

**LLOREDA & CIA. S. A.**  
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-016679- -00006-0000

Fecha: 2007-10-25 16:28:18 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

APARTADO AEREO 12007

TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700

FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701

CABLES: LLOREDA

CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

www.lloredacamacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: P1.-MERCK FROSST CANADA LTD.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "INHIBIDORES DE LA ALQUÍN-ARIL FOSFODIESTERASA-4".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 04-016.679.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 3 de Agosto de 2007.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1138** bajo el acápite de Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y modificaciones voluntarias realizadas al capítulo reivindicatorio, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

De la manera más atenta, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, eliminando de la reivindicación 1 un importante número de posibles grupos sustituyentes de la estructura química general revelada en la presente invención, de forma tal que dicha nueva reivindicación queda ahora redactada tal y como se muestra en el numeral 4-a del presente memorial, así como en el capítulo reivindicatorio anexo.

Sobre este particular, me permito resaltar que con la anterior modificación tan sólo se busca restringir el alcance de la presente solicitud de patente, por lo que resulta evidente que dichas modificaciones **no amplían de manera alguna el alcance de la invención originalmente presentada**, y adicionalmente dicha modificación tiene pleno sustento en la descripción.

#### 4. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

##### a) **Objeto de la invención**

Las hormonas son compuestos que afectan de manera variable la actividad celular, actuando en diversos casos como mensajeros para desencadenar respuestas y actividades celulares específicas. Sin embargo, muchos efectos producidos por las hormonas no son causados por el efecto único de dicha hormona, en vez de ello, la hormona se conjuga primero con un receptor para desencadenar la liberación de un segundo compuesto que pasa a afectar la actividad celular. En este último caso, la hormona se conoce como el primer mensajero mientras que el segundo compuesto se denomina el segundo mensajero. Así, por ejemplo, el monofosfato de adenosina cíclico (también conocido como monofosfato 3',5'-cíclico de adenosina, cAMP ó AMP cíclico) se ha identificado como un segundo mensajero para las hormonas conocidas como epinefrina, glucagón, calcitonina, corticotrofina, lipotropina, hormona luteinizante, norepinefrina, hormona paratiroidea, hormona estimulante de tiroides y vasopresina. Por consiguiente, resulta evidente que el cAMP facilita las respuestas celulares de las hormonas, siendo por ejemplo, un mediador de las respuestas celulares a diferentes neurotransmisores.

En conexión con lo anterior, las fosfodiesterasas (PDE) son una familia de enzimas que catalizan la degradación de nucleótidos 3',5'-cíclicos (como el cAMP) a monofosfatos 5' nucleósidos, por lo que se consideran como enzimas directamente relacionadas con la segunda actividad mensajera del cAMP. Una fosfodiesterasa en particular, la fosfodiesterasa-4 (PDE4, también conocida como PDE-IV), la cual presenta alta afinidad para cAMP, ha generado interés como objetivo principal para el desarrollo de compuestos novedosos contra el asma y la inflamación. Se sabe que la PDE-4 existe como al menos cuatro isoenzimas, cada una de las cuales es codificada por un gen distintivo. De acuerdo a recientes investigaciones se conoce que cada uno de los cuatro productos genéticos PDE4 conocidos, desempeña papeles variables en las respuestas alérgicas y/o inflamatorias. Por consiguiente, se cree que la inhibición de PDE4, particularmente las isoformas PDE4 específicas que producen respuestas perjudiciales, puede alterar benéficamente los síntomas alérgicos e inflamatorios.

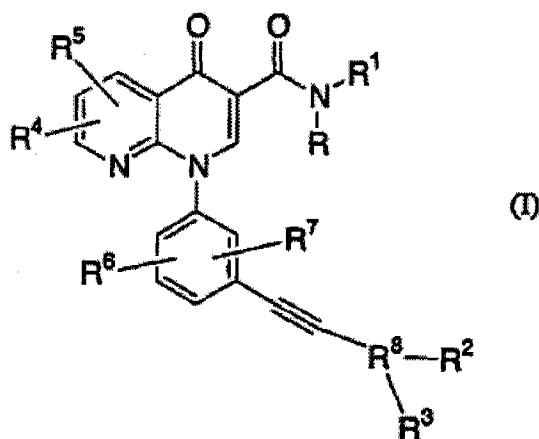
De lo anterior, ha surgido el objetivo de proporcionar compuestos y composiciones nuevas que inhiban la actividad de dicha fosfodiesterasa-4. Así, por ejemplo, la publicación de Patente Internacional WO9422852 describe quinolinas como inhibidores de la PDE4 y la publicación de Patente Internacional WO9907704 describe derivados de 1-aril-1,8-naftilidín-4-ona útiles como inhibidores de la PDE4.

Sin embargo, una preocupación importante con el uso de los inhibidores de PDE4 es el efecto secundario que se ha observado con varios compuestos candidatos según se

202  
15

describe en C. Burnouf et.al., *Ann. Rep. In Med. Chem.*, **33**, 91-109 (1998), lo cual ha creado la necesidad de obtener compuestos y composiciones novedosas que inhiban terapéuticamente la PDE4 con un mínimo de efectos secundarios.

En este sentido, dentro de la presente invención se revelan compuestos químicos que presentan la siguiente fórmula química general (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R es H;

R1 es alquiloC1-6 ó cicloalquiloC3-6, en donde cualquiera de dichos grupos es opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de manera independiente entre alquiloC1-6, OH, -N(alquiloC0-6)(alquiloC0-6) ó halógeno;

R2 no existe o es H, halógeno, alquiloC1-6 y en donde cualquier alquilo es opcionalmente sustituido con 1 a 6 grupos seleccionados de manera independiente entre halógeno ó -OH;

R3 está ausente ó es H;

R4, R5, R6 y R7 son H;

R8 es fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, piridonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo ó imidazolilo; u óxidos del mismo cuando R8 es un heteroarilo.

Como se analizará mas adelante dentro del presente memorial, dichos novedosos e inventivos compuestos revelados en la presente invención no solamente presentan diferencias drásticas en términos estructurales respecto a la materia revelada en las anterioridades, sino que también han mostrado efectos sorprendentes respecto a su capacidad para inhibir la fosfodiesterasa tipo 4.

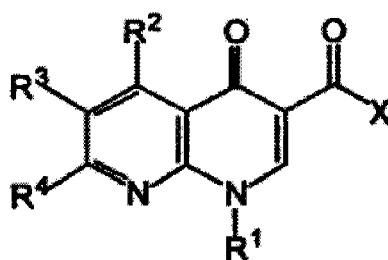
203  
157

**b) Objeciones del Examinador en contra del nivel inventivo de la presente solicitud de patente**

El señor Examinador, en su Concepto Técnico No. **1138** fundamenta la supuesta falta de altura inventiva de la presente invención basándose en el documento **WO 9907704 (D1)**.

En este sentido, el señor Examinador argumenta que:

- "El documento WO 9907704 enseña compuestos derivados de -1aril-1,8-naftiridín-4-ona de fórmula (I):



que son inhibidores de fosfodiesterasa-4. También se revelan composiciones farmacéuticas que los contienen

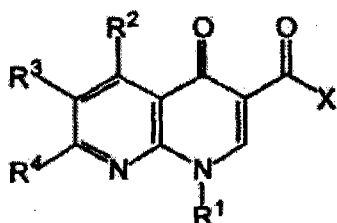
Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer compuestos derivados de 1,8-naftiridín-4-onas que son inhibidores de PDE-4, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia tomaría las enseñanzas de las anterioridades citadas, las cuales enseñan compuestos similares que tienen la misma acción farmacológica y, mediante métodos usuales de síntesis, obtendría los compuestos que se están reivindicando con una alta expectativa de que dichos compuestos también sean inhibidores de PDE-4.

Finalmente no se demuestran propiedades mejoradas o sorprendentes de los compuestos que se reivindican en comparación con los del estado de la técnica.

Por todo lo anterior, se podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud."

c) Consideraciones respecto a las objeciones hechas por el señor Examinador con base en el documento WO 9907704 (D1)

En términos generales, el documento WO 9907704 (D1) revela compuestos químicos derivados de 1-aril-1,8-naftilidín-4-ona, con la siguiente fórmula química general:



en donde

$R^1$  es un grupo arilo ó heteroarilo sustituido o no sustituido;

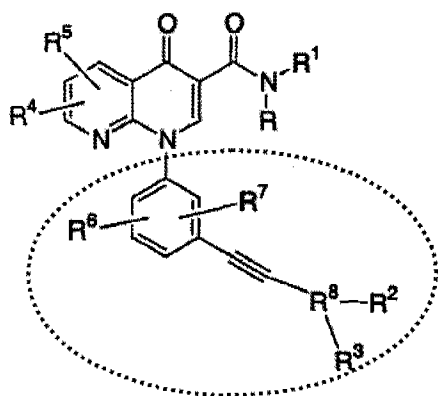
$R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  indican de manera independiente un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido ó un átomo de halógeno;

$X$  indica un grupo  $NR^5R^6$  ó un grupo  $OR^7$ , donde  $R^5$  y  $R^6$  indican de manera independiente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido y  $R^7$  significa H, alquilo inferior sustituido o no sustituido ó cicloalquilo sustituido o no sustituido;

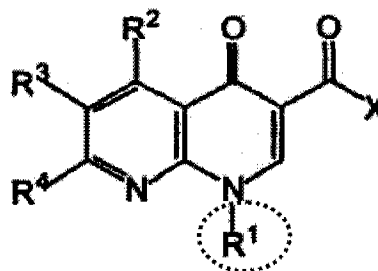
Finalmente, de acuerdo a lo revelado en el documento D1, dichos compuestos se caracterizan por actuar como inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV.

A partir de lo anterior, respetuosamente considero que es completamente evidente que existen claras diferencias estructurales entre los compuestos revelados en el documento D1 y los compuestos revelados en la presente invención, toda vez que de acuerdo a la descripción de las estructuras químicas generales en cada documento (las cuales fueron transcritas previamente dentro del presente memorial), resulta claro que aunque el grupo "arilo sustituido" es el sustituyente  $R^1$  de los compuestos enseñados en D1 que más se acerca a lo revelado en la presente invención (ver las estructuras mostradas a continuación), en la descripción de dicho documento WO9907704 (D1), en ningún momento se hace referencia a los siguientes sustituyentes del mencionado "grupo arilo": aril, heteroaril, alquino ó alquino sustituido con heteroarilo, los cuales **sí son enseñados en la presente invención de patente como sustituyentes de los compuestos revelados.**

205  
70

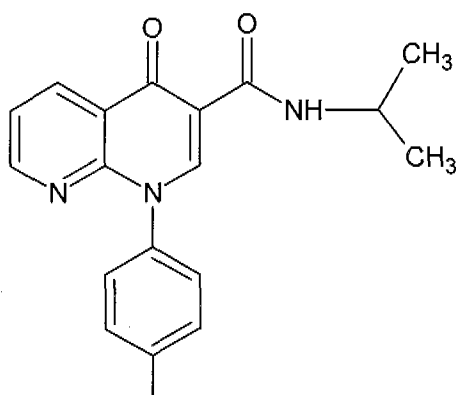


Fórmula química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente

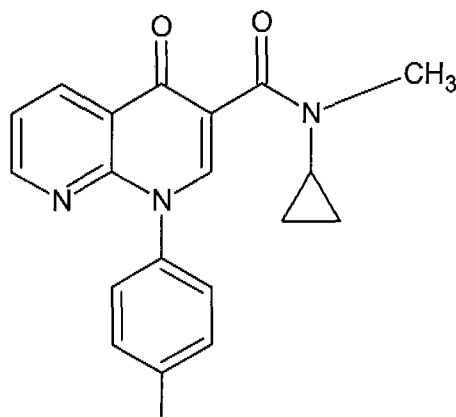


Fórmula química general de los compuestos revelados en el documento **WO9907704 (D1)**

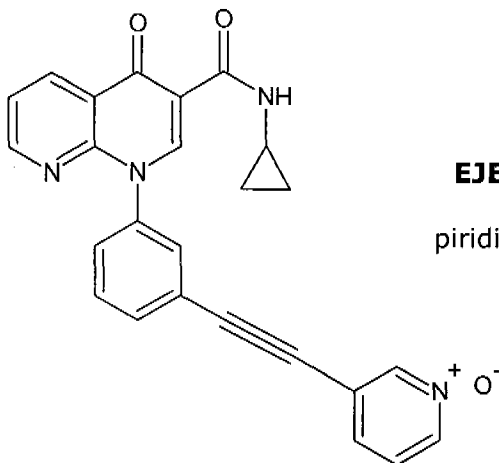
En conexión con lo anterior, luego de analizar atentamente todo lo revelado en el documento D1, se pudo concluir que los compuestos de los ejemplos 53 y 56 de dicha anterioridad son las especies más cercanas a los compuestos revelados en la presente invención:



**EJEMPLO 53 - WO9907704**  
1-(4-fluorofenil)-N-isopropil-1,4-dihidro[1,8]naftilidín-4-ona-3-carboxamida



**EJEMPLO 56 - WO9907704**  
N-ciclopropilmetil-1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftilidín-4-ona-3-carboxamida



**EJEMPLO 16 - PRESENTE INVENCION**  
N-ciclopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftilidín-4-ona-3-carboxamida

En este sentido, al comparar las estructuras de los ejemplos 53 y 56 revelados en D1 con la estructura del ejemplo 16 de la presente invención (arriba mostrados), se observa claramente que mientras los ejemplos 53 y 56 en **D1** presentan un sustituyente **4-fluoro**, el ejemplo 16 de la **invención en cuestión** presenta en la misma posición el grupo **3-(1-oxido-3-piridiniletinil)-**. Asimismo, mientras que el ejemplo 53 tiene un grupo **isopropilo** y el ejemplo 56 tiene un grupo **ciclopropilmetilo**, el ejemplo 16 de la invención en cuestión tiene en la misma posición un grupo **ciclopropilo**.

De otro lado, considero que resulta de gran importancia tener en cuenta que una persona versada en la materia, basada en las enseñanzas del documento D1, no puede suponer o asegurar de ninguna manera el tipo de actividad frente a la enzima PDE4 que puedan presentar los compuestos revelados en la presente invención, toda vez que no pueden resultar evidentes los efectos que sobre dicha actividad puedan generar los drásticos cambios estructurales que diferencian los compuestos de la presente invención respecto a los compuestos de la anterioridad señalada por el Señor Examinador.

En conexión con lo anterior, respetuosamente me permito hacer notar al señor Examinador, que la técnica de modificación molecular a través de procesos de variación estructural no puede considerarse en una forma tan general como lo pretende hacer entender en su Concepto Técnico, cuando afirma que: *"...Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer compuestos derivados de 1,8-naftiridín-4-onas que son inhibidores de PDE-4, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia tomaría las enseñanzas de las anterioridades citadas, las cuales enseñan compuestos similares que tienen la misma acción farmacológica y, mediante métodos usuales de síntesis, obtendría los compuestos que se están reivindicando con una alta expectativa de que dichos compuestos también sean inhibidores de PDE-4..."*.

Si bien en Química Farmacéutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de síntesis química que eventualmente pueden permitir la manipulación de la actividad farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, el empleo de una técnica en particular es producto de un trabajo de laboratorio que significa un desarrollo específico para realizar dicha modificación, sin que ni siquiera ello implique o asegure la efectiva o rápida obtención del producto deseado. A este respecto, por ejemplo, considero que es bien sabido por una persona versada en la materia que un cambio en la estructura química de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molécula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molécula sin modificar.

Adicionalmente a todo lo anteriormente planteado, en la Tabla 1 que enuncio a continuación, me permito mostrar una serie de resultados relacionados con la actividad biológica de 25 de los compuestos que se presentaron como ejemplos dentro de la descripción de la presente solicitud. Dichos datos, indican la cantidad de cada compuesto que es necesaria para inhibir el 50% de la actividad de las enzimas PDE4 subtipo A (columna 2), PDE4 subtipo B (columna 3), PDE4 subtipo C (columna 4) y PDE4 subtipo D (columna 5), así como la cantidad necesaria de cada compuesto para inhibir el 50% de la actividad de una enzima cardiaca HEK humana (columna 6) y el porcentaje de inhibición de la enzima fosfodiesterasa-1 (PDE1) al emplear una concentración 10000  $\mu\text{M}$  de cada compuesto revelado (columna 7). De antemano, resulta importante aclarar que con los datos de las columnas 6 y 7 se pretenden mostrar algunos resultados experimentales relacionados con los efectos secundarios que los compuestos revelados en la presente invención podrían llegar a generar.

| N°<br>EJEMPLO | PDE4-A<br>(nM)       | PDE4-B<br>(nM)       | PDE4-C<br>(nM)       | PDE4-D<br>(nM)       | HEK HUM<br>( $\mu\text{M}$ ) | PDE1<br>( $1 \times 10^4$<br>$\mu\text{M}$ ) |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
| 5             | 4.07 $\pm$ 1.85      | 4.58 $\pm$ 3.42      | 44.75 $\pm$<br>44.62 | 3.18 $\pm$ 0.00      | >100                         | 3.3%                                         |
| 8             | 2.96 $\pm$ 1.34      | 0.868 $\pm$<br>0.077 | 7.505 $\pm$<br>1.959 | 1.34 $\pm$<br>0.651  | 5657                         | 26.5%                                        |
| 9             | 0.702 $\pm$<br>0.184 | 0.256 $\pm$<br>0.065 | 3.005 $\pm$<br>0.386 | 0.469 $\pm$<br>0.095 | 1301                         | -----                                        |
| 10            | 6.74 $\pm$<br>0.566  | 3.475 $\pm$<br>0.813 | 27.15 $\pm$<br>10.68 | 8.295 $\pm$<br>5.361 | 6380                         | 33.9%                                        |
| 11            | 40.9 $\pm$ 19.4      | 10.44 $\pm$<br>2.92  | 92.2 $\pm$<br>49.21  | 20.35 $\pm$<br>6.29  | 3110                         | 15.8%                                        |
| 12            | 4.823 $\pm$<br>4.689 | 1.683 $\pm$<br>0.682 | 14.5 $\pm$ 4.56      | 2.393 $\pm$<br>1.382 | 3180                         | 40.5%                                        |
| 13            | 2.71 $\pm$ 0.22      | 2.023 $\pm$<br>1.467 | 12.2 $\pm$ 1.70      | 2.21 $\pm$<br>0.658  | >100                         | -----                                        |
| 15            | 0.621 $\pm$<br>0.115 | 0.314 $\pm$<br>0.066 | 2.35 $\pm$<br>0.495  | 0.571 $\pm$<br>0.003 | 3650                         | -----                                        |
| 16            | 6.69 $\pm$ 2.64      | 2.955 $\pm$<br>1.305 | 38.4 $\pm$<br>17.83  | 5.61 $\pm$ 2.83      | 5047                         | 18.5%                                        |
| 17            | 31.5 $\pm$ 4.10      | 20.7 $\pm$ 0.14      | 83.35 $\pm$<br>51.83 | 21.8 $\pm$<br>15.27  | 1975                         | 13.8%                                        |
| 18            | 45.25 $\pm$<br>24.68 | 22.85 $\pm$<br>13.51 | 130.5 $\pm$<br>33.23 | 18.25 $\pm$<br>0.707 | 1520                         | 19.3%                                        |

208  
208

|    |                  |                  |                  |                  |      |       |
|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------|-------|
| 19 | 0.433 ±<br>0.285 | 0.172 ±<br>0.006 | 1.944 ±<br>1.578 | 0.296 ±<br>0.135 | 6980 | 28.8% |
| 20 | 0.971 ±<br>0.923 | 0.170 ±<br>0.084 | 2.463 ±<br>1.165 | 1.197 ±<br>1.285 | >100 | 32.6% |
| 21 | 8.84 ±<br>1.138  | 1.867 ±<br>1.163 | 20.33 ±<br>10.32 | 3.537 ±<br>2.461 | 2140 | 33.1% |
| 22 | 0.763 ±<br>0.335 | 0.123 ±<br>0.001 | 1.525 ±<br>0.134 | 0.248 ±<br>0.146 | >100 | 56.0% |
| 23 | 0.513 ±<br>0.096 | 0.388 ±<br>0.278 | 3.11 ± 2.35      | 0.688 ±<br>0.526 | 1760 | 53.6% |
| 24 | 1.16 ±<br>0.580  | 0.864 ±<br>0.032 | 4.865 ±<br>1.195 | 0.483 ±<br>0.175 | 2330 | 20.3% |
| 25 | 1.883 ±<br>0.198 | 0.763 ±<br>0.423 | 6.28 ±<br>0.728  | 1.353 ±<br>0.280 | 2975 | 31.7% |
| 26 | 0.699 ±<br>0.727 | 0.432 ±<br>0.177 | 4.77 ± 2.38      | 0.481 ±<br>0.060 | 1295 | 58.3% |
| 27 | 2.14 ± 1.61      | 0.808 ±<br>0.458 | 4.24 ± 2.36      | 1.69 ±<br>0.542  | 9920 | 45.9% |
| 28 | 1.014 ±<br>0.673 | 0.362 ±<br>0.110 | 3.42 ±<br>0.834  | 0.804 ±<br>0.347 | 9945 | 51.9% |
| 29 | 9.02 ± 3.22      | 3.785 ±<br>0.290 | 27.15 ±<br>7.14  | 4.155 ±<br>1.365 | 8910 | ----- |
| 30 | 0.067 ±<br>0.026 | 0.056 ±<br>0.003 | 0.174 ±<br>0.025 | 0.116 ±<br>0.049 | 1430 | 49.5% |
| 32 | 2.212 ±<br>1.351 | 0.774 ±<br>0.707 | 6.63 ± 3.86      | 1.512 ±<br>1.008 | 1745 | 55.1% |
| 33 | 90.2 ± 25.2      | 54.8 ±<br>18.95  | 637.5 ±<br>20.51 | 117.2 ±<br>63.36 | 5315 | ----- |

**TABLA 1.** Resultados biológicos que muestran la actividad inhibitoria de algunos compuestos de la presente invención sobre 4 subtipos de la enzima fosfodiesterasa tipo IV, la fosfodiesteras tipo I y sobre las enzimas cardíacas HEK humanas.

Como puede observarse, todos los compuestos revelados en la presente invención inhiben los 4 subtipos de la enzima PDE4 a una concentración en el rango de **nanomolar**. Así, por ejemplo, el ejemplo 16 mostró un IC50 para la enzima PDE4 subtipo A de 6.69 nM. Adicionalmente, este mismo compuesto, mostró un IC50 para la enzima cardíaca HEK humana de 5047 µM, indicando entonces que se necesita una pequeña cantidad de dicho compuesto para inhibir la enzima PDE4-A, pero que esa misma cantidad no es capaz de inhibir otro tipo de enzimas como la enzima cardíaca HEK humana.

209  
789

Contrario a lo anterior, en la Tabla 1 del documento WO 9907704 (D1) había sido revelado que los ejemplos 53 y 56 de dicha anterioridad (señalados anteriormente como los compuestos más cercanos a los revelados en la presente invención) presentan un valor de IC50 para la enzima PDE4 de 0.027  $\mu$ M y 0.026  $\mu$ M, respectivamente. Adicionalmente, de acuerdo al tipo de ensayos realizados para llegar a lo revelado en el documento **D1**, en dichos ensayos fue medida la inhibición de una mezcla de fosfodiesterasas-4 tipos A, B y D. En contraste, durante los ensayos realizados con los compuestos de la presente invención se midió la inhibición de cada subtipo de la PDE4 individualmente. Teniendo esto en cuenta, los resultados obtenidos con el compuesto del ejemplo 16, por ejemplo, equivalen a decir que dicho compuesto presenta un IC50 general para la enzima PDE4 de 2.96 a 6.7 nM, cinco a diez veces más potente que los compuestos más cercanos del arte previo.

Por lo tanto, teniendo en cuenta todo lo anterior, resulta evidente que los compuestos revelados en la presente invención presentan una mejorada actividad inhibitoria de la enzima PDE4 con respecto a los compuestos más cercanos del arte previo, demostrando una vez más el inequívoco Nivel Inventivo de la presente solicitud de patente.

5. **CONCLUSIÓN**

En resumen, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar el evidente nivel inventivo que caracteriza a la presente solicitud de patente, ya que no pudo haberse derivado de manera obvia o evidente de lo conocido en el estado de la técnica, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador frente a la solicitud de patente en cuestión y por tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (a) Recibo número 07-83.535, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia de las páginas 70 a 76 correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al capítulo anteriormente presentado y actualmente estudiado, en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas.

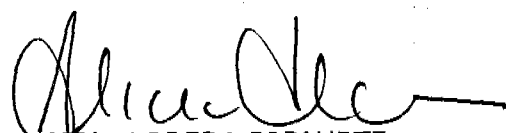
20/10

7. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ  
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL  
Bogotá, D.C. 25 OCT 2009  
Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA  
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ  
Comitente: Alicia Lloreda Ricaurte  
39690713  
53215  
Yo, el Notario, en virtud de mi cargo, he verificado que el/los señalamiento(s) que aparece(n) en el presente documento es/son la(s) cuya(s) / que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



277  
777

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 83,535  
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 04-016679-00008-0000

Fecha: 2007-10-25 16:25:02 Dep: 2020 NUECREACIONE  
Tps: 11 PATENTADOE Eps: 378 FASENACIONALII  
Act: 448 RESPUESTA RECUE Folios: 19

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 47999515 | 10/10/2007 | 6,510,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES  | 99,000.00      |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 99,000.00   |

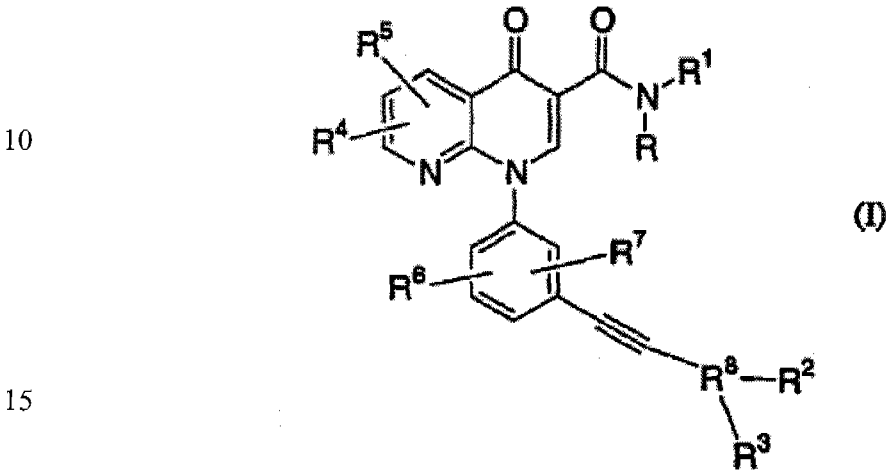
SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

LO QUE SE REIVINDICA ES:

- 5                    1.    Un compuesto representado por la fórmula (I):



- 20    O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R es H;

- R<sup>1</sup> es alquiloC<sub>1-6</sub> ó cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, en donde cualquiera de dichos grupos es  
opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de manera independiente entre  
25 alquiloC<sub>1-6</sub>, OH, -N(alquiloC<sub>0-6</sub>)(alquiloC<sub>0-6</sub>) ó halógeno;

R<sup>2</sup> no existe o es H, halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> y en donde cualquier alquilo es  
opcionalmente sustituido con 1 a 6 grupos seleccionados de manera independiente entre  
halógeno ó -OH;

30

R<sup>3</sup> está ausente ó es H;

213  
713

$R^4, R^5, R^6$  y  $R^7$  son H;

$R^8$  es fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, piridonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo ó imidazolilo; u óxidos del mismo cuando  $R^8$  es un heteroarilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10  $R^2$  y  $R^3$  están ausentes; y  
 $R^8$  es H.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo, donde

15  $R^8$  es fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, piridonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o imidazolilo; u óxidos de los mismos cuando  $R^8$  es un heteroarilo.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

$R^8$  es fenilo.

25 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

214  
714

R<sup>8</sup> es piridilo o sus óxidos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

5 R<sup>8</sup> es quinolinilo o sus óxidos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10 R<sup>8</sup> es tienilo o sus óxidos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R<sup>8</sup> es tiazolilo o sus óxidos.

15 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

20 R<sup>8</sup> es -C<sub>3</sub>-6cicloalquilo, optativamente sustituido con halógeno independiente de 1-6, -N(C<sub>0</sub>-6alquil)(C<sub>0</sub>-6alquilo), -N(C<sub>3</sub>-7cicloalquil)(C<sub>0</sub>-6alquilo), -N(C<sub>3</sub>-7cicloalquil)(C<sub>3</sub>-7cicloalquilo), *N*-heterocicloC<sub>4</sub>-7alquilo, -SO<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-6alquilo), -SO<sub>n</sub>-(arilo) o sustituyentes -OH.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

25 R<sup>8</sup> es -C<sub>1</sub>-6alquilo, optativamente sustituido con halógeno independiente de 1-6, -N(C<sub>0</sub>-6alquil)(C<sub>0</sub>-6alquilo), -N(C<sub>3</sub>-7cicloalquil)(C<sub>0</sub>-6alquilo), -N(C<sub>3</sub>-7cicloalquil)(C<sub>3</sub>-7cicloalquilo), *N*-heterocicloC<sub>4</sub>-7alquilo, -SO<sub>n</sub>-(C<sub>1</sub>-6alquilo), -SO<sub>n</sub>-(arilo), o -OH sustituyentes.

30 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

N-Ciclopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

215  
245

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de  
N-Isopropil-1-[3-(feniloetinitil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-  
5 3-carboxamida; o

N-Isopropil-1-{3-[(4-piridín-3-ilfenil)etinitil]fenil}-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de  
N-Isopropil-1-[3-(2-piridiniletinitil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-  
ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-[3-(4-piridiniletinitil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-  
ona-3-carboxamida;

15 N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-4-piridiniletinitil)fenil]-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-[3-(3-piridiniletinitil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-  
ona-3-carboxamida;

20 N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinitil)fenil]-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-1-[3-(3-piridiniletinitil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-  
ona-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinitil)fenil]-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

25 N-Isopropil-1-[3-(6-amino-3-piridiniletinitil)fenil]-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-  
piridiniletinitil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

30 N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridiniletinitil]fenil}-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-  
piridiniletinitil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinitil]fenil}-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

- 216  
718
- N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- 5 N-Ciclopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- 1-[3-(1-Óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o
- Ácido 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxílico;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-[3-(3-quinoliniloetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o
- 15 N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-3-quinoliniloetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-(3-{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)ten-2-il]etinil} fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-(3-{[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]etinil} fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-[3-(1-hidroxiciclopropil)etinilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- N-Isopropil-1-[3-(1-hidroxiciclopropil)etinilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

7/12/2007

- N-Isopropil-1-[3-(ciclopropiletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5                    18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de  
N-Isopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;  
N-Ciclopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- 10                   N-Isopropil-1-[3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)but-1-  
inil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;  
N-Isopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-fenilobut-1-inil)fenil]-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- 15                   N-Isopropil-1-[3-(3-amino-3-etilpent-1-inil)fenil]-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o  
N-Ciclopropil-1-[3-(3-amino-3-etilpent-1-inil)fenil]-1,4-  
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20                   19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad  
terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicación  
1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente portador  
farmacéuticamente aceptable.
- 25                   20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación  
19, que además comprende un antagonista de receptor de leucotrieno, un inhibidor de la  
biosíntesis de leucotrieno, un antagonista de M2/M3, un corticosteroide, un antagonista  
de receptor de H1 o un agonista de receptor beta-2 adrenérgico.
- 30                   21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación  
19, que además comprende un inhibidor selectivo de COX-2, una estatina o un FAINE.

218  
718

22. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para uso como un inhibidor de fosfodiesterasa-4.

23. Una composición farmacéutica del inhibidor de fosfodiesterasa-4 que comprende una cantidad aceptable inhibidora de fosfodiesterasa-4 de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal aceptable farmacéuticamente en asociación con un portador aceptable farmacéuticamente.

24. N-Ciclopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, conforme con la reivindicación 13.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una carboxamida o una sal de la reivindicación 24, en asociación con un portador aceptable farmacéuticamente.

26. Una carboxamida o una sal de la reivindicación 24 para usar como un inhibidor de fosfodiesterasa-4.

27. N-Ciclopropil-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, conforme con la reivindicación 13.

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

**Radicación No. 04 16679**

**Clasificación Internacional (IPC): A 61K 31/435**

**Concepto Técnico No. 2552**

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/CA02/01324

Fecha de Presentación Internal.

27/08/02

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

1.1. Descripción: Folios 49 – 117

1.2. Reivindicaciones: Folios 212 – 218

1.3. Rta. del Solicitante: Folios 200 - 210

1.4. Prioridad: Presentada en Estados Unidos el 29.08.01, bajo el número 60/316093

**2. Objeto de la invención**

- Título de la Invención: "Inhibidores de la alquín-aril fosfodiesterasa-4"

Según las reivindicaciones 1-27 se refiere a 1,8-naftiridin-4(1H)-onas sustituidas con alquín-arilo de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contienen. Dichos compuestos son inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer compuestos y composiciones que inhiban terapéuticamente la PDE-4 con un mínimo de efectos secundarios.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las 1,8-naftiridin-4(1H)-onas sustituidas con alquín-arilo de fórmula (I) que son inhibidoras PDE-4.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/435

### 3. De la solicitud de Patente

#### 3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción divulga la invención de manera clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto, la descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

#### 3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 1-27 son claras y concisas y están enteramente sustentadas por la descripción y sí cumplen con el requisito de claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

### 4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

- La presente solicitud de patente sólo comprende una invención y, por lo tanto, sí cumple con el requisito de unidad de invención.

### 5. Es una invención (artículo 15 D 486)

- El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

### 6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486)

- El contenido de las reivindicaciones 1 a 27 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

### 7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

- El contenido de las reivindicaciones 1-27, no comprende usos, ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

### 8. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 29.08.01, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

| N° | Documento  | Título                                                                               | Fecha de Publicación |
|----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | WO 9907704 | "Derivados de 1-aril-1,8-naftiridina como inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV" | 18.02.99             |

**9. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**

**9.1. Novedad (artículo 16 D486)**

- Las reivindicaciones 1-27 se refieren a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron compuestos iguales a los de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 27 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

**9.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)**

- Las reivindicaciones 1-27 se refieren a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El estado de la técnica revela compuestos enseña compuestos derivados de 1-aril-1,8-naftiridin-4-ona que son inhibidores PDE-4, pero no los compuestos de la presente solicitud en donde son 1,8-naftiridin-4(1H)-onas sustituidas con alquín-arilo y presentan una muy alta afinidad por los receptores PDE4, lo cual constituye una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en esta clase de compuestos.

**9.3. Aplicación industrial (artículo 19 D 486)**

- Las reivindicaciones 1-27 cumplen con el requisito de aplicación industrial, debido a que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

**10. Conclusión:**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 - 27 (folios 212-218)

Bogotá, D.C.,

|                                             |                                                       |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p><b>CONCEPTO TECNICO No.</b><br/>2552</p> | <p><b>EXAMINADOR TECNICO</b><br/>Código No.202024</p> |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|

**NOTA:** Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se cambia el título a "Compuestos derivados de 1,8-naftiridin-4(1H)-onas sustituidas con alquín-arilo inhibidores de PDE4 y composiciones farmacéuticas que los contienen"