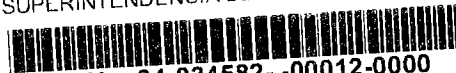


303
312

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señora
Jefe de la División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Desarrollo Económico
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-034582- -00012-0000

Fecha: 2008-09-05 13:58:26 Dep: 2020 NULCRACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Ref.: Expediente No. **04.034.582**

Solicitud de Patente de Invención para: **DERIVADOS 4-(4-ALCOXI-3-HIDROXIFENIL)-2-PIRROLIDONA COMO INHIBIDORES DE PDE-4 PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNDROMES NEUROLÓGICOS**

Solicitante: **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 5500, notificado por fijación en lista el 25 de abril de 2008 (prórroga de 24 de julio de 2008) correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

Sustento descriptivo

Argumenta su Despacho:

"...es preciso señalar que no existe sustento descriptivo que permita concluir que a través de dicha modificación se alcanza un efecto técnico inesperado.....al estudiar el capítulo descriptivo no existe evidencia alguna acerca del efecto técnico sorprendente"

Con el fin de superar la objeción por falta de sustento descriptivo, me permito adjuntar la tabla I con los resultados de concentración inhibitoria IC_{50} para los compuestos revelados en la descripción (los valores IC_{50} se determinaron según el ensayo del ejemplo 9). En dicha tabla se evidencia el efecto técnico sorprendente de los compuestos reivindicados, en especial, la modificación realizada sobre el farmacóforo 4-(4-alcoxi-3-hidroxifenil)-2-pirrolidona. Por lo tanto, la presente solicitud cumple con el requisito de sustento descriptivo exigido en la Decisión 486.

Problema técnico y solución aportada

En el aparte descriptivo se establece lo siguiente:

"Otros desarrollos clínicos de rolipram y otros inhibidores de PDE4 de primera generación fueron dejados de lado debido al perfil de efectos secundarios de estos compuestos. El efecto secundario más importante en primates es emesis, en tanto los efectos secundarios más importantes en roedores son desgranulación testicular, debilitamiento de la musculatura lisa vascular, efectos psicotróficos, mayor secreción de ácido gástrico y erosión de estómago. En seres humanos, el efecto secundario más importante comprende náuseas y emesis".

"La presente invención se relaciona con nuevos compuestos que inhiben, con preferencia selectivamente, las enzimas PDE4, y que tienen, especialmente, mejores perfiles de efectos secundarios, por ejemplo, son relativamente no eméticos (por ejemplo, en comparación con los compuestos del arte anterior descritos precedentemente). En particular, la presente invención se relaciona con nuevos análogos de rolipram. Los compuestos de esta invención facilitan al mismo tiempo la entrada en las células, en especial en las células del sistema nervioso.... En un aspecto preferido, los compuestos de la invención mejoran dichas enfermedades por inhibición de las enzimas PDE4 a dosis que no inducen emesis u otros efectos secundarios".

Según lo anterior, es posible concluir que la presente invención si cumple con el artículo 28 de la Decisión 486 ya que hace clara referencia al problema técnico y a la solución aportada por los compuestos de la presente invención.

Nivel Inventivo

Según la descripción, la presente invención se relaciona con nuevos análogos de rolipram. Ahora bien, para fines comparativos, pongo de presente a su Despacho que dicho compuesto presentó una actividad inhibitoria de 290 nm. Si observamos la tabla I podemos observar que muchos de los compuestos de la presente invención (*análogos de rolipram*) presentan un valor inferior a 290 nM (valor obtenido con el compuesto rolipram) lo cual nos indica que con los compuestos de la presente invención se logra el efecto deseado a una menor concentración. Sobre este punto solicito a su Despacho tener en cuenta los datos adjuntos a este memorial según lo estipulado en el Manual Andino de Patentes¹ según el cual *"el solicitante puede aportar pruebas para apoyar el nivel inventivo...mediante ensayos para demostrar un efecto técnico o ventaja de la invención"*.

¹ Manual Andino de Patentes. Información complementaria y ejemplos comparativos. Pag 82.

305
305

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

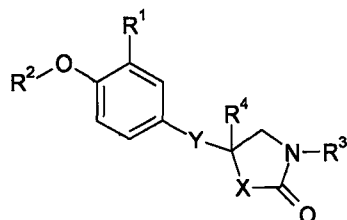
Ahora bien, el Manual Andino de Patentes en su aparte de nivel inventivo² establece que la existencia de un efecto o uso no esperado es la manera más común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos (en este caso, los nuevos análogos de rolipram), particularmente cuando existe una mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica (en este caso, rolipram). En efecto, en la tabla 1 se pueden observar los efectos mejorados mediante los valores IC50 obtenidos con los compuestos de la invención.

Por otra parte, pongo de presente a su Despacho que las referencias citadas por el examinador describen un género de compuestos bastante amplios los cuales no destruyen el nivel inventivo de los compuestos específicos acá reivindicados. El simple hecho de que el estado de la técnica describa un género de compuesto amplio no le sugiere a una persona versada en la materia los compuestos específicos acá reivindicados. Es más, los compuestos específicos descritos en las anterioridades no caen dentro del alcance del compuesto acá reivindicado ni tampoco los sugieren como bien expongo a continuación.

D1 (WO9528926)

Dentro de los compuestos específicos revelados en el documento D1, encontramos el compuesto rolipram, 4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona. Dichos compuesto no revela ni sugiere el compuesto acá reivindicado en vista de la definición de R₃ correspondiente a -CH₂CONHR⁵

Por otra parte, su Despacho afirma que D1 revela compuestos de la siguiente fórmula:



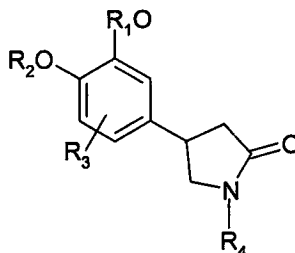
En esta fórmula R₃ se define como H, alquilo, arilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos CH₃ mientras que en el compuesto acá reivindicado el radical R₃ corresponde a CH₂CONHR⁵. Dicho compuesto no anticipa ni sugiere el compuesto acá reivindicado de tal manera que una persona versada en la materia no habría llegado al compuesto de la presente invención en vista de las sustituciones sobre el nitrógeno del compuesto revelado en el documento D1.

D2 (US 4, 012,495)

Con respecto al documento D2, pongo de presente a su Despacho que la mayoría de los compuestos específicos revelados en este documento están fuera del alcance de la presente invención. En efecto, D2 revela el siguiente compuesto:

² Manual Andino de Patentes. Nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología. Pág 82 y 83.

306306

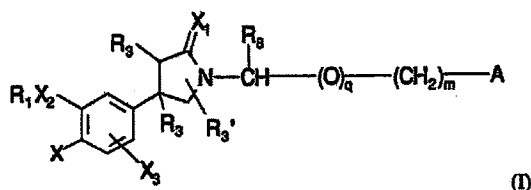


En esta fórmula, el radical R_4 sobre el anillo de nitrógeno corresponde a H, alquilo, arilo o acilo. Este género de compuestos no sugiere ningún compuesto dentro del acá reivindicado toda vez que la definición de R_3 sobre el anillo de nitrógeno en la presente invención corresponde a $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$

Es más, dentro de los compuestos específicos revelados en el documento D2 se divulgan los siguientes: 4-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona [Compuesto 4(o)], y 4-(3-metaliloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona [Compuesto 4(s')]. Revela igualmente los compuestos del ejemplo 5 cuando R es $-\text{CH}_3$ o $-\text{COCH}_3$. Ninguno de estos compuestos anticipa o sugiere los compuestos del género acá reivindicado de tal manera que una persona versada en la materia no habría llegado al compuesto de la presente invención en vista de las sustituciones sobre el nitrógeno del compuesto revelado en el documento D2.

D3 (WO 93/07141)

En cuanto al documento D3 el señor examinador hace referencia a la fórmula (I) de dicho documento



En dicha fórmula, el grupo pirrolidona esta sustituido en la posición -N por el grupo $-\text{CHR}_8-(\text{O})_q-(\text{CH}_2)_m-\text{A}$. a diferencia de la anterioridad D3, el compuesto de la presente invención enseña que el grupo R_3 (sustitución sobre el nitrógeno) corresponde a $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$. Por lo tanto, el compuesto revelado en D3 no anticipa ni sugiere los compuestos del género acá reivindicado de tal manera que una persona versada en la materia no habría llegado al compuesto de la presente invención en vista de las sustituciones sobre el nitrógeno del compuesto revelado en el documento D3.

D4 (WO 92/19594)

Con respeto al documento D4, el ejemplo 29 divulga el compuesto 1-(2,4-diaminobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona. Dicho compuesto no se encuentra dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

CASTELLANOS & CO.

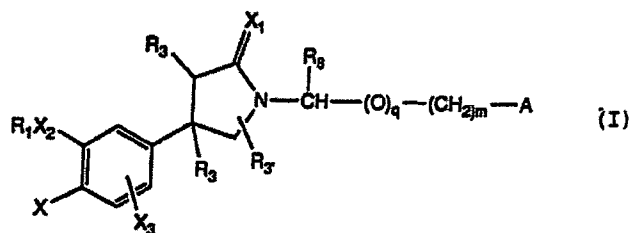
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

307 307

En los Ejemplos 3, 12, 14, 15 y 25 del documento D4 se divulgan los siguientes compuestos:

- 1-(4-carboxibencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona;
- 1-(4-dimetilaminobencil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidona;
- 1-(4-nitrobencil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidona;
- 1-(4-aminobencil)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidona; y
- 1-(4-metilsulfoxibencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona

Los anteriores compuestos no se encuentran dentro del alcance del compuesto acá reivindicado. Por otra parte, el señor Examinador hace referencia a la fórmula (I) de D4.



En dicha fórmula el grupo pirrolidina en todos los compuesto reivindicados están sustituidos en la posición 1 por el grupo $-CHR_3-(O)_q-(CH_2)_{2m}-A$ a diferencia del compuesto de la presente solicitud el cual está sustituido en la posición 1 por el radical R_3 correspondiente a $-CH_2CONHR^5$. Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría llegado al compuesto de la presente invención en vista de la sustitución sobre el nitrógeno del compuesto revelado en el documento D4.

En consecuencia, solicito a su Despacho conceder el privilegio de patente de invención a la presente solicitud toda vez que las objeciones respecto a sustento descriptivo y nivel inventivo de la presente solicitud han sido superadas.

Anexos

- Tabla I
- Formato de Modificaciones
- Recibo de Pago

De la Señora Jefe,

Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70819 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94 A No. 7 A - 09

Teléfonos: 610 74 20

Bogotá, D.C.,

5 SET 2008

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Dirección: 100 Philips Parkway,
Montvale
NJ 07645
Estados Unidos de América

Domicilio: Montvale
NJ 07645
Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39'779.654

TPA

70.819

④

Número de Expediente:

04.034.582

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento la tabla 1 con el fin de sustentar la descripción y el nivel inventivo de la invención.

⑥

Comprobante de pago No.

08-69,689

Fecha

2 de septiembre de 2008

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☐

Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS A.

FIRMA


CC 39'779.654 Usaqué - TPA 70.819 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

- 5 SET. 2008

309 P1069
309

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 69,689
FECHA : SEPTIEMBRE 2 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-034582- -00012-0000

Fecha: 2008-09-05 13:58:26 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4799863	02/09/2008	5,225,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

340 310

TABLA I

Datos de ensayos

El dato de IC50 se obtuvo mediante el ensayo del Ejemplo 9

Ejemplo No.	Nombre del compuesto	[M + H]	Alumina PDE4D6 [IC50 Nm]
Compuesto estado de la técnica	Rolipram		290
3A	4-(4-Metoxi-3-(2-feniletoxi)fenil)-2-pirrolidona	318.2	87.41
3B	4-(4-Metoxi-3-(3-fenil-1-propoxi)fenil)-2-pirrolidona	326.2	280.22
3C	4-[4-metoxi-3-[1-(3-fenil-2-propenil)oxifenil]-2-pirrolidona	324.2	990.94
3D	4-[4-metoxi-3-(2-ciclopropiletoxi)fenil]-2-pirrolidona	276.2	537.03
3E	4-[4-metoxi-3-(2-ciclopentiletoxi)fenil]-2-pirrolidona	304.2	257.04
3F	4-[4-Difluorometoxi-3-ciclopentoxifenil]-2-pirrolidona	312.2	467.74
4D	(4S)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	400.7	1165.91
4E	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidona	397.1	1364.58
4I	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidona	385.8	1148.15
4K	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-bencil-2-pirrolidona	367.2	135.13
4O	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-pirrolidona	434.9	280.07
4P	(4S)-1-(3,5-Bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	502.8	364.33
4U	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidona	403	2570.4
4W	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidona	436.3	3845.92
4X	(4S)-1-(4-tert-Butylbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	424	81.87
4Z	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidona	319.1	81.28
4AA	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butyl-2-pirrolidona	333.1	76.74
4BB	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidona	335.7	57.54

311
311

4CC	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidona	443	29.51
4DD	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidona	382.7	74.99
4EE	(4R)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	402	141.25
4FF	(4R)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	401.5	40.78
4GG	(4R)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	401.1	108.39
4HH	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidona	396.7	75.86
4II	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-nitrobencil)-2-pirrolidona	413.3	36.31
4JJ	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-nitrobencil)-2-pirrolidona	411.9	30.55
4KK	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidona	385.5	91.2
4LL	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidona	388.7	199.53
4MM	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidona	388.2	96.61
4OO	(4R)-1-(4-Cianobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	391.8	21.5
4PP	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-pirrolidona	435.8	197.24
4QQ	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-pirrolidona	435	84.14
4RR	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-pirrolidona	434.9	44.16
4SS	(4R)-1-(3,5-bis(trifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	502.7	22.35
4TT	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidona	402.7	77.62
4UU	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidona	402.8	72.44
4VV	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidona	402.5	398.11

312
312

4WW	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidona	403.8	121.62
4XX	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidona	403.3	158.49
4YY	(4R)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	419.4	190.55
4ZZ	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidona	435	158.49
4AAA	(4R)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	423.2	177.83
4BBB	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidona	305	378.01
4CCC	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidona	319.1	324.43
4DDD	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidona	333	384.81
4EEE	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidona	339.9	90.1
4GGG	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-pirrolidona	418.1	231.51
4HHH	(4R)-Metil-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona-1-acetato	348.1	289.55
4III	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-cianometil-2-pirrolidona	315.1	344.88
4JJJ	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-ciclopentil-2-pirrolidona	344.2	94.04
4KKK	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-metoxibenzoyl)-2-pirrolidona	410.1	214.11
4LLL	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-clorobenzoyl)-2-pirrolidona	414.1	223.27
4MMM	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-nitrobenzoyl)-2-pirrolidona	447.1 (M+Na)	155.79
7A	(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	437.2	124.45
7B	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	437.2	89.83
7C	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	423.2	79.13



313
313

7D	(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	423.2	40.05
7F	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	445.1	287.82
7G	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-clorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	443.1	39.14
7H	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	410.2	18.45
7I	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metoxifenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	439.2	376.86
7J	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-cloro-2-fluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	461.1	87.21
7K	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	423.2	613.53
7L	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	423.2	4851.83
7M	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-nitrofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	454.1	568.4
7O	(4R)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	445.2	2680.23
7P	(4R)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	444.1	431.9
7Q	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(2-piridiletil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	438.2	108.93
7R	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(2-(N-metilpirrolidinil)etil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	444.2	60.47
7S	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	424.2	135.68
7T	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(1-imidazolpropil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	441.2	16.46
7U	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-(4-metilpiperazinil))-hidrazinocarbonilmetil)-2-pirrolidona	431.2	331.07
7V	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(N-metilpirrolidinil)metil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	444.2	100.23
7W	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-pirimidinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	411.2	52.02

✓

314
314

7X	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(5-metilisoxazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	414.2	97.01
7Z	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,5-dimetilthiazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	444.2	15.04
7AA	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(2-metilpiperidinil)etil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	472.3	71.77
7BB	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3,4-dimetoxifenetil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	497.2	94.01
7CC	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	410.2	51.15
7DD	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	410.2	137.55
7EE	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(2,4-dimetoxipiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	470.2	218.55
7FF	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxipiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona	440.2	198.48

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

2020

Bogotá, D.C., 24/11/2009

Abogado

Margarita Castellanos Abondano

(Apoderado)

ASUNTO

Radicación

04 34582

Trámite

002

Evento

001

Actuación

430

Oficio

13398

Folios

012

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 12 a 91

1.2. Reivindicaciones: Folios: 92 a 174
Folios: 263 a 271 Memorial de 31/01/2008

1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/US02/32834
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	16/10/2002
Publicación. Internacional:	WO03/032981
Fecha Pub. Internacional:	24/04/2003
Fecha Inicio Fase Nacional:	16/05/2004
Fecha Sol. Nacional:	15/04/2004

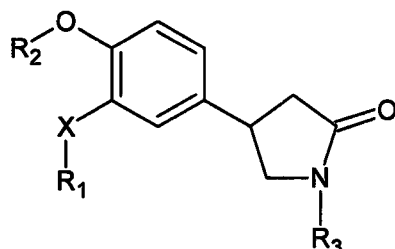
1.3. Prioridad: US60/329.314 de 16/10/2001

1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 256 a 271 Memorial de 31/01/2008
Folios: 283 a 300 Memorial de 12/05/2008
Folios: 303 a 314 Memorial de 05/09/2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud***Derivados 4-(4-alcoxi-3-hidroxifenil)-2-pirrolidona como inhibidores de PDE-4 para el tratamiento de síndrome neurológicos***Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 27: Se reivindica un compuesto de la fórmula (I):



Dentro de los compuestos reivindicados se encuentran las siguientes especies químicas:

4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

4(S)-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

(4S)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

(4R)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

Reivindicaciones 28 y 29: Se reivindican composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto acorde con la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Sustento Descriptivo

La invención hace referencia a inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) que presentan el núcleo 2-pirrolidona-4-(fenilo sustituido), los métodos para preparar los compuestos y las composiciones que los contienen, en particular los compuestos de la invención se relacionan con análogos de rolipram que no inducen emesis u otros efectos secundarios.

En el folio 15 del capítulo descriptivo se señala: el compuesto rolipram cuyo desarrollo comenzó como antidepresivo, inhibe selectivamente la enzima PDE4 y se ha convertido en un agente estándar para clasificar los subtipos de la enzima PDE. Los primeros trabajos en el campo de la PDE4 se centraron en la depresión e inflamación y posteriormente se extendieron para incluir indicaciones tales como demencia. Otros desarrollos clínicos de rolipram y otros inhibidores de PDE4 de primera generación fueron dejados de lado debido al perfil de efectos secundarios de estos compuestos. El efecto secundario más importante en primates es emesis, en tanto que los efectos secundarios más importantes en roedores son desgranulación testicular, debilitamiento de la musculatura lisa vascular, efectos psicotrópicos, mayor secreción de ácido gástrico y erosión de

estómago. En seres humanos el efecto secundario más importante comprende náuseas y emesis.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ³¹/₄₀₁₅** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. **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: 16/10/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9528926	"PDE IV inhibitors for treating multiple sclerosis"	02/11/1995
D2	US4012495	"4-(polyalkoxyphenyl)-2-pyrrolidones"	15/03/1977
D3	WO9307141	"Heterocyclic 3-phenylpyrrolidin-2-ones, their preparation and use for the manufacture of a medicament for inhibiting tumor necrosis factor production"	15/04/1993
D4	WO9219594	"Pyrrolidinones"	12/11/1992
D5	XP002224384	"Inhibition of cyclic adenosine-3',5'-monophosphate phosphodiesterase from vascular smooth muscle by rolipram analogues"	1989
D6	Artículo 1	"Influence of temperature on the enantioseparation of rolipram and structurally related racemates on chiracel-OD"	1996

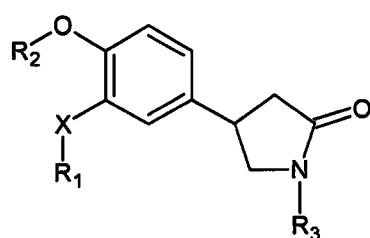
Anterioridades **D1** a **D4** en los folios 231 a 248 y antecedentes **D5** y **D6** en los folios 284 a 300.

4. **Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)**

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de los compuestos definidos en el pliego reivindicatorio y los revelados por el arte previo.

4.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

- Las reivindicaciones 1 a 29 de los folios 263 a 271 solicitan protección para un compuesto de la fórmula (I):



Dentro de las modalidades relevantes de la invención se encuentran las siguientes especies químicas:

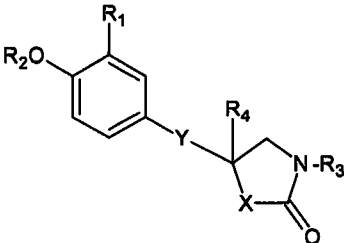
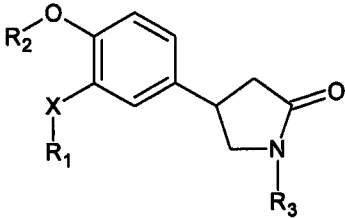
4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

4(S)-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

(4S)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

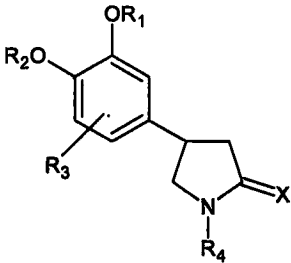
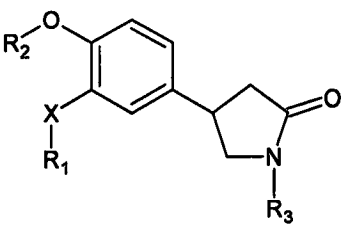
(4R)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

- El estado de la técnica revela los siguientes documentos técnicos:

Anterioridad D1	Materia Reivindicada
 R₁: alquilo C₁ a C₆ o heterociclo u -OR₅ R₅ es: alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₆ o un anillo heterociclo, arilo, aralquilo. R₂: alquilo C₁ a C₄ R₃: -H, alquilo C₁ a C₆, arilo sustituido por un grupo alcanolio C₁ a C₆ R₄: -H, alquilo C₁ a C₆ X: CH₂ Y: enlace directo	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R₂ es alquilo C₁ a C₄, R₃ es CH₂CONHR₅ R₅ es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

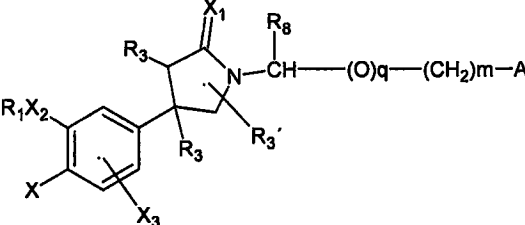
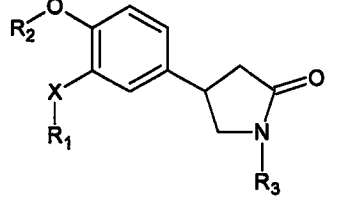
Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D1:

Al realizar el correspondiente estudio comparativo entre los elementos característicos de la materia reclamada y aquellos que presenta el estado del arte más próximo a la invención, es posible concluir que la única diferencia estriba en la incorporación de un grupo carboxamido intermedio entre el nitrógeno del anillo de pirrolidin-2-ona y el grupo arilo o heterocíclico que forma parte de las sustituciones características de la estructura Markush.

Anterioridad D2	Materia Reivindicada
 R_1 y R_2: es hidrocarbano hasta 18 átomos o alquilo C_1 a C_5 sustituido por halógeno R_3: -H o metoxi R_4: -H o alquilo de C_1 a C_5, fenilo, naftilo, tolil, xililo o alcanilo C_1 a C_6 X: O	 R_1 es alquilo C_1 a C_8 o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R_2 es alquilo C_1 a C_4, R_3 es CH_2CONHR_5 R_5 es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D2:

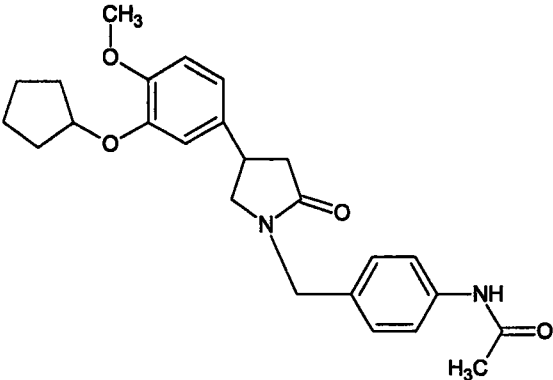
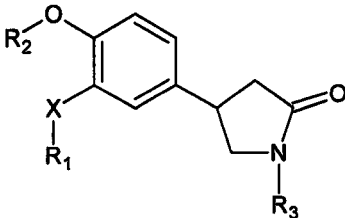
La diferencia entre la materia reivindicada y el contenido de la publicación **D2** estriba en que el sustituyente que acompaña el nitrógeno heteroatómico sobre el anillo de pirrolidina no incluye ninguna sustitución tipo CH_2CONHR_5 sino de tipo alquilo C_{1-5} o de naturaleza carbocíclica como fenilo y naftilo entre otras. Es posible que la estructura revelada en **D2** contenga sustituyentes tipo alcanilo con cadena carbonada de 1 a 6 átomos, pero no sustituyentes alquil-carboxamido-arilo.

Anterioridad D3	Materia Reivindicada
 R_1: alquilo C_1 a C_{12} X_2: O X: YR_2, halógeno o nitro, Y es O y R_2 es CH_3 X_3: H R_3: H R_3': H X_1: O R_8: H q: 0 a 1 m: 0 a 2 A: (2-, 3- ó 4-piridilo); 4-morfolinilo; 4-piperidinilo; (2- ó 3-tienilo); (1-, 2-, 4- ó 5- imidazolilo); (2- ó 5-pirimidinilo), (4- ó 5-tiazolilo).	 R_1 es alquilo C_1 a C_8 o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R_2 es alquilo C_1 a C_4, R_3 es CH_2CONHR_5 R_5 es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo,

Anterioridad D5	Materia Reivindicada
R₁: OMe R₂: OMe, O(CH₂)₃-COOEt, O(CH₂)₃-CONH-<i>n</i>-Bu R₃: H, Me, COOH, COOEt R₄: H, Me, COMe, Ph, Bz, COPh	pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R₂ es alquilo C₁ a C₄, R₃ es CH₂CONHR₅ R₅ es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D5:

Con respecto a D5 la diferencia técnica estriba en que el sustituyente que ocupa la posición 1 sobre el heteroátomo de nitrógeno en el anillo de pirrolidin-2-ona no es de tipo CH₂CONHR₅ sino de tipo COMe, Ph, COPh.

Anterioridad D6	Materia Reivindicada
	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R₂ es alquilo C₁ a C₄, R₃ es CH₂CONHR₅ R₅ es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D6:

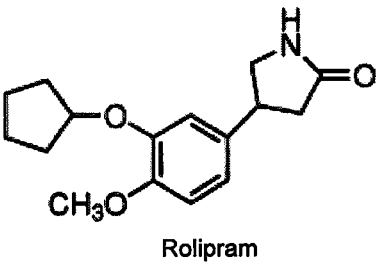
Con respecto a D6 la diferencia técnica estriba en que el sustituyente de la posición 3 sobre el anillo de fenilo corresponde a un anillo carbocíclico y no heterocíclico como en el caso de la materia reivindicada y por otra parte, el sustituyente sobre el nitrógeno heteroatómico del anillo de pirrolidin-2-ona no presenta la estructura CH₂CONHR₅ en la posición 1 sino CH₂PhNHCOCH₃.

Del problema técnico y el efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud la invención se presenta como una alternativa terapéutica para el tratamiento de síndromes neurológicos mediante la inhibición efectiva de la fosfodiesterasa PDE-4.

Los compuestos 4-(fenilo sustituido)-2-pirrolidinona presentan inhibición mejorada de la fosfodiesterasa con respecto al compuesto de referencia rolipram, además, muestran selectividad con respecto a la inhibición de otras clases de fosfodiesterasa PDE. Otros compuestos asociados a la inhibición de las isoenzimas PDE-4 son piclamilast, CP-840 y ariflo que sean catalogado como agentes antiinflamatorios útiles en el tratamiento de enfermedades como la artritis.

Los análogos de rolipram inhiben selectivamente la actividad del a enzima PDE-4 pero presentan efectos secundarios marcados como náusea, emesis, degranulación testicular, debilitamiento de la musculatura lisa vascular, efectos psicotrópicos y aumento en la secreción de ácido gástrico con la consecuente erosión estomacal.



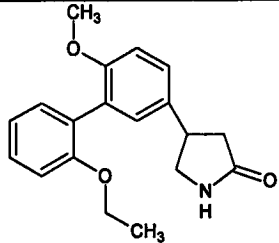
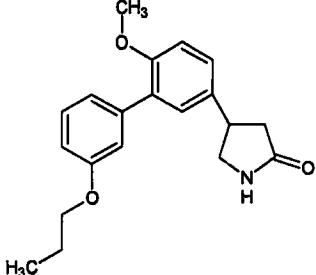
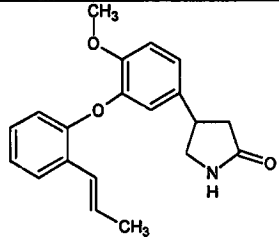
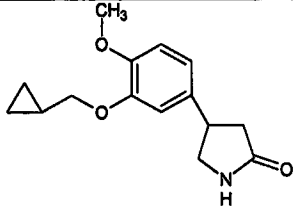
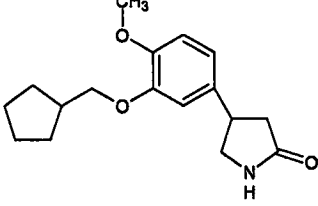
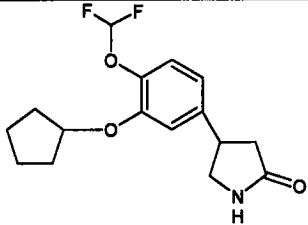
Los compuestos reivindicados se definen como inhibidores selectivos de la enzima PDE-4 que presentan ciertas ventajas, asociadas a un mejor perfil de efectos secundarios, de acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud (ver folios 15 a 17).

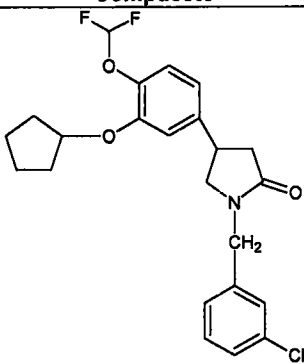
Al respecto es preciso señalar que no existe evidencia técnica sobre la reducción de los efectos secundarios asociados a los nuevos análogos estructurales de rolipram reivindicados y los estudios de actividad incluidos en la memoria descriptiva a partir del ejemplo 9 (folios 86 a 91) corresponden a ensayos *in vivo*, realizados con el fin de caracterizar la actividad farmacológica de los compuestos como agentes moduladores neurológicos por su capacidad de inhibir la enzima PDE-4.

En consecuencia, el efecto técnico valorado se deriva de la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de la enzima PDE-4 y se ratifica con los datos de IC₅₀ presentados junto con el memorial de respuesta de fecha 05/09/2008.

Según la tabla I (folios 310 a 314), los compuestos presentan los siguientes resultados de concentración mínima inhibitoria.

Ejemplo	Compuesto	PDE4D6 IC ₅₀ (nM)
Compuesto de referencia	Rolipram	290

Ejemplo	Compuesto	PDE4D6 IC ₅₀ (nM)
3A	 4-(4-metoxi-3-(2-feniletoksi)fenil)-2-pirrolidona	87,41
3B	 4-(4-metoxi-3-(3-fenil-1-propoxi)fenil)-2-pirrolidona	280,22
3C	 4-[4-metoxi-3-[1-(3-fenil-2-propenil)oxifenil]-2-pirrolidona	990,94
3D	 4-[4-metoxi-3-(2-ciclopropiletoksi)fenil]-2-pirrolidona	537,03
3E	 4-[4-metoxi-3-(2-ciclopentiletoksi)fenil]-2-pirrolidona	257,04
3F	 4-[4-difluorometoxi-3-ciclopentoxifenil]-2-pirrolidona	467,74

Ejemplo	Compuesto	PDE4D6 IC ₅₀ (nM)
4D	 (4S)-1-(3-clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	1165,91

Al respecto es preciso señalar que ninguno de los compuestos señalados presenta sustituciones tipo CH₂CONHR₅ sobre el heteroátomo de la pirrolidin-2-ona y dado que según el capítulo reivindicatorio de la solicitud (folios 263 a 271) el radical R₃ siempre es un grupo metil-carboxamido sustituido a su vez por arilo o heterociclo, no es claro para esta Superintendencia cómo el señor solicitante pretende demostrar un efecto técnico con resultados de actividad medidos sobre estructuras que no presentan esta clase de sustituciones.

Ahora bien, los que presentan sustituciones tipo carboxamido, caso del compuesto 70 de la tabla cuentan con resultados de actividad de 2680,23nM como concentración mínima requerida para inhibir el 50% de la enzima PDE-4, es decir, concentraciones evidentemente más altas que las requeridas para compuestos como los revelados por el documento D5 con valores de IC₅₀ de 16 y 22 µM en el caso de los ejemplos 15 y 17 respectivamente (ver folio 286).

Así las cosas, las diferencias técnicas señaladas por esta superintendencia y destacadas por el señor solicitante no parecen conferir un efecto técnico inesperado por cuanto ya se tenía conocimiento de la actividad inhibidora de la enzima PDE-4 asociada al farmacóforo de 4-fenil-pirrolidin-2-ona. Y se establece con certeza que en la investigación y desarrollo de compuestos con actividad PDE4 existen series bioisósteras que conservan la actividad biológica del rolipram.

Por las razones expuestas esta superintendencia considera que una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar tanto los elementos técnicos estructurales que definen los compuestos reivindicados como el efecto técnico asociado al farmacóforo, toda vez que en virtud de las enseñanzas técnicas reveladas por el conjunto de documentos [D1 y D5] o [D2 y D5] o [D3 y D5] o [D4 y D5] era posible anticipar las características de la materia reivindicada. Por consiguiente, el objeto definido en los folios 263 a 271 carece de altura inventiva e incumple las disposiciones normativas del artículo 18 de la Decisión 486.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9528926	1 a 29	Nivel Inventivo
D2	US4012495	1 a 29	Nivel Inventivo
D3	WO9307141	1 a 29	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 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 quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 4047	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---