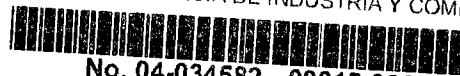


CASTELLANOS & CO.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

379
329

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- -00015-0000

Fecha: 2010-04-12 14:28:48 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAALQUL Folios: 7

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

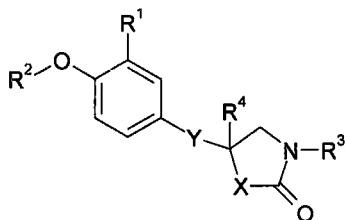
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 13398, notificado por fijación en lista el 27 de noviembre de 2009 correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

Nivel Inventivo

D1 (WO9528926)

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

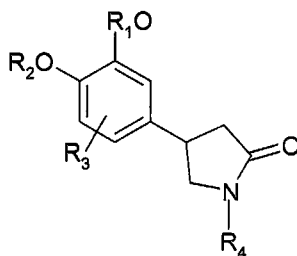
Por otra parte, su Despacho afirma que D1 revela compuestos de la siguiente fórmula:



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:

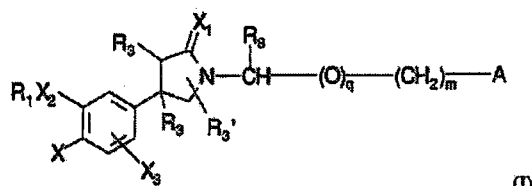


En esta fórmula, el radical R₄ sobre el anillo de nitrógeno corresponde a H, alquilo, arilo o acilo. Este género de compuestos no sugiere ningún compuesto dentro del acá reivindicado toda vez que la definición de R₃ sobre el anillo de nitrógeno en la presente invención corresponde a -CH₂CONHR⁵

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-metililoxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona [Compuesto 4(s')]. Revela igualmente los compuestos del ejemplo 5 cuando R es -CH₃ o -COCH₃. 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 $-CHR_8-(O)_q-(CH_2)_m-A$. A diferencia de la anterioridad D3, el compuesto de la presente invención enseña que el grupo R^3 (sustitución sobre el nitrógeno) corresponde a CH_2CONHR^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.

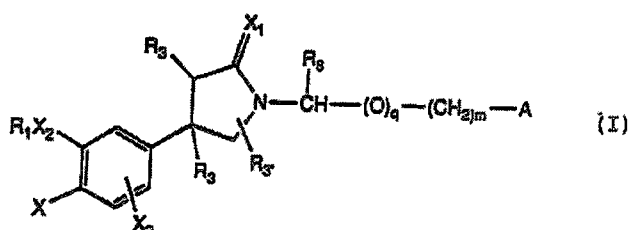
D4 (WO 92/19594)

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.

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 $-\text{CHR}_8-(\text{O})_g-(\text{CH}_2)_m-\text{A}$ a diferencia del compuesto de la presente solicitud el cual está sustituido en la posición 1 por el racial R^3 correspondiente a $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$.

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.

Documento D5 (XP002224384)

El documento D5 revela en las tablas I y II el compuesto rolipram, 29 derivados del mismo, el compuesto Ro 20-1724 y finalmente el compuesto trequinsina. Ninguno de estos compuestos revelan o sugieren los compuestos de la presente invención. En efecto, las definiciones de R^1 , R^3 y R^4 no son reveladas ni sugeridas por D5.

Por otra parte, como bien nota el señor examinador, los compuestos revelados en D5 no tienen un sustituyente $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ sobre el átomo de nitrógeno de la pirrolidona como ocurre en la presente invención. En efecto, en el documento D5, el átomo de nitrógeno sobre la pirrolidona se encuentra no sustituido o sustituido por CH_3 , COCH_3 , fenilo, bencilo o CO-fenilo.

Documento D6 (Artículo 1)

En cuanto al documento D6, éste revela un estudio sobre el impacto de la temperatura sobre la separación quiral del rolipram y otras 9 compuestos cercanos. De estos 10 compuestos, rolipram (compuesto 1) y los compuestos 2-9 presentan un grupo 2-pirrolidona. En cada uno de estos 9 compuestos, el átomo de nitrógeno de la pirrolidona se encuentra no sustituido (compuestos 1 y 7-9) o sustituido por bencil-NH-CO- CH_3 (compuesto 2), nitro bencilo (compuesto 3), piridilmetilo (compuesto 4), $-\text{CO}-\text{CH}_3$ (compuesto 5), u $-\text{OH}$ (compuesto 6). Los anteriores compuestos no anticipan ni sugieren los compuestos acá reivindicados. De hecho, los compuestos revelados en D6 no proporcionan ninguna sugerencia de compuestos donde R^3 es $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$

En conclusión, ninguno de los compuestos D1-D6 sugiere compuestos donde R^3 es $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ y R^5 es fenil, naftil, bifenil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidrotienil, pirrolidinil, isoxazolinil, furil, tienil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, piridil, pirimidinil, indolil, quinolinil, isoquinolinil o naftiridinil los cuales pueden ser sustituidos o no sustituidos.

Respecto a los datos presentados, argumenta el examinador que *ninguno de los compuestos señalados (3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 4D) presenta sustituciones tipo $-CH_2CONHR^5$ sobre el átomo de la pirrolidin-2-ona y dado que según el capítulo reivindicatorio el radical R^3 siempre es un grupo metil-carboxamido sustituido a su vez por arilo o heterociclo, no es claro como el solicitante pretende demostrar un efecto técnico con resultados de actividad medidos sobre estructuras que no presentan esta clase de sustituciones.*

? *poderrante.*

Sobre este punto nuestro apoderado nos ha indicado que esto se debió a un error ya que el solicitante solo pretendía presentar datos de los compuestos dentro del género reivindicado como indicaré posteriormente.

Por otra parte, el examinador afirma que *"los compuestos que presentan sustituciones tipo carboxamido caso del compuesto 7O cuentan con resultados de actividad de 2680, 23 nM, como concentración mínima requerida para inhibir el 50 % de la enzima PDE-4, es decir, concentraciones mas altas que las requeridas para compuestos como los revelados en D5 con valores de IC_{50} de 16 y 22 μM en el caso de los ejemplos 15 y 17 respectivamente".*

Contrario a la afirmación del señor examinador, pongo de presente que los valores de 16 y 22 μM de los ejemplos 15 y 17 de D5 corresponden en realidad a 16,000 y 22,000 nM respectivamente, es decir, el compuesto del ejemplo 7O tiene una concentración evidentemente menor (2680,23nM) que la presentada por los ejemplos 15 y 17 del documento D5 (16,000 y 22,000 nM). Aparentemente, el señor examinador falló en realizar las conversiones respectivas entre nM y μM .

No obstante lo anterior, el solicitante nos ha indicado que el valor de IC_{50} del compuesto 7O (2680,23nM) así como de algunos otros compuestos puede ser incorrecto ya que después de verificar los datos presentados, el valor para el compuesto 7O corresponde en realidad a 377 nM el cual sigue siendo una concentración todavía más baja que la requerida por los compuestos 15 y 17 de D5 (16,000 y 22,000 nM).

Ahora bien, con el fin de presentar datos para los compuestos dentro del género reivindicado, esto es, cuando R^3 es $-CH_2CONHR^5$, los siguientes compuestos presentan actividades inhibitorias IC_{50} menores a 200 nM.

Ejemplo No	Nombre del Compuesto
7C	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7G	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-clorofenil)-

Ejemplo No	Nombre del Compuesto
	aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7H	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7J	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-cloro-2-fluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7W	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-pirimidinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7X	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(5-metilisoxazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7Z	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,5-dimetiltiazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7BB	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3,4-dimetoxifeneti-l)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7CC	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7DD	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-pridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7FF	4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxipiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

En consecuencia, 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 dentro del género reivindicado. Es más, los compuestos específicos descritos en las anterioridades no caen dentro del alcance del género de compuestos reivindicado ni tampoco sugiere compuestos que caigan dentro del dicho género. Adicionalmente, se ha demostrado que la actividad farmacológica de los compuestos reivindicados es superior a la revelada en el estado de la técnica lo cual ha quedado en evidencia con los valores IC₅₀ de los compuestos de la invención donde R³ es -CH₂CONHR⁵.

En consecuencia, solicito a su Despacho conceder el privilegio de patente de invención a la presente solicitud toda vez que los compuestos de la presente invención son inventivos en vista de los compuestos del estado de la técnica.

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

335.
334

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

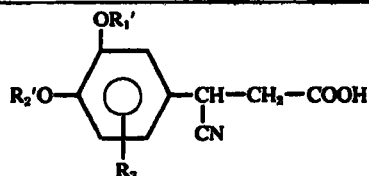
Bogotá, D.C. 12 ABR 2010

The compounds of general Formula IV can be prepared as follows:

F. 3-(Substituted Phenyl)-3-cyanopropionic Acid

By reaction a corresponding substituted benzalmonic ester (see under [A]) with potassium cyanide in the same quantitative ratios and with the same reaction times as described under (D), but under boiling heat, the 3-(substituted phenyl)-3-cyanopropionic acids are obtained. These acids are isolated after evaporation of the solvents, taking up the residue in water, washing with ethyl acetate, and acidification of the aqueous phase; the products are purified by crystallization.

(F)

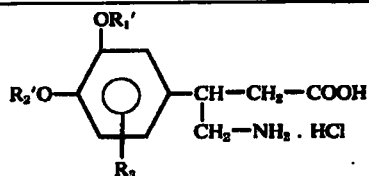


	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Yield (% of Theory)	Melting pt. (Recrystallizing Agent)
a	-CH ₃	-CH ₃	-H	54	m.p. 133-135° (ethanol)
b	-CH ₂ -	-	-H	63	crude product (TLC, IR)
c	-CH ₂ CH ₂ -	-	-H	76	crude product (TLC, IR)
d	-CH ₃	-CH ₃	5-OCH ₃	78	crude product (TLC, IR)

G. 3-(Substituted Phenyl)-4-aminobutyric Acid Hydrochloride (IV)

100 millimoles of 3-(substituted phenyl)-3-cyanopropionic acid (see [F]) is hydrogenated in 200 ml. of glacial acetic acid with the addition of 9.5 ml. of concentrated hydrochloric acid over 3 g. of platinum dioxide at room temperature and 100 atmospheres until 2 moles of hydrogen have been absorbed. The product is filtered off from the catalyst and concentrated under vacuum. The 3-(substituted phenyl)-4-aminobutyric acid hydrochlorides are obtained by crystallization of the mostly oily residue.

(G)

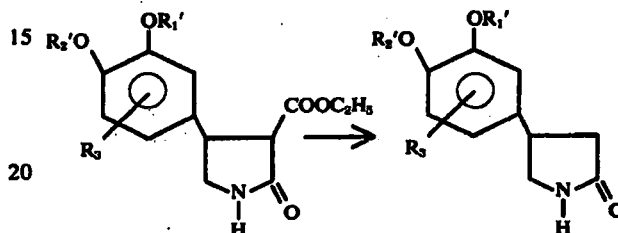


	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Yield (% of Theory)	Melting pt. (Recrystallizing Agent)
a	-CH ₃	-CH ₃	-H	50	m.p. 220° (decomp.) (AcOH)
b	-CH ₂ -	-	-H	43	m.p. 210° (1N HCl)
c	-CH ₂ CH ₂ -	-	-H	52	m.p. 207° (ethanol-DIP)
d	-CH ₃	-CH ₃	5-OCH ₃	45	m.p. 204° (isopropanol)

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following preferred specific embodiments are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever.

EXAMPLE 1

4-(Substituted Phenyl)-2-pyrrolidones



- 50 millimoles of a 4-(substituted phenyl)-2-pyrrolidone-3-carboxylic acid ethyl ester (according to [C]) is heated to the boiling point for 1 hour with 200 ml. of ethanol and 60 ml. of 1N sodium hydroxide solution. After the solvents have been distilled off under vacuum, the residue is taken up in ethyl acetate and extracted with water, optionally while adding some sodium hydroxide solution. After saturation with NaCl, 4-(substituted phenyl)-2-pyrrolidone-3-carboxylic acid is precipitated from the aqueous phase with 5N hydrochloric acid. After allowing the reaction mixture to stand for a certain time under cold conditions, the reaction mixture is vacuum-filtered and washed with a small amount of ice water. Decarboxylation of the pyrrolidone-carboxylic acid takes place by heating to 200° under vacuum until the evolution of CO₂ has ceased. The residue is recrystallized, optionally while adding carbon.

	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Yield (% of Theory)	Boiling pt. Melting pt. (Recrystallizing Agent)
a	-CH ₃	-CH ₃	-H	81	120° (W)
b	-H	-CH ₃	-H	45	144° (isopropanol)
c	-CH ₃	-H	-H	40	b.p.o.s 230° (*)
d	-CH ₃	-CH ₃	2-OCH ₃	57	93° (EE)
e	-CH ₃	-CH ₃	6-OCH ₃	65	103° (EE)

(*) Chromatography on silica gel (Bz. AcOH-H₂O, 10:10:1) under simultaneous saponification of the 4-acetoxy group.

1(a) 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone

1(b) 4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone

1(c) 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone

1(d) 4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone

1(e) 4-(3,4,6-trimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone

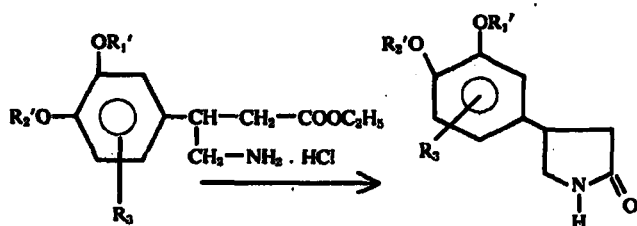
D₂

336

336

EXAMPLE 2

4-(Substituted Phenyl)-2-pyrrolidones



Method I

10 millimoles of a 3-(substituted phenyl)-4-aminobutyric acid ethyl ester hydrochloride is dissolved in 15 ml. of dimethylformamide, combined with 1.4 ml. of triethylamine (10 mmol), and heated for 6 hours to 70°. After evaporation under vacuum, the mixture is worked up as usual with ethyl acetate.

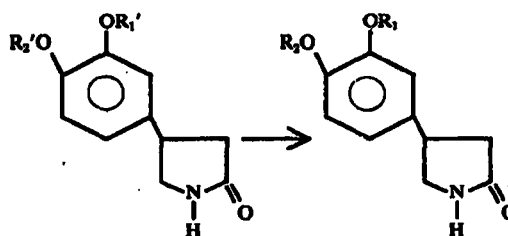
Method II

Under agitation, 10 mmol of a 3-(substituted phenyl)-4-aminobutyric acid ethyl ester hydrochloride and 1.4 ml. of triethylamine (10 mmol) are heated in 50 ml. of benzene to the boiling point until the ninhydrin reaction is negative; the mixture is then worked up as usual.

15 1.26 g. of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone (57% of theory); m.p. 120° (water).

EXAMPLE 4

4-(Alkoxy-methoxyphenyl)-2-pyrrolidones

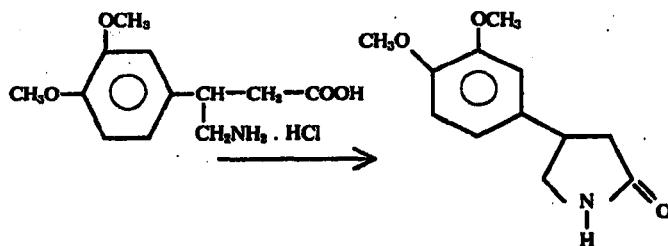


Meth- od	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Yield (% of Theory)	Boiling pt. Melting pt. (Recrystal- lizing Agent)
a I	-CH ₃	-CH ₃	-H	63	m.p. 120° (W)
b II	-CH ₃	-CH ₃	-H	49	m.p. 157° (EE)
c II	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	54	m.p. 104° (EE)
d II	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-H	-H	50	m.p. 150° (EE)
e I	-CH ₃	CH ₃ -H	-H	10	b.p. 230° chromatography on SiO ₂ (Bz- AcOH-H ₂ O, 10:10:1)
f II	-CH ₃	-CH ₃	5-OCH ₃	72	m.p. 129° (W)

2(a) 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone
2(b) 4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-pyrrolidone
2(c) 4-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-2-pyrrolidone
2(d) 4-(3-isobutoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
2(e) 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
2(f) 4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone

EXAMPLE 3

4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone



2.76 g. of 4-amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-butyric acid hydrochloride is combined with 1.4 ml. of triethylamine (10 mmol) in 2 ml. of ethanol and then heated under vacuum (0.4 - 0.6 torr [mm. Hg]) to 200°-210°

until no free amino acid can be detected any longer by a spot analysis with ninhydrin. The usual working up procedure with ethyl acetate yields, from the residue,

Method A

10 millimoles of a 4-(hydroxyalkoxyphenyl)-2-pyr-

rolidone is dissolved in 5 ml. of dimethylformamide, combined under ice cooling with 500 g. of a 50% sodium hydride - paraffin oil suspension (10.5 mmol), and heated gradually to 60° under agitation. After the

41. Por ejemplo, en los Estados Unidos de América se han utilizado nombres como IDAHO POTATOES o FLORIDA ORANGES y se han protegido en virtud de la legislación nacional sobre marcas contra la competencia desleal y la infracción de marcas, estén o no registradas en la USPTO. Además, muchas indicaciones geográficas extranjeras están protegidas en el marco del sistema de marcas de certificación, como DARJEELING (U.S. Reg. No. 2.685.923) –India- y JAMAICA BLUE MOUNTAIN COFFEE (U.S. Reg. No. 1.414.598) –Jamaica.

42. Una marca colectiva es un tipo de marca cuyo uso está reservado a los miembros de un organismo colectivo. Ese organismo puede ser una asociación o cooperativa de fabricantes, productores o comerciantes. El organismo colectivo es el titular de la marca colectiva y sus miembros tienen el derecho exclusivo al uso de esa marca. En general, el uso de una marca colectiva está regido por reglas que han de presentarse ante la oficina de propiedad industrial junto con la solicitud de registro. La cuestión de si una indicación geográfica puede registrarse como marca colectiva depende totalmente de la legislación nacional.

43. Cuando una indicación geográfica ha sido registrada como una marca colectiva, la asociación a la que pertenece tiene el derecho de prohibir su utilización por personas que no sean miembros de ésta. No obstante, en caso de conflicto con un derecho anterior adquirido por prelación en el uso de la marca (*senior right*, derecho que se reconoce en los países de *common law* a la parte que sea la primera en utilizar la marca en el mismo país, con prioridad sobre la parte que sea la primera en presentar una solicitud de registro de marca), los miembros de la asociación pueden quedar excluidos del uso de la marca colectiva. Además, el registro de una indicación geográfica como marca colectiva no puede ser un impedimento, *per se*, para que la marca se convierta en un término genérico. Asimismo, las leyes de algunos países contienen requisitos estrictos de utilización que pueden redundar en la anulación del registro de la marca colectiva en caso de que no se utilice con continuidad.

44. Por el contrario, las marcas de certificación (y las marcas de garantía) no son propiedad de un órgano colectivo, como una asociación de productores, sino de una autoridad de certificación. Esa autoridad puede ser un consejo local o una asociación que no participe en la producción o el comercio de los productos de que se trate. Esto último es especialmente importante porque incumbe al propietario de la marca de certificación asegurar que las mercancías que llevan la marca de certificación posean las calidades certificadas. Una marca de certificación puede utilizarse para certificar, entre otras cosas, el origen de los productos o servicios. La solicitud de registro de una marca de certificación ira acompañada de la reglamentación por la que se rige la utilización de dicha marca de certificación. Con respecto a la posibilidad de registrar las indicaciones geográficas como marcas de certificación y marcas de garantía, serán aplicables los mismos principios que para el registro de marcas colectivas.

45. La “etiqueta agrícola” francesa (en francés “label agricole”) es una forma especial de indicación geográfica protegida que se asemeja al concepto de marca colectiva. Una etiqueta agrícola es una marca colectiva que certifica que un producto alimenticio o producto agropecuario no nutritivo y no transformado (como las semillas de cereales) posee una combinación de características específicas y un nivel de calidad que son superiores a los de los productos similares. Una etiqueta agrícola puede ser nacional (conocida como “etiqueta roja”) o regional; esta última se refiere a características que son específicas, tradicionales o representativas de una región. Los productos respecto de los cuales se ha establecido una denominación de origen, o algunas categorías de vinos (inclusive si no benefician de una denominación de origen) no pueden ser objeto de protección por medio de una etiqueta

evolution of hydrogen has ceased, 11 mmol of the corresponding R-halogenide and 100 mg. of sodium iodide in 3 ml. of dimethylformamide are added thereto at 0°, and the mixture is heated for 3 hours to 100° under agitation. Then, the solvent is distilled off under vacuum and the residue worked up as usual with ethyl acetate, including an extraction with 2N sodium hydroxide solution.

Method B

10 millimoles of a 4-(hydroxyalkoxyphenyl)-2-pyrrolidone, 11 mmol of the corresponding halogenide, and 1.45 g. of potassium carbonate (10.5 mmol) are

heated in 30 ml. of acetone for 38 hours under agitation to the boiling point. The residue remaining after the inorganic salts have been vacuum-filtered and the residue evaporated under vacuum is worked up as indicated in method A.

Method C

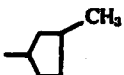
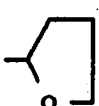
10 millimoles of a 4-(hydroxyalkoxyphenyl)-2-pyrrolidone is dissolved in 22 ml. of 0.5N sodium butylate solution in butanol and heated to the boiling point with 11 mmol of the corresponding halogenide for 10 hours under agitation. The reaction mixture is worked up as described under method A.

$R_2=CH_3$	R_1	Method	Yield (% of Theory)	Melting Point (Recrystallizing Agent)
a	$-C_4H_9$	C	62	123° (EE)
b	$-C_3H_7$	B	42	124° (EE-DIP)
c	$-C_4H_9$	C	47	125° (DIP)
d	$-C_6H_{13}$	A	48	119° (EE-DIP)
e	$-CH(CH_3)_2$	A	44	123° (EE-DIP)
f	$-CH(CH_3)C_2H_5$	B	41	105° (EE-DIP)
g	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	B	40	150° (EE)
h	$-CH_2-CH=CH_2$	B	46	104° (EE-DIP)
i	$-CH_2-CH=C(CH_3)_2$	B	38	123° (EE-DIP)
k	$-CH_2OCH_3$	A	38	94° (triturate with DIP)
l	$-CH_2-CON(C_2H_5)_2$	A	36	117° (EE-petroleum ether)
m	$-CH_2CH_2OH$	A	34	108° (EE)
n	$-CH_2CF_3$	B	36	110° (EE)
o	$-CH_2-C_6H_5$	A	57	132° (EE)
p	$-C_6H_5$	K_2CO_3	71	132° (EE)
 DMF 30' 130°				
a'	$-C_{10}H_{21}$	A	49	117° (EE)
b'	$-C_{10}H_{27}$	A	40	119° (EE)
c'	$-CH_2-CH(CH_3)C_2H_5$	A	50	140° (EE)
d'	$-CH_2-C(CH_3)_3$	A	21	166° (EE-DIP)
e'	$-CH_2-CH_2-CH(CH_3)_2$	A	61	139° (EE)
f'	$-CH_2-C\equiv CH$	A *	60	116° (EE-DIP)

338

337
338

-continued

$R_2=CH_3$	R_1	Method	Yield (% of Theory)	Melting Point (Recrystallizing Agent)
g'	$-CH_2-C\equiv N$	A	48	144° (EE-DIP)
h'		A	20	140° (EE-DIP)
i'		A *	30	132° (EE)
k'		A	20	128° (EE-DIP)
l'		A **	22	128° (EE-DIP)
m'		A **	19	120° (EE-DIP)
n'		A **	12	128° ***
o'		A **	20	107° ***
p'	$-CH_2-$ 	A	50	123° (EE)
q'	$-CH_2-$ 	A **	36	132° (EE-Hexane)
r'		A	32	173-176° (Ethanol)
s'	$-CH_2-C\equiv CH_2$	B	63	130° (EE-DIP)

* Using hexamethylphosphoric triamide instead of DMF

** The tosylate was used instead of the R-halogenide

*** Chromatography on SiO_2 , CH_2Cl_2 -acetone (1:1)

$R_1=CH_3$	R_2	Method	Yield (% of Theory)	Melt. Pt. (Recryst. Agent)
q	$-C_2H_5$	C	47	168° (EE)
r	$-C_4H_9$	C	62	118° (DIP)
s	$-CH_2-CON(C_2H_5)_2$	A	53	95° (EE)
t'	$-CH_2-C\equiv CH$	A(*)	61	126° (EE)
u'		A(*)	62	104° (EE)

$R_1=R_2$	R_2	Method	Yield (% of Theory)	Melt. Pt. (Recryst. Agent)
v'	$-C_2H_5$	A(+)	83	146-148° (EE-DIP)
w'	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	A(+)	42	88° (hexane)

(*) Using hexamethylphosphoric triamide instead of DMF.

(+) Method A, but using 4-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-pyrrolidone as the starting material

- a 4-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 b 4-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 c 4-(3-butoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 d 4-(3-hexyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 e 4-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone

-continued

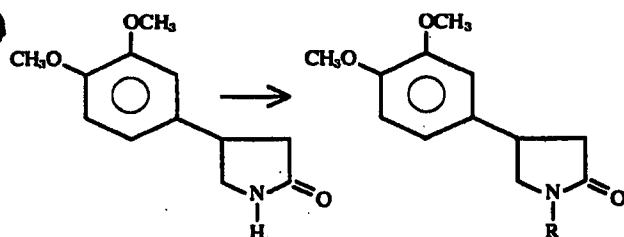
- f 4-(3-[1-methylpropoxy]-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 g 4-(3-isobutoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 h 4-(3-allyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 i 4-(3-[3-methyl-2-butenyloxy]-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 k 4-(3-methoxymethoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 l 4-(3-diethylaminocarbonylmethoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 m 4-(3-[2-hydroxyethoxy]-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 n 4-(3-[2,2,2-trifluoroethoxy]-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 o 4-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 p 4-(3-phenoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 q 4-(3-methoxy-4-ethoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 r 4-(3-methoxy-4-butoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 s 4-(3-methoxy-4-diethylaminocarbonylmethoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 a' 4-(3-decyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 b' 4-(3-octadecyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 c' 4-(3-[2-methylbutyl]-oxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 d' 4-(3-neopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 e' 4-(3-isopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 f' 4-(3-[2-propenyl]-oxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 g' 4-(3-cyanomethoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 h' 4-(3-cyclobutoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 i' 4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 k' 4-(3-cyclohexyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 l' 4-(3-[3-methylcyclopentyl]-oxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 m' 4-(3-[2-methylcyclopentyl]-oxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 n' 4-(3-[3-tetrahydrofuryl]-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 o' 4-(3-[3-tetrahydrofuryl]-oxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 p' 4-(3-cyclopropylmethyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 g' 4-(3-cyclopentylmethyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 r' 4-(3-[2-oxa-cyclopentyl]-oxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 s' 4-(3-methallyloxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 t' 4-(4-propenyloxy-3-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 u' 4-(4-cyclopentyloxy-3-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 v' 4-(3,4-diethoxyphenyl)-2-pyrrolidone
 w' 4-(3,4-diisobutoxyphenyl)-2-pyrrolidone.

The starting material for producing the compounds 4 v' and 4 w' (4-[3,4-dihydroxyphenyl]-2-pyrrolidone) is prepared from the dimethyl ether 1 a as follows:

4.75 g. of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone (20 mmol) is dissolved in 130 ml. of methylene chloride and at -80° combined dropwise under the exclusion of moisture and under agitation with 11.0 g. of boron tribromide (44 mmol), dissolved in 40 ml. of methylene chloride. The mixture is allowed to warm up to room temperature overnight, poured into water, and the crystalline precipitate is vacuum-filtered. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate after saturation with NaCl. The ethyl acetate extract is concentrated by evaporation, and the residue is recrystallized from water together with the crystalline precipitate, thus obtaining 3.35 g. of 4-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-pyrrolidone, m.p. 209° - 215° .

EXAMPLE 5

1-Substituted 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidones



R = $-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$

a. 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-2-pyrrolidone

2.21 g. of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone (10 mmol) is dissolved in 15 ml. of dimethylformamide, combined under ice cooling with 530 mg. of a 50% sodium hydride — paraffin suspension (11 mmol), and gradually heated to 60° under agitation. After the evolution of hydrogen has ceased, 1.56 g. of methyl iodide (11 mmol) in 5 ml. of dimethylformamide is added dropwise at 0° and the mixture heated for 15 minutes to 50° . Thereafter, the mixture is poured into water, worked up as usual with ethyl acetate, and the product thus obtained is 1.3 g. of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methyl-2-pyrrolidone (55% of theory); m.p. 69° (diisopropyl ether).

b. 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone

With the use of 0.86 g. of acetyl chloride (11 mmol) in place of the methyl iodide, 1-acetyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone is obtained analogously to method (a). Yield: 1.4 g. (53% of theory); m.p. 135° (ethanol).

c. 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-phenyl-2-pyrrolidone

2.21 g. of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone (10 mmol), 3.5 g. of iodobenzene (17 mmol), 1.44 g. of potassium carbonate (10.4 mmol), and 100 mg. of pulverized copper are heated for 2 hours to 180° . The mixture is worked up as usual with ethyl acetate, yielding 2.2 g. of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-phenyl-2-pyr-

rolidone (74% of theory); m.p. 104° (ethyl acetate/diisopropyl ether).

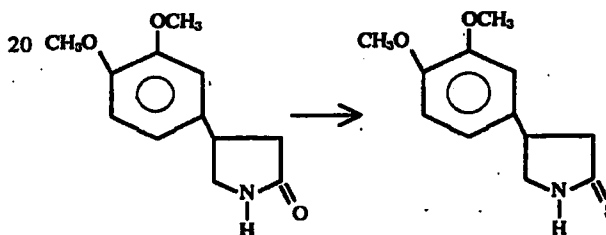
d.

4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone-1-acetamide

Analogously to 5(a), but with 5 ml. of hexamethylphosphoric triamide as the solvent, the sodium salt of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone is prepared; this product is combined with 0.94 g. of chloroacetamide (10 mmol) at 0° . The reaction mixture is heated for 4 hours to 70° - 90° , cooled, diluted with water, and worked up as usual with ethyl acetate, including an extraction with 2N sodium hydroxide solution. Yield: 0.64 g. (23% of theory); m.p. 162° (ethanol/DIP).

EXAMPLE 6

4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-pyrrolidone-2-thione



1.98 g. of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-pyrrolidone (9 mmol) and 5.4 g. of phosphorus pentasulfide (5.4 mmol) are suspended in a mixture of 9 ml. of acetonitrile and 9 ml. of glycol dimethyl ether. At room temperature and under agitation, 1.4 g. of sodium bicarbonate (18 mmol) is added thereto in small portions. While stirring for another 1.5 hours, the suspension is first dissolved, and shortly thereafter the desired 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-pyrrolidone-2-thione is crystallized. The reaction mixture is poured into ice water and vacuum-filtered.

Yield: 1.57 g. (78% of theory); m.p. 151° - 152° (ethanol).

Analogously, the following compounds are produced:

4-(3-isobutoxy-4-methoxyphenyl)-pyrrolidine-2-thione (6 a) and

4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-pyrrolidine-2-thione (6 b).

~~341~~
347

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

Radicación No. 04 34582

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/4015

Concepto Técnico No. 2276

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 48 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
Folios: 329 a 335 Memorial de 12/04/2010

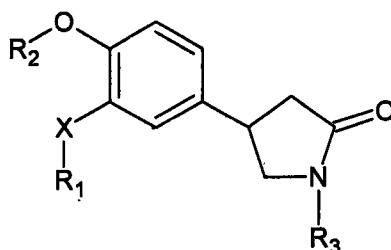
2. Objeto de la invención

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 K³¹/4015** 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. Respuesta a los argumentos del solicitante

Mediante memorial de fecha 12/04/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- *"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".*

Al respecto es preciso señalar que si bien el documento D1 no enseña una sustitución de tipo CH₂CONHR₅ sobre el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina no existe relación de causalidad entre la diferencia estructural que señala el señor solicitante y el efecto farmacológico señalado, toda vez que de acuerdo con la publicación los derivados de pirrolidin-2-ona son capaces de modular la actividad de las fosfodiesterasas PDEIV.

De esta manera, la incorporación del grupo específico CH₂CONHR₅ no configura un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, toda vez que los compuestos conservan la actividad y no existe evidencia técnica alguna que sustente algún tipo de superioridad biológica de la serie de compuestos reivindicada.

- *"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-metililoxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona [Compuesto 4(s')]. Revela igualmente los compuestos del ejemplo 5 cuando R es -CH₃ o -COCH₃. Ninguno de estos compuestos anticipa o sugiere los compuestos del género acá reivindicado de tal manera que un 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".

Al respecto es preciso señalar que el antecedente **D2** no sólo menciona los ejemplos específicos citados por el señor solicitante (o) y (s') también relaciona una estructura genérica de fórmula (I) para la cual se presenta un sustituyente tipo R_4 sobre el heteroátomo del anillo de pirrolidin-2-ona, que puede llegar a ser un átomo de hidrógeno, una cadena alquílica de 1 a 5 átomos de C, un anillo de fenilo, naftilo, tolilo, xililo o un grupo alcanilo de 1 a 6 átomos (ver folios 237, 238 y 336 a 340).

Así las cosas, si bien en el antecedente no aparece que R_4 pueda llegar a ser un grupo de tipo CH_2CONHR_5 en el que R_5 es fenilo, naftilo o bifenilo, heterociclo, si se establece que pueda ser alcanilo o un grupo aromático y dado que el señor solicitante no logró comprobar con un estudio serio de actividad biológica el efecto inesperado atribuido a la serie de compuestos reivindicados y con base precisamente en las diferencias estructurales que señala mediante su memorial de respuesta de 12/04/2010, esto es, la incorporación de un grupo CH_2CONHR_5 cuando en el antecedente **D2** sólo se mencionaba la presencia de un grupo CO-alquilo o de un anillo aromático, es preciso reiterar que para esta Superintendencia la materia carece de altura inventiva dado que una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar los elementos estructurales que definen a los compuestos reivindicados, así como su actividad biológica a partir de las enseñanzas reveladas en conjunto por las publicaciones **D2** y **D5**, toda vez que en **D5** se contempla la posibilidad de que el sustituyente R_4 sobre el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidin-2-ona pueda ser de tipo COMe, COPh y la actividad como inhibidores PDE-IV permanece. Así las cosas, la presencia o ausencia del grupo carboxamido no interfiere en el efecto farmacológico de los compuestos y basta con el grupo carbonilo sustituido para que los compuestos exhiban resultados importantes en términos de actividad.

- *"A diferencia de la anterioridad D3, el compuesto de la presente invención enseña que el grupo R_3 (sustitución sobre el nitrógeno) corresponde a CH_2CONHR_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".*

"En dicha fórmula el grupo pirrolidina en todos los compuestos reivindicados están sustituidos en la posición 1 por el grupo $-CHR_8(O)_q(CH_2)_m-A$ 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".

Esta Superintendencia concuerda con el señor solicitante en que la publicación **D3** no señala la presencia del grupo CH_2CONHR_5 sobre el heteroátomo del anillo de 2-pirrolidin-2-ona. Sin embargo, en la publicación se establece que el sustituyente incorporado sobre el heteroátomo presenta mayor complejidad, por lo que puede ser de tipo $-CH(R_8)(O)_q(CH_2)_m-A$ para el que R_8 es $-H$, q es 0 ó 1, m es 0 ó 2 y A es (2,3 ó 4-piridil), 4-morfolinil, 4-piperidinil, (1-,2-,4- ó 5-imidazolil), 2 ó 3-tienil, entre otros. Y aún cuando en la publicación no se mencione su actividad farmacológica como inhibidor de PDE-IV, al combinar sus enseñanzas con las de la publicación **D5** es posible anticipar las características estructurales de los compuestos reivindicados en la medida que el sustituyente ubicado sobre el heteroátomo puede presentar un

grupo carbonilo y un anillo de tipo heterocíclico y porque en la publicación D5 se divulga la actividad del grupo farmacofórico como inhibidor PDE-IV.

Así las cosas, es pertinente señalar que el análisis de altura inventiva realizado por esta Superintendencia siempre tuvo en cuenta las enseñanzas que en conjunto revelaron los antecedentes D3 y D5, por lo que frente a los argumentos del señor solicitante es necesario señalar que desconocen el estado del arte divulgado por D5 en el que se indicaron las posiciones de sustitución más representativas para análogos de Rolipram y se contempló la posibilidad de que sobre el heteroátomo de pirrolidin-2-ona se incorporara un grupo COMe o COPh, los cuales si bien no son de tipo carboxamido-arilo, si son un indicio claro y contundente de que ya se había contemplado la posibilidad de incorporar un grupo carbonilo-arilo, sin que por ello se modificara la actividad y dado que los datos aportados por el señor solicitante no son producto de un estudio serio en el que se divulguen las condiciones del diseño experimental y los datos que se reportan para cada compuesto, es claro que la materia reivindicada no logra demostrar un efecto técnico inesperado con respecto a los antecedentes citados.

En lo que respecta a las enseñanzas del antecedente D4 esta Superintendencia reitera lo indicado para la publicación D3, dado que responden a patrones de sustitución similares, con la salvedad de que en la publicación D4 claramente se atribuye actividad como inhibidor PDE-IV a la serie de compuestos allí divulgada, situación que corrobora lo señalado en diferentes oportunidades en cuanto a que el efecto técnico señalado por el señor solicitante no resulta inesperado como quiera que fue anticipado por las enseñanzas que en conjunto divulgan las publicaciones D4 y D5.

- “Los compuestos revelados en D5 no tienen un sustituyente CH_2CONHR^5 sobre el átomo de nitrógeno de la pirrolidona como ocurre en la presente invención. En efecto, en el documento D5, el átomo de nitrógeno sobre la pirrolidona se encuentra no sustituido o sustituido por CH_3 , $COCH_3$, fenilo, bencilo o CO-fenilo”.

“(…) con el fin de presentar datos para los compuestos dentro del género reivindicado, esto es, cuando R3 es $-CH_2CONHR^5$, los siguientes compuestos presentan actividades inhibitorias IC_{50} menores a 200nM”.

Ejemplo No.	Nombre del compuesto
7C	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7G	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-clorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7H	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7J	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-cloro-2-fluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7W	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-pirimidinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7X	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(5-metilisoxazol))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7Z	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,5-dimetiltiazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7BB	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3,4-dimetoxifenetil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7CC	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7DD	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7FF	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxipiridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

“El simple hecho de que el estado de la técnica describa un género de compuestos amplio no le sugiere a una persona versada en la materia los compuestos específicos dentro del género reivindicado. Es más, los compuestos específicos descritos en las anterioridades no caen dentro del alcance del género de compuestos reivindicado ni tampoco sugiere compuestos

que caigan dentro de dicho género. Adicionalmente, se ha demostrado que la actividad farmacológica de los compuestos reivindicados es superior a la revelada en el estado de la técnica lo cual ha quedado en evidencia con los valores IC_{50} de los compuestos de la invención donde R^3 es $-CH_2CONHR^5$ ".

Como se ha señalado en acápites anteriores aún cuando D5 no señale que el sustituyente corresponde a un grupo carboxamido sustituido por arilo, si contempla que pueda ser de tipo carbonilo-arilo, tal y como lo ha señalado el señor solicitante. Al respecto se debe agregar que el señor solicitante ha olvidado señalar el hecho de que aún cuando no se contempla una sustitución carboxamido sobre el heteroátomo del anillo de pirrolidin-2-ona, si existe un grupo carbonilo igualmente sustituido por arilo y a pesar de ello la actividad inhibidora de PDE-IV se conserva y que el señor solicitante no logró demostrar el efecto biológico superior y se limitó a indicar que toda la serie que presentaba grupos CH_2CONHR^5 sobre el heteroátomo del anillo de 2-pirrolidin-2-ona reportaba actividad IC_{50} inferior a 200nM sin que para afirmar tal hecho existiera la prueba documental correspondiente en torno al diseño experimental utilizado para obtener estos datos y sin tener en cuenta la variabilidad de los ejemplos 7C a 7FF de la tabla aportada, cuando una persona versada en la materia sabe que resulta equivocado extrapolar datos sin que exista el soporte técnico respectivo y cuando la memoria descriptiva no divulga datos para la serie delimitada por el señor solicitante.

En razón a esta situación esta Superintendencia continúa señalando que en virtud de las enseñanzas técnicas que en conjunto revelan las publicaciones del estado del arte [D1 y D5] o [D2 y D5] o [D3 y D5] o [D4 y D5] una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar los elementos técnicos característicos de la materia reivindicada por lo que se infiere razonablemente que la materia carece de altura inventiva. Y no se trata de afectar la patentabilidad de la materia reivindicada con géneros funcionales y estructurales como equivocadamente lo señala el señor solicitante, toda vez que durante cada una de las oportunidades del examen se han citado antecedentes que contemplan compuestos específicos, ampliamente reconocidos en la terapéutica de enfermedades asociadas a la actividad de la fosfodiesterasa PDE-IV como es el caso de rolipram y con base en sus enseñanzas se logró demostrar con claridad el efecto técnico asociado al grupo farmacofórico, sin que el señor solicitante lograra demostrar la relación de causalidad entre la diferencia estructural que reiteradamente ha señalado sobre el sustituyente del heteroátomo de pirrolidina y la actividad biológica citada en términos genéricos cuando afirmó que todos los ejemplos presentaban actividad IC_{50} inferior a 200nM.

En consecuencia, esta Superintendencia reitera el incumplimiento a las disposiciones normativas del artículo 18 D. 486 del pliego reivindicatorio aportado por el señor solicitante.

- "Los compuestos revelados en D6 no proporcionan ninguna sugerencia de compuestos donde R^3 es $-CH_2CONHR^5$ ".

Frente a la afirmación del señor solicitante es preciso señalar que en efecto, ninguno de los compuestos allí divulgados presenta un sustituyente tipo CH_2CONHR^5 sobre el heteroátomo del anillo de 2-pirrolidin-2-ona, sin embargo, en los ejemplos si se contempla la posibilidad de que presenten grupos alquil-arilo, sin que por ello se pierda la actividad farmacológica, dado que los compuestos estudiados corresponden a una serie de análogos estructurales de rolipram, es decir, de un inhibidor selectivo del AMPC cíclico – activado por PDE-IV.

Así las cosas, al combinar las enseñanzas de las publicaciones D6 y D5 es posible

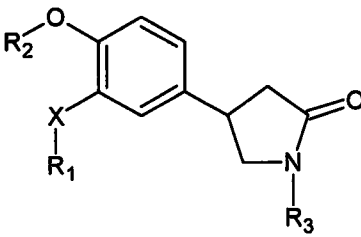
anticipar los elementos característicos de los compuestos reivindicados, dado que las diferencias estructurales citadas por el señor solicitante no son responsables de una actividad farmacológica superior o inesperada.

5. 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.

5.1 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

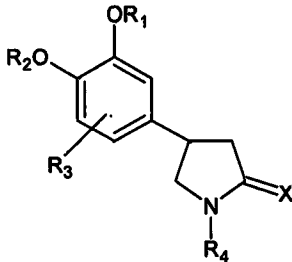
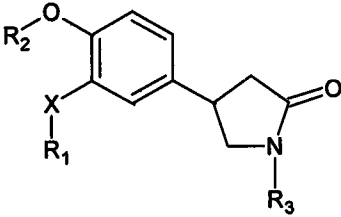
- El estado de la técnica revela los siguientes documentos técnicos:

Anterioridad D1	Materia Reivindicada
R₁: alquilo C₁ a C₆ o heterociclo u -OR₅ R₅ es: alquilo C₁ a C₆, alquenilo C₂ a C₆ o un anillo heterociclo, arilo, aralquilo. R₂: alquilo C₁ a C₄	R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrollo, 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.

Anterioridad D1	Materia Reivindicada
R₃: -H, alquilo C₁ a C₆, arilo sustituido por un grupo alcanilo C₁ a C₆ R₄: -H, alquilo C₁ a C₆ X: CH₂ Y: enlace directo	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 tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tetrahydrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, 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:

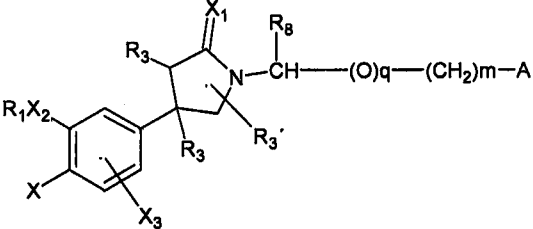
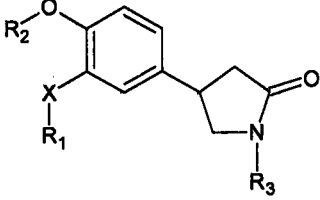
Al realizar el correspondiente estudio comparativo entre los elementos característicos de la materia reclamada y aquellos que presenta el estado del arte más próximo a la invención, es posible concluir que la única diferencia estriba en la incorporación de un grupo carboxamido intermedio entre el nitrógeno 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
 R₁ y R₂: es hidrocarbano hasta 18 átomos o alquilo C₁ a C₅ sustituido por halógeno R₃: -H o metoxi R₄: -H o alquilo de C₁ a C₅, fenilo, naftilo, tolil, xililo o alcanilo C₁ a C₆ X: O	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tetrahydrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridino 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 tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tetrahydrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, 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:

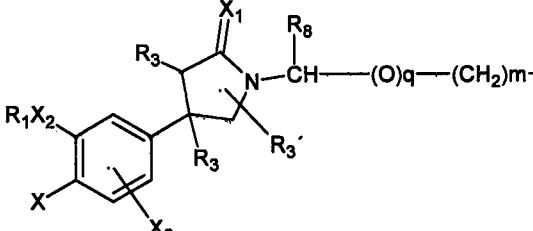
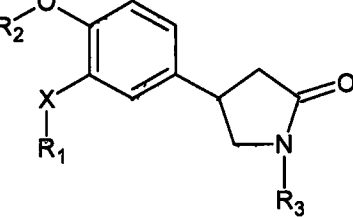
La diferencia entre la materia reivindicada y el contenido de la publicación D2 estriba en que el sustituyente que acompaña el nitrógeno heteroatómico sobre el anillo de pirrolidina no incluye ninguna sustitución tipo CH₂CONHR₅ sino de tipo alquilo C₁₋₅ o de naturaleza carbocíclica como fenilo y naftilo entre otras. Es posible que la estructura revelada en D2 contenga sustituyentes tipo alcanilo con cadena

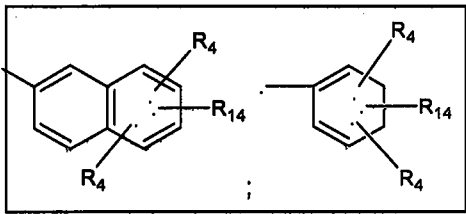
carbonada de 1 a 6 átomos, pero no sustituyentes alquil-carboxamido-arilo.

Anterioridad D3	Materia Reivindicada
 R₁: alquilo C₁ a C₁₂ X₂: O X: YR₂, halógeno o nitro, Y es O y R₂ es CH₃ X₃: H R₃: H R₃': H X₁: O R₈: 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).	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, 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 tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, 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 D3:

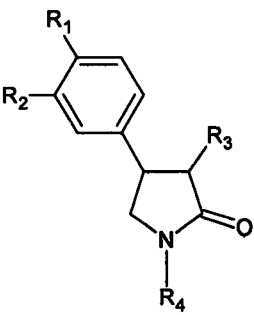
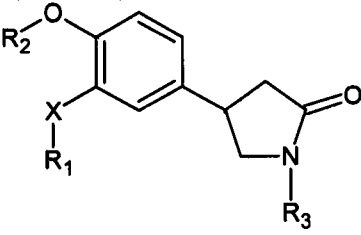
Con respecto a D3 la diferencia estriba en que el sustituyente que ocupa la posición 1 sobre el heteroátomo de nitrógeno en el anillo de pirrolidin-2-ona no es de tipo CH₂CONHR₅ sino de tipo CH₂-O-CH₂-heterociclilo, donde el anillo heterocíclico es de piridilo, morfolinilo, piperidinilo, tienilo, imidazolilo, pirimidinilo y tiazolilo.

Anterioridad D4	Materia Reivindicada
 R₁: alquilo C₁ a C₁₂ X₂: O X: YR₂, halógeno o nitro, Y es O y R₂ es CH₃ X₃: H R₃: H R₃': H X₁: O R₈: H q: 0 a 1 m: 0 a 2	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, 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 tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo,

Anterioridad D4	Materia Reivindicada
A:  R4: H, Br, F, Cl	pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

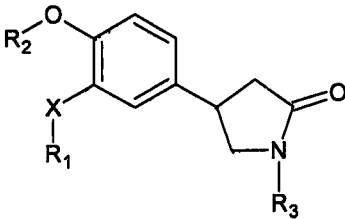
Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D4:

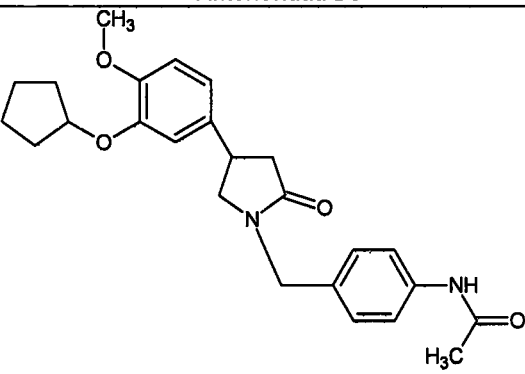
Con respecto a D4 la diferencia técnica estriba en que el sustituyente que ocupa la posición 1 sobre el heteroátomo de nitrógeno en el anillo de pirrolidin-2-ona no es de tipo CH₂CONHR₅ sino de tipo CH₂-O-CH₂-arilo, donde el anillo carbocíclico es de fenilo y naftilo.

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	 R1 es alquilo C₁ a C₈ 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 R2 es alquilo C₁ a C₄, R3 es CH₂CONHR₅ R5 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 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

Anterioridad D6	Materia Reivindicada
	seleccionado entre: tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, indolilo, quinolino, isoquinolino y naftiridino 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 ₂ CONHR ₅ R ₅ es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, indolilo, quinolino, isoquinolino 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:

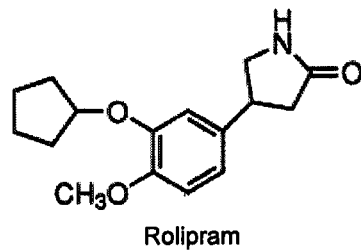
Con respecto a D6 la diferencia técnica estriba en que el sustituyente de la posición 3 sobre el anillo de fenilo corresponde a un anillo carbocíclico y no heterocíclico como en el caso de la materia reivindicada y por otra parte, el sustituyente sobre el nitrógeno heteroatómico del anillo de pirrolidin-2-ona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



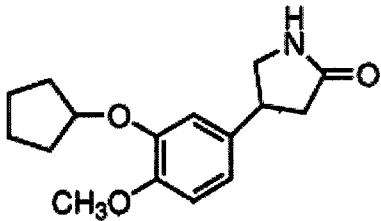
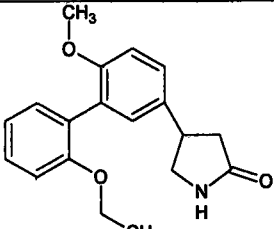
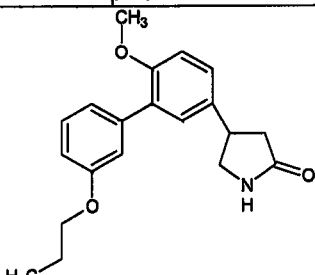
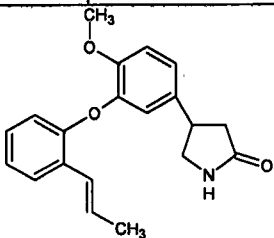
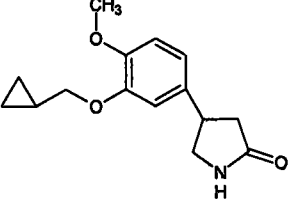
Los compuestos reivindicados se definen como inhibidores selectivos de la enzima PDE-4 que presentan ciertas ventajas, asociadas a un mejor perfil de efectos secundarios, de acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud (ver folios 15 a 17).

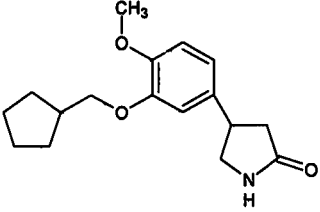
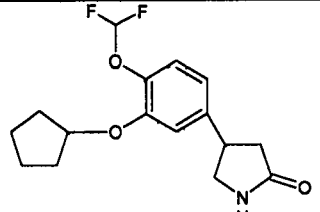
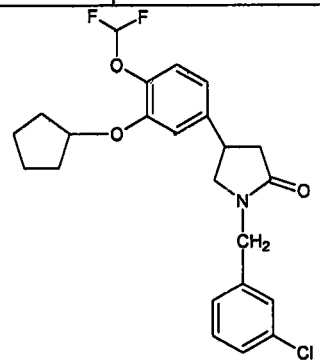
Al respecto es preciso señalar que no existe evidencia técnica sobre la reducción de

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
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

Ejemplo	Compuesto	PDE4D6 IC ₅₀ (nM)
3E	 4-[4-metoxi-3-(2-ciclopentiletoxi)fenil]-2-pirrolidona	257,04
3F	 4-[4-difluorometoxi-3-ciclopentoxifenil]-2-pirrolidona	467,74
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 sustitución tipo $\text{CH}_2\text{CONHR}_5$ sobre el heteroátomo de la pirrolidin-2-ona y dado que según el capítulo reivindicatorio de la solicitud (folios 263 a 271) el radical R_3 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, mediante memorial de fecha 12/04/2010 el señor solicitante agrega que con el fin de presentar datos para los compuestos dentro del género reivindicado, esto es, cuando el radical R_3 es de tipo $\text{CH}_2\text{CONHR}_5$, aporta la tabla de los folios 333 y 334 y establece que toda la serie presenta actividades inhibitorias IC_{50} menores a 200nM.

Frente a este hecho es preciso señalar que para poder afirmar que todos los resultados hallados en las pruebas de actividad fueron menores al límite de 200nM se requiere un diseño experimental serio en el que se detallen las características del modelo utilizado y los resultados encontrados para cada compuesto, dado que es bien sabido por conocedores de la materia que resulta equivocado extrapolar resultados y reportar de manera genérica efectos biológicos sin que exista el sustento técnico respectivo. Y dado que para poder afirmar que la diferencia estructural es la causa de un efecto biológico inesperado es necesario efectuar la respectiva comparación con los compuestos más cercanos que sólo incluyen sustituciones tipo carbonil-arilo sobre el heteroátomo del anillo de pirrolidin-2-ona. Sin embargo, el señor solicitante falla en el intento de demostrar el efecto inesperado, toda vez que los compuestos para los cuales se indicó actividad biológica en la oportunidad jurídica anterior no presentaban la restricción relacionada

con las connotaciones específicas del radical R₃ sobre el anillo heterocíclico y en razón a esta circunstancia es que esta Superintendencia concluye sobre la falta de altura inventiva de la materia reivindicada.

Así las cosas, no existe una relación de causalidad entre las diferencias técnicas señaladas por esta superintendencia y destacadas por el señor solicitante y el efecto farmacológico y tampoco se establece con certeza meridiana que en la investigación y desarrollo de los compuestos reivindicados con actividad inhibidora de PDE4 existan series que superan la actividad biológica del rolipram y sus análogos.

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 reitera que el objeto definido en los folios 263 a 271 carece de altura inventiva y no cumple las disposiciones normativas del artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: **1 a 29** (folios: 263 a 271)

Bogotá, D.C., 23/06/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2276	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---