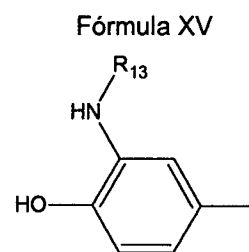
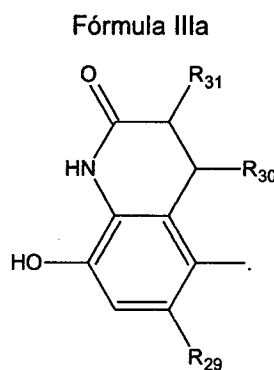
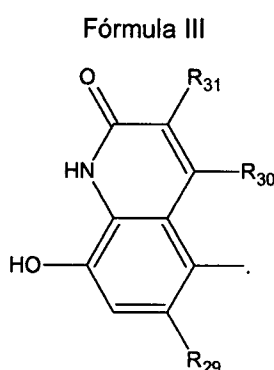
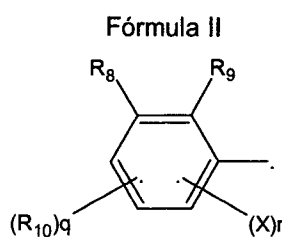
La invención hace mención a: **"Compuestos N-(benzocicloalquilo) derivados de amino aralifáticos"**.

- **Reivindicaciones 1 a 8, 10, 11:**

Se reivindican compuestos de fórmula (I):



En forma libre o de sal en donde el sustituyente Ar se selecciona entre los grupos señalados a continuación:



Además se reivindican las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto acorde con las reivindicaciones anteriores, solo o en combinación con un compuesto esteroide, un agonista del receptor de dopamina o un agente anticolinérgico o antimuscarínico junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

• **Reivindicación 9:**

Se reivindica un compuesto de fórmula (I) en forma libre o de sal o de solvato, en donde Ar es un grupo de fórmula III o de fórmula XV y que se selecciona entre:

8-hidroxi-[1-hidroxi-2-(indan-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona
 5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona
 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-metoximetoxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona
 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-quinolin-2-ona
 8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona
 N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-ilamino)-etil]-fenil}-formamida

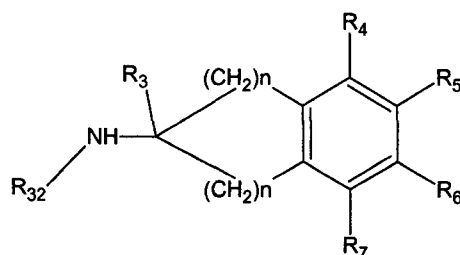
Entre otros...

• **Reivindicaciones 12 y 13:**

Se reivindican los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 que se caracterizan porque son útiles para preparar un medicamento para el tratamiento de una condición asociada al adrenoreceptor β_2 , como la enfermedad obstructiva o inflamatoria de vías respiratorias.

• **Reivindicación 14:**

En particular se reivindica un compuesto de fórmula XVII



Donde R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y n son como se definieron en la reivindicación 1, donde R₄, R₅, R₆ y R₇ son tales que el anillo de benceno con el que están unidos está simétricamente sustituido y R₃₂ es hidrógeno o un grupo protector de amina, con la excepción de compuestos donde R₄, R₅, R₆, R₇ y R₃₂ son cada uno hidrógeno, donde R₄ y R₇ son metilo o metoxilo cuando R₅, R₆ y R₃₂ son cada uno hidrógeno y, donde R₄, R₇ y R₃₂ son hidrógeno cuando R₅ y R₆ son cada uno hidroxilo, flúor o cloro.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/181 // ³¹/47** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya

fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud 04/06/1999 y que se encuentran relacionados con la materia técnica:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9318007	"Novel carbostyryl derivative"	16/09/1993
D2	EP0882704	"3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxamide derivatives"	09/12/1998
D3	WO9909001	"Phenylethanaminotetralin derivative and bronchodilators"	25/02/1999
D4	EP0894787	"3,4-disubstituted phenylethanaminotetralincarboxylate derivatives"	03/02/1999

4. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

4.1 Evaluación de NOVEDAD:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Reiterando lo mencionado en el primer y segundo estudio de fondo, el documento D1 revela compuestos derivados de Carbo-estirilo que presentan un núcleo estructural homólogo al reivindicado por la solicitud en estudio. A continuación se señala el núcleo presentado por la anterioridad WO9318007 y la comparación directa formulada sobre la fórmula I reivindicada por la solicitud en estudio:

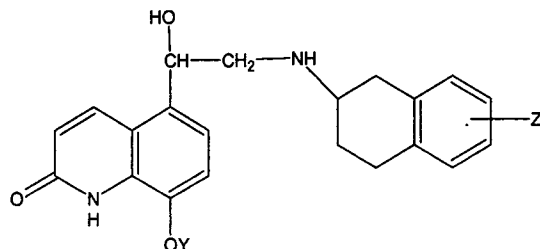


Ilustración 1. Estructura del documento D1

La estructura que presenta la Publicación D1 es similar a la reivindicada en las cláusulas 1 y 4 en donde se especifica que para la fórmula reivindicada I, que a continuación se señala:

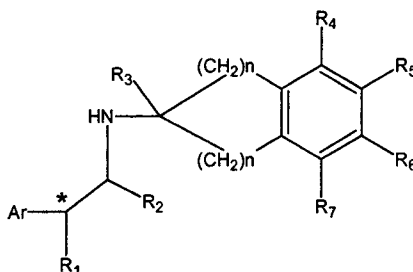
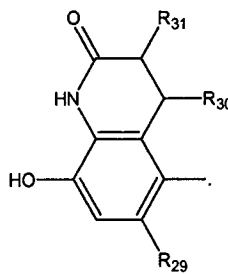


Ilustración 2. Estructura reivindicada por la solicitud en estudio



el grupo Ar puede ser un radical de fórmula IIIa:
de fórmula I:

y para la estructura

- R_1 puede ser -OH como en el caso de la publicación D1.
- R_2 puede ser -H para formar el grupo -CH₂ - como en el caso de la publicación D1.
- R_3 puede ser -H como en el caso de la publicación D1.
- Los grupos -(CH₂)_n - pueden formar un anillo de 6 miembros y por tanto $n = 2$ para un caso y $n = 1$ para el otro grupo -(CH₂)_n -, como en el caso de la publicación D1, en donde el anillo saturado se encuentra fusionado con un anillo de 6 miembros aromático.

Nuevamente esta dependencia se permite señalar respecto a este punto que el capítulo reivindicatorio especifica que n es 1 ó 2 y en ningún aparte determina que su combinación forma exclusivamente anillos de 5 ó 7 miembros, por el contrario, tal como se presenta considera posible la formación de anillos de 6 miembros cuando n es 1 para un grupo metileno -(CH₂)₁ - y cuando n es 2 para el otro grupo metileno -(CH₂)₂ -. Este hecho es claro para cualquier persona versada en la materia técnica y no genera ambigüedades de ninguna clase, por cuanto se encuentra determinado por el tenor y alcance del capítulo reivindicado.

Así las cosas, no es cierto como afirma el interesado que de la lectura del capítulo reivindicatorio se interprete que exclusivamente se deberán tener en cuenta las fusiones tipo indano o benzocicloheptano, ya que cuando se revisa la cláusula 9 en su literal C, se establecen compuestos de tipo:

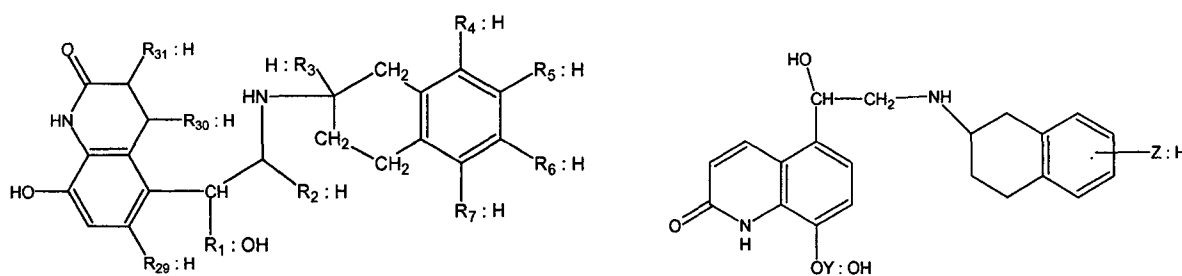
8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1Hquinolin-2-ona

En este sentido, no es posible afirmar que única y exclusivamente son de interés los compuestos en mención por cuanto los ejemplos citados presentan núcleos de naftaleno – compuesto que presenta dos anillos de seis miembros fusionados –, en consecuencia el núcleo principal continúa afectado por la anterioridad **D1** dada la inespecificidad con se presenta el capítulo reivindicatorio, el cual única y exclusivamente afirma los posibles significados para **n** y como bien lo afirma el interesado no se efectúa diferenciación alguna que abiertamente determine que para los grupos metileno **n** opera de manera homóloga.

- **R₄, R₅, R₆ y R₇** pueden ser cada uno y de forma independiente hidrógeno (-H) como en el caso de la publicación **D1**, en la cual **Z**, el único sustituyente que acompaña a los anillos no heterocíclicos fusionados, puede ser hidrógeno.

Realizando las sustituciones señaladas se obtiene una estructura homóloga a la fórmula reivindicada, que afecta la novedad de la solicitud, por cuanto ya se encontraba contemplada en el estado del arte.



Esto hecho es determinante al momento de contemplar la novedad de los compuestos reivindicados de acuerdo con la cláusula 1 y la derivación del estado del arte de los ejemplos especificados en apartes anteriores – cláusula 9 –, en consecuencia nuevamente se señala la afectación en el atributo de novedad ejercida por la anterioridad en cuestión.

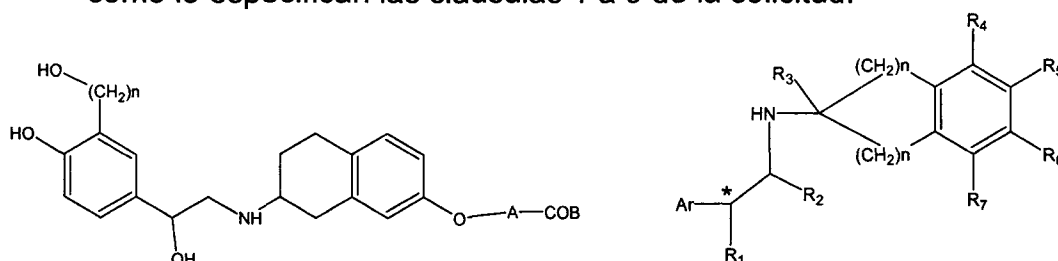
4.2 Evaluación de NIVEL INVENTIVO:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado, de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Como se mencionó en etapas de estudio anteriores la invención hace referencia a compuestos que presentan actividad sobre el adrenoreceptor β_2 con efecto terapéutico sobre patologías obstructivas e inflamatorias de vías respiratorias. A continuación se presentan documentos comprendidos en el estado del arte, que contienen estructuras análogas a las reivindicadas por el documento en estudio.

- A. La publicación **D2** revela derivados 3,4-di sustituidos de fenil-etoxil-amino-tetralincarboxamida. La publicación señala compuestos agonistas de los adrenoreceptores Beta 2, considerados bioisómeros de aquellos que se reivindican en el documento en estudio ya que no solo actúan sobre el mismo receptor endógeno, produciendo un efecto ó actividad biológica similar, sino que estructuralmente presentan el mismo núcleo de tetralina - anillos fusionados de seis miembros comúnmente denominado tetrahidronaftaleno - unido a una amina alifática - cuya cadena carbonada es de dos miembros con sustituciones - y a una estructura aromática saturada de 6 miembros, tal como lo especifican las cláusulas 1 a 9 de la solicitud.



A manera de ejemplo se citan las siguientes analogías estructurales, relacionadas con los grupos o sustituciones presentes en las estructuras reivindicadas:

- Anillo de Tetralina: sustituciones R_4 , R_5 y R_7 : -Hidrógeno que también se encuentra contemplada dentro de las posibilidades de sustitución del anillo reivindicado - estructura de la derecha -.
- Anillo de Tretralina: sustitución R_6 : -O-A-COB donde A es alquileo y B es un grupo amino para el caso de la estructura de la anterioridad **D2**. En el caso de la solicitud se presentan grupos alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono ó -CONR₁₁R₁₂ en donde R₁₁R₁₂ son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.
- Anillo de Tretralina: sustitución R_3 : -Hidrógeno que también se encuentra contemplada dentro de las posibilidades de sustitución del anillo reivindicado - estructura de la derecha -.
- Amina alifática: sustitución R_2 : -Hidrógeno que también se encuentra contemplada dentro de las posibilidades de sustitución del anillo reivindicado - estructura de la derecha -.
- -OH en posición 2 de la amina alifática que se encuentra contemplada dentro de las posibles sustituciones de R_1 para la estructura reivindicada.
- Anillo de fenilo sustituido en posición 3 y 4 al sitio de enlace, radicales que corresponden a $-(CH_2)_n-OH$ y $-OH$ respectivamente y que para el caso de la solicitud en estudio corresponde a los radicales R_8 y $(R_{10})_q$ respectivamente, que a su vez pueden ser $-COR_{18}$ donde R_{18} es -hidrógeno para el caso de R_8 e -OH para el caso de $(R_{10})_q$. No obstante las analogías en mención existen diferencias derivadas de los sustituyentes R_9 , que puede ser hidrógeno como en el caso de la anterioridad y $(X)_r$ que es alquilo (sustituyente no contemplado dentro de las posibles sustituciones que presenta la fórmula estructural revelada por la anterioridad **D2**.

Una vez efectuado este examen comparativo, resulta evidente para una persona versada en la materia técnica la derivación del estado del arte de la materia reivindicada. Ahora, si bien es cierto no existe una similitud del cien por ciento entre las estructuras comparadas, el hecho de presentar la misma actividad terapéutica ya es un indicio de la existencia de un grupo farmacofórico que conserva el efecto farmacológico y lo hace extensivo a una amplia gama de compuestos, dentro de los que se encuentran aquellos presentados por la solicitud en estudio.

En este punto cabe resaltar el hecho que no todos los compuestos de la invención,

como aduce el interesado, hacen referencia al núcleo de indano o benceno-cicloheptano, como se mencionó en el estudio de la afectación ejercida por la publicación **D1** sobre el atributo de novedad de la invención, dos de los compuestos de selección, presentes en la cláusula 9 corresponden a dos anillos de seis miembros fusionados, para formar la estructura del naftaleno.

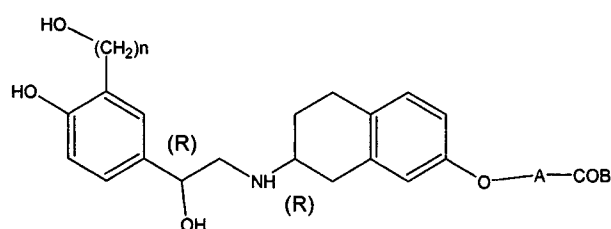
8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Así las cosas no es cierto lo afirmado por el interesado, en el sentido que: *"en la presente solicitud, no se está haciendo diferenciación alguna entre las dos variables n ubicadas en los grupos metileno del anillo cicloalifático en la fórmula I, por consiguiente una persona versada en la materia entenderá que cuando en esta invención se habla de que n es 1 ó 2, significa que la misma variable n para los dos grupos metileno será de manera excluyente uno (1) o dos (2) simultáneamente toda vez que no existe diferenciación alguna entre las dos variables n ".*

Por consiguiente, se requiere que el solicitante haga claridad al respecto, tanto en el caso de los ejemplos de la cláusula 9 como en el del alcance de protección reivindicado en la cláusula independiente 1.

- B.** La publicación **D3** enseña derivados de fenil-etoxil-amino-tetralina que presentan un efecto broncodilatador potente, cuya estructura química se presenta a continuación y evidencia homología estructural con respecto a la estructura revelada por la anterioridad **D2**, considerada análoga de aquella que se reivindica en la solicitud en estudio.



- C.** La anterioridad **D4**, por su parte, revela derivados carboxílicos 3,4-di sustituidos de fenil-etoxil-amino-tetralina, estructuras por demás análogas a aquellas comprendidas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud, pero que difieren en la inclusión de un grupo carboxílico en el anillo aromático y fusionado de Tetralina. No obstante lo anterior, las moléculas conservan la actividad adrenérgica Beta-2 selectiva, hecho que permite intuir a esta Dependencia que existe un marcado bioisosterismo entre ellas y por tanto las diferencias en cuanto a la actividad biológica se refiere son mínimas.

En consecuencia, a nivel estructural y farmacológico, los compuestos presentan analogías estructurales obvias y derivadas del estado del arte, analogías que no demuestran un efecto sorprendente o inesperado cuando se incluyen dentro de la estructura base aquellos grupos diferenciadores con respecto a aquellos contemplados dentro de las anterioridades **D2**, **D3** y **D4**. Así las cosas es claro que cada una de las anterioridades citadas dentro del presente estudio, afecta por sí misma el nivel inventivo de la solicitud, allegada a esta Dependencia con motivo del

295
290

examen de patentabilidad desarrollado en virtud del artículo 45 de la Decisión 486, por cuanto no se evidencia una actividad verdaderamente inventiva alrededor del diseño y desarrollo de estructuras de *N*-(benzocicloalquilo), derivadas de aminas aralifáticas, que presentan analogía estructural y terapéutica con los compuestos revelados por los documentos citados como anterioridades.

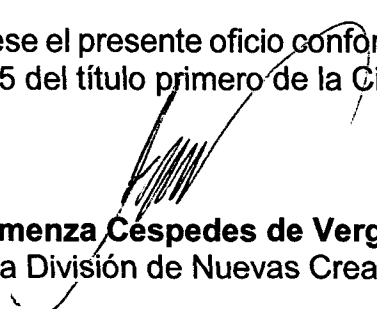
Por otra parte, cuando se evalúan los ejemplos 1 a 35 de la solicitud, es evidente que existen estructuras que se salen de la regla establecida por el interesado en el sentido estricto de que el valor de *n* siempre será 1 ó 2 para los dos grupos metileno – (CH₂) – en el núcleo estructural de fórmula I, ejemplos 29, (literales a y b) y 30 (literales a y b) en los folios 82 a 84. Por consiguiente la afectación ejercida por las anterioridades **D2**, **D3** y **D4**, para una persona versada en la materia técnica, será a todas luces evidente por cuanto efectivamente se trata de compuestos que presentan núcleo estructural de anillos fusionados de seis miembros y no exclusivamente de anillos de cinco-seis miembros o de siete-seis miembros como erróneamente lo ha afirmado el interesado.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9318007	1 a 14	Novedad
		1 a 14	Nivel Inventivo
D2	EP0882704	1 a 14	Nivel Inventivo
D3	WO9909001	1 a 14	Nivel Inventivo
D4	EP0894787	1 a 14	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 días contados a partir de la fecha de la 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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

02 FEB. 2006

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

CONCEPTO TÉCNICO Número 084	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
--------------------------------	-------------------------------------