

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 renumerado 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

demonstrara 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 1 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-disustituídos 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

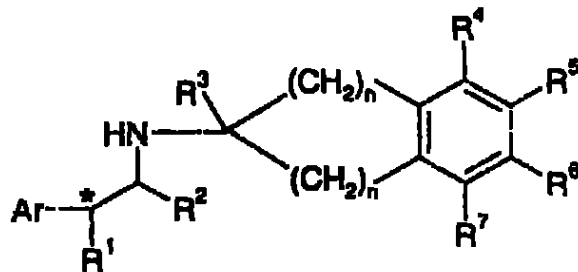
miento de acción, y la duración de acción de los agentes de la invención, se pueden probar utilizando el ensayo de cinta traqueal de conejillo de indias in vi tro de acuerdo con el procedimiento de R.A Coleman y A.T. Nials, J. Pharmacol. Methods (1989), 21(1), 71-86. La potencia de enlace y la selectividad para el β 2-adrenorreceptor en relación con el β 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 β 2- ó β 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 β 2-adrenorreceptor, teniendo los compuestos de los ejemplos que se encuentran más adelante valores K_i (β 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 β 2-adrenorreceptor en relación con el β 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 β 2 y β 1, medidas mediante determinación de cAMP en las células que expresan β 2- y β 1-adrenorreceptores, representados por los valores de EC_{50} (β 2/ β 1) (en nM) de 0.92/9.52,

REIVINDICACIONES

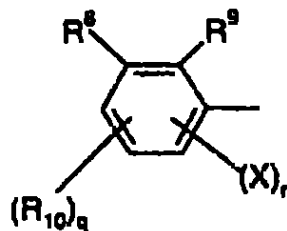
276
271

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, alqueno 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

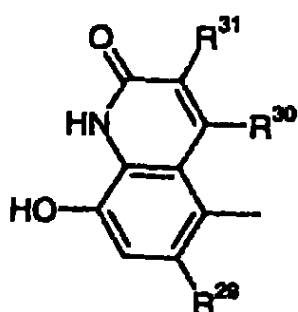
R^8 es $-\text{NHR}^{18}$ y R^9 juntos denotan un grupo de la fórmula $-\text{NH-CO-R}^{23}$ - donde R^{23} es un grupo alquileo, alquenileno o alquilenoxilo,

q es 1 y r es 0 ó 1.

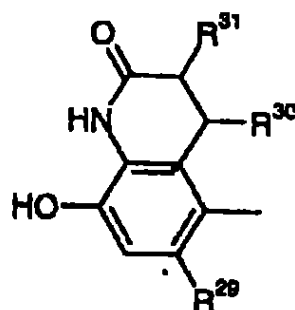
278
273

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



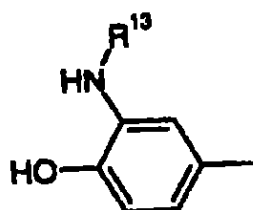
III



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

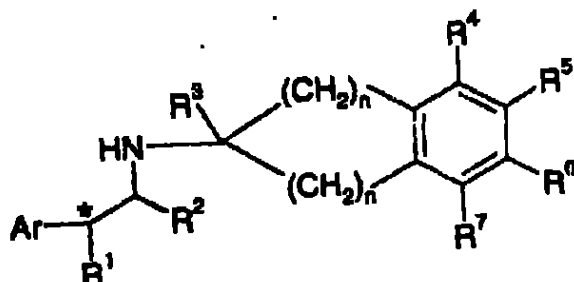
R^4 y R^7 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono y R^5 y R^6 son idénticos y son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4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

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

280
275

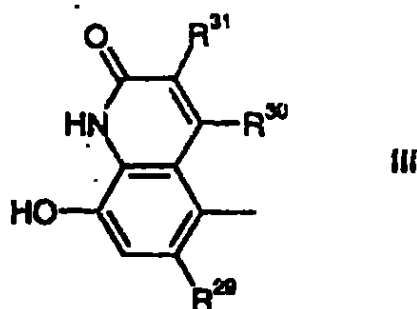
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que R^1 es hidroxilo y el átomo de carbono en la fórmula I marcado con un asterisco* tiene la configuración R.

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

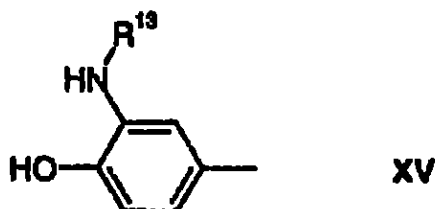
(vii) n es 1, y R^4 y R^7 son cada uno H y R^5 y R^6 son cada uno $CH_3(CH_2)_3-$; ó

(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,

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

282
277

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.

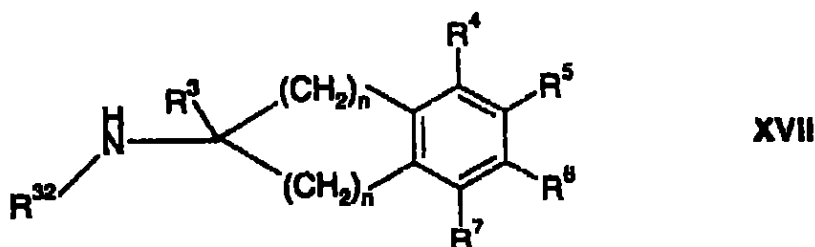
284
279

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
Radicación : 8803577 00000006 Folios: 18
Fecha (AMB): 2005-01-11 14:24:38
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
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
ESCODAR 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 NODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	91,000.00

SOM: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 88839577 00000006

Folios: 18

Fecha (AMD): 2006-01-11 14:24:38

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA

Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCODAR 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 ABO 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
	Follos	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 follos 4 a 34.
- Los ejemplos ilustrativos de la invención de los follos 34 a 89.
- El pliego reivindicatorio conformado por 19 cláusulas y que se encuentran en los follos 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 follos 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 follos 220 a 237.

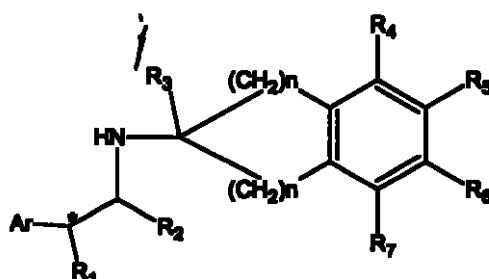
- El memorial de fecha 30/08/2005 , allegado a esta Dependencia en respuesta al requerimiento técnico No. 757 formulado en virtud del artículo 45 y que se encuentra en los folios 238 a 256.
- El capítulo reivindicatorio de los folios 246 a 256, que cuenta con 15 cláusulas y modifica el presentado con 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:

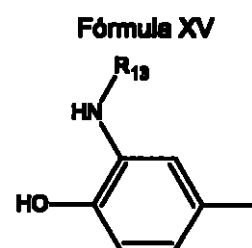
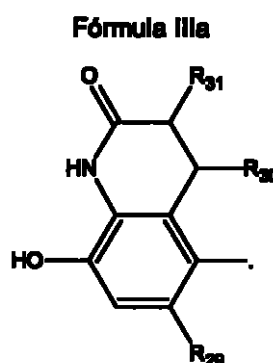
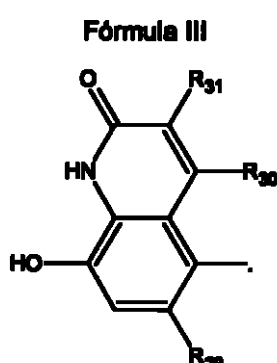
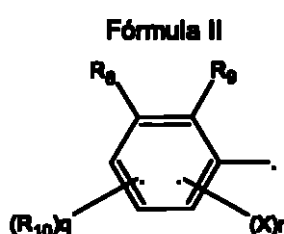
La invención hace mención a: **"Compuestos N-(benzocicloalquilo) derivados de amino aralifáticos"**.

- 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

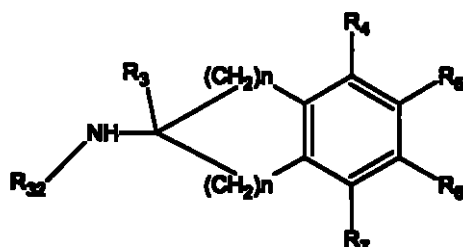
Entre otros...

• **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 K ³¹/₁₈₁ // 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:

N°	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:

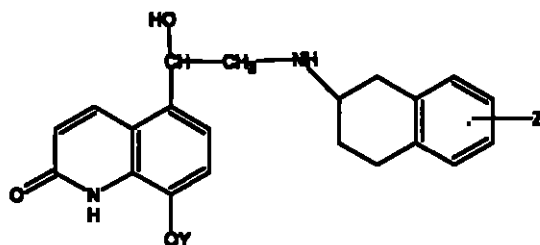


Ilustración 1. Estructura del documento D1

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:

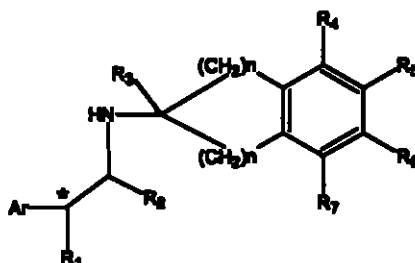
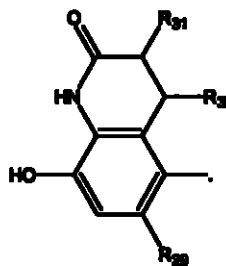


Ilustración 2. Estructura reivindicada por la solicitud en estudio



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

- 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:

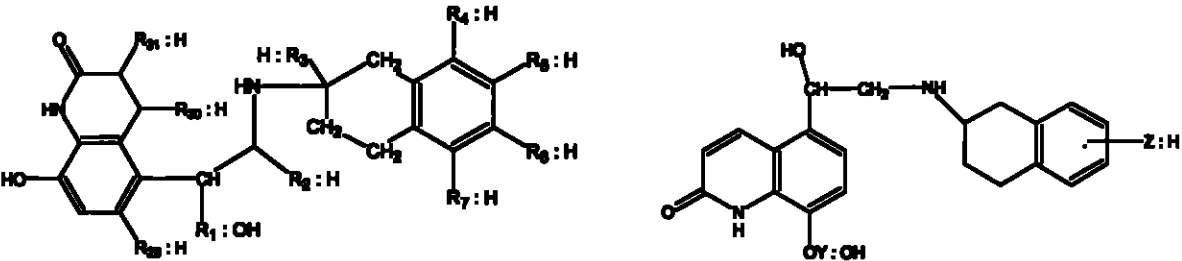
8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

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 .

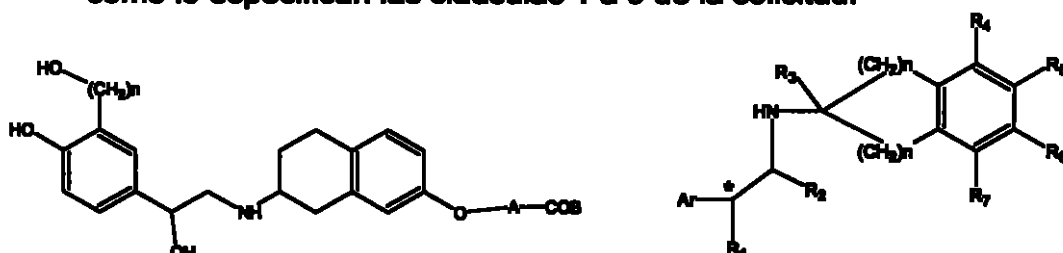
4.2 Evaluación de NIVEL INVENTIVO:

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 β₂ 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 Tetralina: sustitución R_6 : -O-A-COB donde A es alqueno 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 alcoilo 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 Tetralina: 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 -(CH₂)_n-OH y -OH respectivamente y que para el caso de la solicitud en estudio corresponde a los radicales R_8 y (R₁₀)_n respectivamente, que a su vez pueden ser -COR₁₈ donde R₁₈ es -hidrógeno para el caso de R_8 e -OH para el caso de (R₁₀)_n. 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)_n, 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.

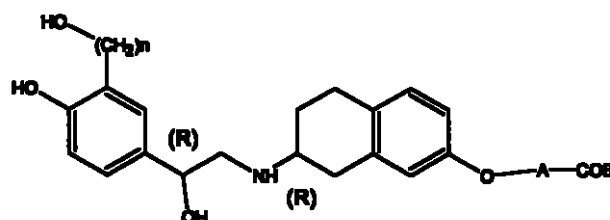
8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[b]-naftalen-2-ilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

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-disustituidos 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.

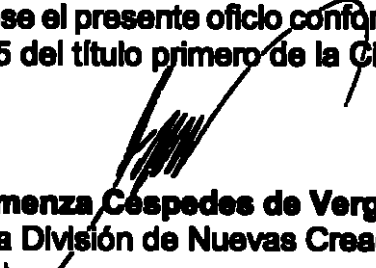
Por otra parte, cuando se evalúan los ejemplos 1 a 35 de la solicitud, es evidente que existen estructuras que se salen de la regla establecida por el interesado en el sentido estricto de que el valor de *n* siempre será 1 ó 2 para los dos grupos metileno – (CH₂) – en el núcleo estructural de fórmula 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
---------------------------------------	--