

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-021965-00010-0000

Fecha: 2009-03-12 16:16:29 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 487 SOLICIPRORROGA Folios: 2

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención
en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE FENETANOLAMINA
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS".-Clase A61K 31/133.-Expediente número
04-021.965.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Diciembre de 2008.
2. Atentamente ruego a usted concederme un plazo de treinta (30) días para dar respuesta al auto antes mencionado, cuyo término vence el **17 de Marzo de 2009.**
3. Anexo acompaño recibo número 09-19,681, que acredita el pago de los derechos que dicho plazo causa.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

311
327

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-021965- -00010-0000

Fecha: 2009-03-12 16:18:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALIT
Act 467 SOLICPRORROGA Fallos: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NII : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 19,681
FECHA : MARZO 11 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105594171	11/03/2009	2,920,160.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMITIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	01 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
TOTAL :		\$ 81,000.00

SOL: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

32
328

BOGOT A - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlloco@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-021965- -00011-0000

Fecha: 2009-04-28 16:26:34 Dep: 2020 NULCRACION
Itm: 11 PATENTILYII Evt: 379 PASLNACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE FENETANOLAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS".-Clase A61K 31/133.-Expediente número 04-021.965.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado mediante fijación en lista de 19 de Diciembre de 2008 y a mi memorial de solicitud de plazo de 12 de Marzo de 2009.

2. De acuerdo con el Concepto Técnico No. **3650**, el señor Examinador ha objetado la Claridad de las reivindicaciones y el Nivel Inventivo de la presente solicitud. Con el fin de dar respuesta a tales objeciones, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD:**

De conformidad con lo anteriormente señalado, el señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud con base en las siguientes afirmaciones:

- (i) *"Se requiere al solicitante aclarar si la condición presente de los significados de los radicales R⁶ y R⁷ del folio 300, corresponde a esos significados, o al de los radicales R⁴ y R⁵, caso tal en el que estaría repetida";*
- (ii) *"El contenido de las reivindicaciones independientes 18 a 21, está totalmente comprendido en la cláusula 17, por lo tanto se requiere crear dependencia con relación a la misma";*

- (iii) *"La formulación que contiene una combinación de uno de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 21, con uno o más ingredientes terapéuticos, no se encuentran sustentadas en el capítulo descriptivo, toda vez que no se encuentra la mejor forma de realizarlas, esto es mediante ejemplos";*
- (iv) *"El término 'combinación' utilizado en las reivindicaciones 23 a 28, es ambiguo toda vez que se refiere a la administración de los compuestos individuales de manera secuencial o simultánea, en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas (folio 107), lo cual es característico de un método de tratamiento; y en el caso de formulaciones farmacéuticas combinadas, no existe sustentado en el capítulo descriptivo, toda vez que no se encuentra la mejor forma de realizarlas, esto es mediante ejemplos"; y*
- (v) *"Se sugiere al solicitante identificar la etapa que aparece al inicio del procedimiento de la reivindicación 29 con una letra, para que quede claramente relacionada en el contexto del mismo".*

Con el fin de superar adecuadamente las anteriores objeciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que se ha modificado considerablemente el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de conformidad con las observaciones realizadas, de forma tal que el solicitante ha decidido limitar significativamente el alcance de protección pretendido para la solicitud bajo estudio.

En este sentido, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra dirigido a proteger ahora un compuesto químico particular, correspondiente al compuesto preferido señalado en las líneas 13 a 17 de la página 20 de la memoria descriptiva, esto es, el 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxiletil)-2-(hidroximetil)-fenol, las sales y solvatos del mismo, específicamente aquellas reveladas en el Ejemplo 78 de las páginas 168 a 170 de la descripción, así como también las composiciones farmacéuticas que contengan dicho compuesto.

Sobre este hecho en particular, vale la pena resaltar entonces que las nuevas reivindicaciones 1 a 5 corresponden a las reivindicaciones 16 a 21 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, y las nuevas reivindicaciones 6 a 9 a una considerable limitación de las reivindicaciones 22 a 25, toda vez que las formulaciones farmacéuticas allí protegidas ya no pueden contener un compuesto cualquiera de acuerdo con las fórmulas (I) o (Ia), si no únicamente un compuesto particular, o las sales del mismo, tal como ha sido definido ahora en las nuevas reivindicaciones 1 a 5.

En relación con lo anteriormente expuesto, la nueva reivindicación 1 se deberá leer tal como sigue:

"1. Un compuesto que es el 4-((1*R*)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-fenol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo".

De conformidad con las modificaciones anteriormente señaladas, me permito manifestar que **debidamente autorizado por mi representado**, se han eliminado las reivindicaciones 1 a 15 y 26 a 30 actualmente presentadas, dando así plena respuesta a las observaciones hechas por el señor Examinador y transcritas en los numerales (I) y (V) anteriores.

Adicionalmente, y teniendo en cuenta las observaciones realizadas en relación con las reivindicaciones 17 a 21 del capítulo reivindicatorio actualmente estudiado, me permito manifestar que en el capítulo reivindicatorio modificado ahora presentado las reivindicaciones 2 a 5 (correspondientes a las reivindicaciones 18 a 21) se han hecho dependientes de la reivindicación 1 (correspondiente a las reivindicaciones 16 y 17), superando así las observaciones transcritas en el numeral (ii) transcrito anteriormente.

De otra parte, en relación con las objeciones dirigidas a las formulaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden como uno de sus componentes un compuesto de acuerdo con la presente invención, me permito manifestar al señor Examinador, en primer lugar, que dichos objetos sí hacen parte de la solicitud y han sido adecuadamente enseñados en la memoria descriptiva de la misma, tal como puede apreciarse en las páginas 29 a 53 de la descripción, en donde se detallan las características técnicas que deben poseer dichas formulaciones y combinaciones, la naturaleza de sus componentes, el tipo de formulaciones, la vía de administración, las clases de agentes terapéuticos adicionales que pueden acompañar a los principios activos de la invención y la forma de seleccionar tales agentes terapéuticos cuando se trata de una combinación, entre otros.

En conexión con lo anterior, considero importante señalar que la preparación de tales formulaciones y combinaciones farmacéuticas es bien conocida por una persona versada en la materia, y más importante aún, que la patentabilidad de dichos productos se deriva en forma directa del hecho de que como característica técnica fundamental y diferenciadora, contienen unos compuestos que en sí mismos cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, razón por la cual es evidente que la información técnica proporcionada en la descripción corresponde a un sustento más que suficiente para dichos objetos.

En este sentido, me permito resaltar que dadas las modificaciones realizadas, es claro que el alcance de las nuevas reivindicaciones dirigidas a una formulación o una combinación ha sido altamente restringido, toda vez que dichos productos solamente pueden contener un compuesto químico particular, o las sales del mismo, de conformidad con las nuevas reivindicaciones ahora presentadas y que, de acuerdo con la reivindicación 7 modificada, cuando se hable de una combinación debe entenderse que se trata de una formulación farmacéutica combinada.

De conformidad con las modificaciones anteriormente señaladas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha ajustado y definido el alcance del capítulo reivindicatorio de acuerdo con las modalidades preferidas y específicas que son objeto de la invención y que se encuentran plenamente sustentadas en la memoria descriptiva, tal como fue solicitado mediante las observaciones realizadas en su Concepto Técnico, dando así cumplimiento a las observaciones que sobre el particular realizó en su Concepto Técnico No. 3650. *

Finalmente, resulta importante señalar que las modificaciones arriba mencionadas **no amplían de ninguna forma** el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a limitaciones y aclaraciones realizadas con fundamento en la descripción y con el propósito de superar las objeciones de claridad presentadas por el señor Examinador, dando así cumplimiento a los requisitos exigidos en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. NIVEL INVENTIVO:

Ahora bien, de acuerdo con los argumentos expuestos en el Concepto Técnico No. **3650**, el señor Examinador considera que el objeto de la solicitud tal como se encuentra actualmente presentado, no cumple con el requisito de Nivel Inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos EP 0286242 (D1) y GB 2140800 (D2).

En relación con lo anterior, me permito señalar nuevamente que con el fin de dar respuesta a las diversas observaciones presentadas por el señor Examinador, el solicitante ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio en forma tal que la mayoría de las objeciones han sido plenamente superadas gracias a tales cambios.

En efecto, tal como ha sido expuesto en los folios 306 a 309 del Concepto Técnico No. 3650, el señor Examinador considera que las reivindicaciones 29 y 30 actualmente presentadas, relacionadas con el proceso de obtención de los compuestos objeto de la invención y los intermediarios necesarios en dicho proceso, no cumplen con el requisito de altura inventiva dadas las enseñanzas de los documentos citados como estado de la técnica más cercano.

Como respuesta a este hecho particular, el solicitante ha eliminado el objeto de las reivindicaciones 29 y 30 del capítulo reivindicatorio modificado, con lo cual se proporciona una respuesta definitiva a los comentarios que en relación con tales reivindicaciones fueron expuestos en el análisis de patentabilidad realizado.

Ahora bien, teniendo en cuenta que el objeto sobre el cual se está solicitando protección a través del nuevo capítulo reivindicatorio corresponde únicamente al compuesto 4-(((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-fenol, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente las sales α -fenilcinamato, 1-naftoato, (R)-mandelato y acetato de trifenilo de dicho compuesto, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que ninguna de las dos referencias citadas podría conducir a una persona versada en la materia a la obtención de un resultado tan particular y específico como el ahora reclamado, toda vez que nada en tales documentos podría indicarle a una persona versada en la materia en forma obvia la existencia, identidad y obtención de esta sustancia química en concreto.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que tal como fue argumentado en mi memorial de respuesta de 22 de Abril de 2008, el documento D1 se relaciona con una fórmula general **sumamente amplia que abarca un rango muy amplio de compuestos**. En este sentido, es completamente claro que dicha fórmula no cubre los compuestos de la presente solicitud (no existen objeciones en contra de la Novedad de la invención) y más importante aún, que bajo ninguna óptica se proporciona en D1 algún tipo de información que pudiera sugerir o enseñar la forma de modificar los compuestos allí descritos con el fin de llegar a los presentados en la solicitud bajo discusión, y muchísimo menos, que pudiera conducir a la persona versada en la materia a un compuesto químico específico, tal como ha sido definido ahora el alcance de la presente invención.

Adicionalmente, el solicitante es de la opinión que nada dentro de las enseñanzas del documento D2, citado por primera vez dentro del presente proceso, podría motivar a la persona versada en la materia para que modificara algunas características de los

compuestos de D1, con base en ciertas características particulares de los compuestos revelados en D2, para así poder llegar a los compuestos de la presente invención.

En este sentido, a través de los argumentos expuestos como sustento para la supuesta falta de Nivel Inventivo, el señor Examinador ha sugerido que con base en las enseñanzas de D2 la persona versada en la materia podría haber restringido los compuestos de D1 a aquellos en donde Y represente un átomo de oxígeno y en los que sistemas de anillos terminales (Ar y P) sean reemplazados por los descritos en D2, pero en los que de ninguna forma habría incorporado alguno de los sustituyentes de anillo de D1.

Sobre este análisis en particular, me permito manifestar que el mismo no puede ser considerado como válido, toda vez que la combinación particular que el señor Examinador está haciendo de las enseñanzas de D1 y D2 para llegar a los compuestos de la presente invención, solamente puede realizarse al tomar como referencia las enseñanzas que la propia invención ha revelado, es decir, cuando ya se conoce el resultado aportado por el solicitante.

En efecto, es completamente claro que para una persona versada en la materia enfrentada a las enseñanzas de D1 y D2 existe un gran número de formas diferentes en las que cualquier grupo de compuestos, bien sean los de un documento o el otro, podrían ser modificados de acuerdo con la materia revelada por el restante, **pero es también perfectamente claro que dentro de estas referencias no existe ninguna motivación o sugerencia que privilegiara la preparación de compuestos particulares que coincidieran predicablemente con los revelados en la presente invención, y mucho menos, con el compuesto 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxi-2-(hidroximetil)-fenol,** correspondiente al objeto preferido que se desea proteger ahora.

En este sentido, me permito manifestar al señor Examinador que para poder establecer una falta de actividad inventiva, es necesario que la persona versada en la materia se encuentre motivada a realizar una combinación o selección particular de características técnicas a partir de las enseñanzas que le proporciona el estado del arte para llegar a un resultado específico, o en otras palabras, que sea el estado de la técnica el que invite a la persona versada a la obtención directa y evidente de dicho resultado particular, y no puede basarse simplemente en la posibilidad teórica de que tal combinación de características se puede dar.

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que no existe ninguna razón técnicamente correcta por la que la persona versada en la materia preferiría limitar únicamente ciertas características de los compuestos de D1, por ejemplo el anillo aromático sobre el lado izquierdo de la molécula, y al mismo tiempo...

amplio rango de sustituyentes sobre el anillo de arilo del lado derecho de la molécula, **sobre cualquier otra combinación posible de características estructurales.**

Más aún, incluso si tal modificación fuese señalada de alguna forma, la persona versada en la materia no podría llegar a los compuestos de la invención, toda vez que aún se requeriría de una considerable variación en la cadena que enlaza los extremos de la molécula, que no es revelada ni sugerida de ninguna forma por los documentos citados, lo que hace que no sea posible para la persona versada en la materia definir en forma obvia o evidente los compuestos específicos de la invención en donde la mitad enlazante está representada por el grupo $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-OCR^6R^7-$, y mucho menos que dicha porción enlazante tome significados tales que, junto con los extremos que une, conduzcan al compuesto específico 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-fenol o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, tal como ha sido definido ahora el alcance de la invención mediante la reivindicación 1 modificada.

En consecuencia, el solicitante se permite manifestar al señor Examinador que no existe ninguna enseñanza, sugerencia o mención en los documentos citados que pudiera conducir a una persona versada en la materia, en la forma obvia o evidente requerida por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, a la obtención del compuesto particular 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-fenol, y por lo tanto debe reconocerse que el objeto de la presente invención, tal como ha sido modificado y definido, es inventivo frente a las enseñanzas amplias y generales reveladas en D1 y D2.

Por todo lo anterior, es claro entonces que mediante las modificaciones ahora realizadas la materia objeto de la presente solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado, toda vez que cumple a cabalidad con los requisitos legales impuestos por la Decisión Andina 486 para ello, por lo cual atentamente me permito requerir al señor Examinador para que proceda de conformidad y reconozca la patentabilidad de la invención en cuestión.

5. Anexo me permito presentar copia del texto completo del capítulo reivindicatorio ahora modificado conformado por 9 reivindicaciones, que reemplaza al texto actualmente estudiado y en el que se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas.

LLOREDA & CIA. S. A.

En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

El Notario del Circulo de Bogotá, da fe de que comparecieron personalmente *Alicia Lloreda Ricaurte* identificada (c) con *37.690.713* y tarjeta profesional de abogado No. *5730* del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (c) mismo en este escrito.

(Art 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

23 ABR 2009

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es el 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi]-etoxi}-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-fenol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es la sal α -fenilcinamato de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es la sal 1-naftoato de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es la sal (R)-mandelato de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es la sal acetato de trifenilo de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol.
6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más diferentes ingredientes terapéuticos.

7. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más diferentes ingredientes terapéuticos, como una formulación farmacéutica combinada.

8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el otro ingrediente terapéutico es un inhibidor de PDE4, un corticosteroide o un agente anti-colinérgico.

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el ingrediente terapéutico adicional es 8-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α [(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico.

334
334

Example 14-Hydroxy- α '-[[(6-(4-(phenoxy)butoxy)hexyl)amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol

5

Intermediate 1 (2g), [4-[(6-bromohexyl)oxy]butoxy]benzene (3g) and DEA (2.3ml) in DMF (30ml) were stirred at 100° for 2h. Saturated aqueous sodium bicarbonate (80ml) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3x100ml). The combined organic extracts were washed with water (50ml), dried and
10 evaporated. The resulting orange oil was applied to an FCC column and eluted with System D (89:10:1) to give an orange paste. Trituration with cyclohexane gave the title compound (1.7g) as a brown solid m.p. 80-88°. T.l.c. (System D 60:10:1) Rf 0.35.

15 Example 24-Hydroxy- α '-[[(6-(3-(phenylthio)propoxy)hexyl)amino] methyl]-1,3-benzenedimethanol

20

[[3-[(6-Bromohexyl)oxy]propyl]thiobenzene (2.0g), Intermediate 1 (1.51g), DEA (1.71ml) and DMF (22ml) were stirred at 100° under nitrogen for 1h. The cooled mixture was evaporated under reduced pressure and treated with aqueous saturated sodium bicarbonate (80ml). The mixture was extracted with ethyl acetate (2x100ml), and the combined extracts were washed with water (100ml). The dried organic
25 layer was evaporated and the residue in methanol (20ml) was evaporated onto silica gel (Merck, 7734 10g). The resultant silica gel plug was applied to an FCC column and elution with System D (89:10:1) afforded, after trituration with ethyl acetate, the title compound (617mg) as a cream solid m.p. 88-92°. T.l.c. (System D 90:10:1) Rf 0.14.

30

Example 34-Hydroxy- α '-[[(6-(2-phenoxyethoxy)hexyl)amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol

35

Intermediate 1 (0.9g), [2-[(6-bromohexyl)oxy]ethoxy]benzene (1.85g) and DEA (1.2ml) in DMF (20ml) were stirred at 75° for 3h. The solution was evaporated under reduced pressure and the resulting amber syrup (3.6g) was partitioned between ethyl acetate and 8% sodium bicarbonate solution (100ml). The
40 organic extract was washed with water, the aqueous solutions were re-extracted with ethyl acetate (2x50ml) and the combined organic extracts dried and evaporated. The residual yellow oil (2.04g) was purified by FCC eluting with ethyl acetate and System D (85:15:1) to give a colourless oil (0.9g). Further elution with the latter solvent mixture afforded the title compound (0.75g) as a colourless oil, which when triturated with diethyl ether gave a white solid (0.45g) m.p. 87-88°.

45

Found: C,68.27;H,8.39;N,3.37.

C₂₃H₃₃NO₂ requires C,68.46;H,8.24;N,3.47%.

Example 4

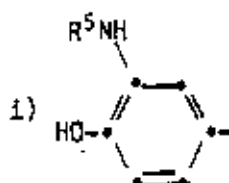
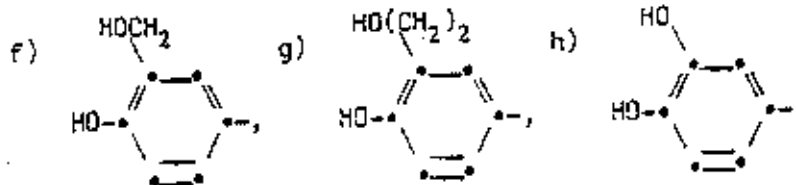
50

4-Hydroxy- α '-[[(6-(4-phenylthio)butoxy)hexyl)amino] methyl]-1,3-benzenedimethanol benzoate

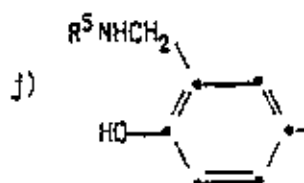
55

A solution of [4-[(6-bromohexyl)oxy]butyl]thiobenzene (1g) in DMF (5ml) was added dropwise to a stirred solution of Intermediate 1 (0.64g) and DEA (1.24g) in DMF (25ml) at 70° under nitrogen. The solution was stirred at 70° under nitrogen for 2.5h and evaporated in vacuo onto FCC silica. Purification by FCC eluting with System E (39:10:1) gave a colourless oil, which was dissolved in methanol (10ml) and

335



(where R⁵ is HCO-, NH₂CO-, or CH₃SO₂-),



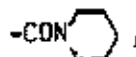
(where R⁵ is as just defined), or a group of type b), c), d) or e).

Preferred compounds are those of formula (I) wherein Ar represents a group of type b), c), d), f), or i).

Particularly preferred compounds from within this group are compounds of formula (I) wherein Ar represents a group of type c), f) or i; where R⁵ is CH₃SO₂-).

Especially preferred are compounds where Ar represents a group of type c; where R⁶ is a chlorine atom) or a group of type f).

P may for example represent a phenyl group. Examples of the optional substituents which may be present on the phenyl group represented by P include bromine, iodine, chlorine, fluorine, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, morpholino, piperidino, piperazino, N-methylpiperazino, -NHCHO, -NHCOR⁸ (where R⁸ is C₁₋₄ alkyl, (e.g. methyl, ethyl, isopropyl or n-butyl), C₁₋₄ alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, isopropoxy or n-butoxy), phenyl or amino], -NHSO₂CH₃, -NR⁹SO₂R¹⁰, (where R⁹ represents a hydrogen atom or a methyl group and R¹⁰ represents methyl, phenyl, amino or dimethylamino), -COOH, -COOCH₃, -COO(CH₂)₂CH₃, -CON(CH₂CH₃)₂, -CONH₂, -CON(CH₃)₂,



hydroxyl, -CH₂OH, or -(CH₂)₂OH.

The phenyl group represented by P may for example contain one, two or three substituents, which may be present at the 2-, 3-, 4-, 5- or 6-positions on the phenyl ring.

Preferred compounds are those of formula (I) wherein P represents an optionally substituted phenyl group containing one or two substituents selected from halogen (e.g. chlorine) atom(s), C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl) or C₁₋₄ alkoxy (e.g. methoxy) groups or the groups -NHCOCH₃, -CO₂(CH₂)₂CH₃ or -CON(CH₂CH₃)₂.

P may also for example represent a pyridyl group. This may be attached to the rest of the molecule at either the 2-, 3- or 4-position.

When the pyridyl group is substituted, the substituents may be at the 2-, 3-, 4-, 5- or 6-position(s) in the ring. When the pyridyl group is substituted by one or two halogen atoms, these may be fluorine, chlorine or bromine. Preferably, when substituted, the pyridyl group is attached to the rest of the molecule at the 2-position and it contains a single substituent at the 3-, 5- or 6-position.

A preferred group of compounds are those of formula (I) in which P represents an optionally substituted

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

Radicación No. 04 021965

Clasificación Internacional(IPC): A61K31/133; A61K31/09, A61K31/137, A61P11/00, A61P11/06, C07C217/08, C07C217/76

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/GB02/04140

Fecha de Presentación Internal. 11-09-02.

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

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 63 a 242 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios: 25 a 37 (como se radicó inicialmente)
Folios: 243 a 255 Primera Modificación.
Folios: 308 a 317 Segunda Modificación.
Folios: 332 a 333 Tercera Modificación.

Rta. del Solicitante: Folios: 295 a 306 Primera respuesta.
Folios: 328 a 331 Segunda respuesta.

Dibujos: Folios: 256 a 259 (como se radicó inicialmente)

Prioridad: Folio 1 : (GB 0122201.7 , 14-09-01)
(GB 0126997.6 , 09-01-01)

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio del los folios 332 a 333.

Objeto de la invención

Título de la solicitud: Derivados de fenetanolamina para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Compuestos derivados de Fenetanolamina.

Reivindicaciones 1-5 : Un compuesto que es el 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi-etoxi]-hexil}amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-fenol y sus sales

Reivindicación 6 . Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

Reivindicaciones 7-9 : Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y una o más diferentes ingredientes terapéuticos

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que tengan acción estimulante potente y selectiva en los adrenoreceptores β_2 con un perfil de acción provechoso, útiles en el tratamiento del asma bronquial y alteraciones relacionadas

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de fenetanolaminas y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Determinación del Estado de la Técnica

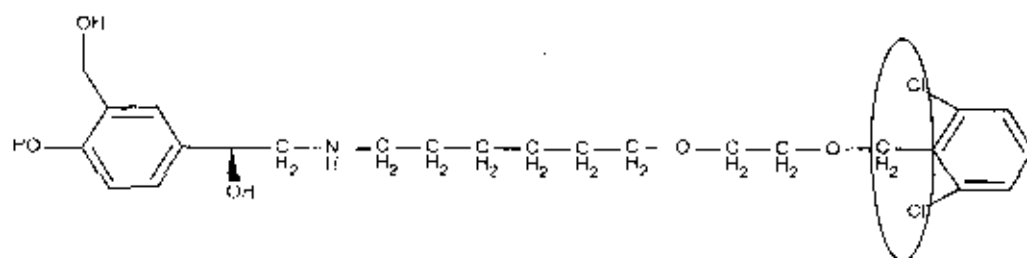
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 14-09-2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0286242	Ethanolamine derivates, processes for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.	12-10-1988

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 dice "Un compuesto que es el 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobencil)oxi-etoxi]-hexil}amino]-1- hidroxietil)-2-(hidroximetil)-fenol o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo".



D1 (Folios 284 a 288) divulga compuestos derivados de fenetanol aminas de fórmula I , los cuales tienen acción estimulante sobre los adrenoreceptores β_2 , útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con obstrucción de la vía aérea como asma y bronquitis crónica (Folio 286), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

[2-(2,6-diclorobencil)oxi-etoxi)-hexil)amino]-1- hidroxietil }-2-(hidroximetil)-fenol las sales y solvatos del mismo, específicamente aquellas reveladas en el ejemplo 78 de las páginas 168 a 170 de la descripción, así como también las composiciones farmacéuticas que contengan dicho compuesto.

Sobre este hecho en particular, vale la pena resaltar entonces que las nuevas reivindicaciones 1 a 5 corresponden a las reivindicaciones 16 a 21 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado y las nuevas .. se han hecho dependientes de la reivindicación 1 (correspondiente a las reivindicaciones 16 y 17), superando así las observaciones transcritas en el numeral (ii) transcrito anteriormente. (Folios 328 A a 329).

Se aceptan las modificaciones realizadas por el solicitante al capítulo reivindicatorio de los folios 332 a 333, ya que no amplían el objeto de la solicitud inicial.

De otra parte, en relación con las objeciones dirigidas a las formulaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden como uno de sus componentes un compuesto de acuerdo con la presente invención, me permito manifestar al señor examinador, en primer lugar que dichos objetos si hacen parte de la solicitud y han sido adecuadamente enseñados en la memoria ..., razón por la cual es evidente que la información técnica proporcionada en la descripción corresponde a un sustento más que suficiente para dichos objetos. (Ver folio 329).

En este sentido, me permito señalar que dadas las modificaciones realizadas, es claro que el alcance de las nuevas reivindicaciones dirigidas a una formulación o una combinación ha sido altamente restringido, ...y que se encuentran plenamente sustentadas en la memoria descriptiva, tal como fue solicitado mediante las observaciones realizadas en su concepto técnico, dando así cumplimiento a las observaciones que sobre el particular realizó en su concepto técnico No 3650. (Ver folio 329A).

Se aceptan los argumentos del solicitante, en cuanto a que en el nuevo capítulo reivindicatorio, el compuesto reclamado, sus sales, solvatos, sus composiciones y posibles combinaciones con otros ingredientes terapéuticos se encuentran debidamente sustentados en la descripción.

Finalmente, resulta importante señalar que las modificaciones arriba mencionadas no amplían de ninguna forma el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a limitaciones y aclaraciones realizadas con fundamento en la descripción y con el propósito de superar las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador, dando así cumplimiento a los requisitos exigidos en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

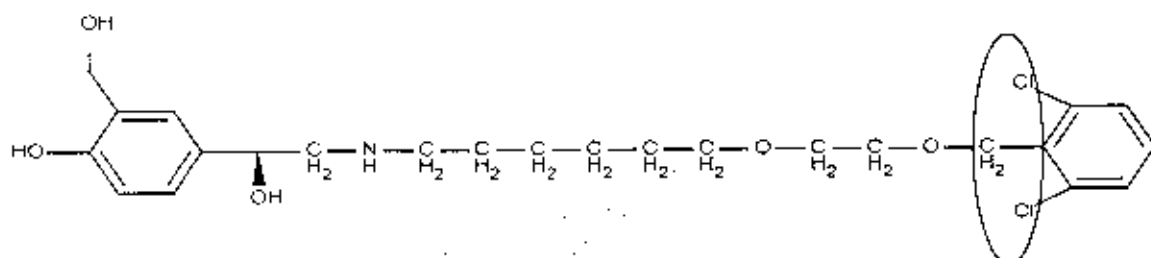
Como ya se habla dicho anteriormente este Despacho acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, el cual no amplía el objeto de la solicitud inicial y cumple con los requisitos de claridad estipulados en el Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Nivel inventivo.

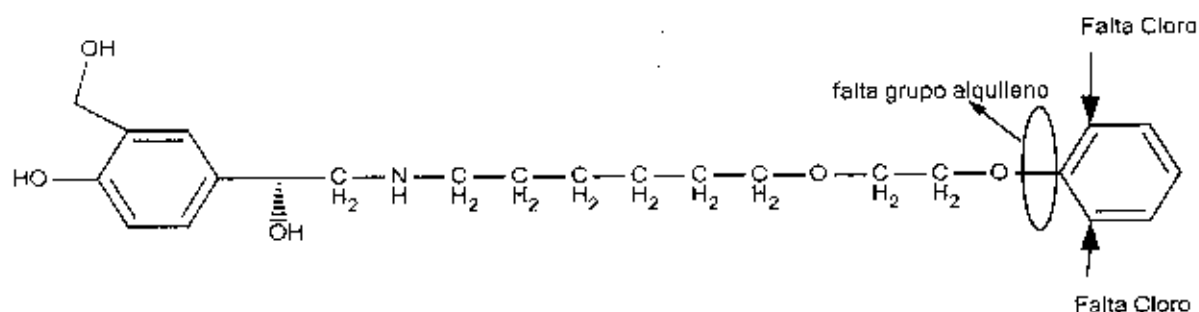
Ahora bien de acuerdo con los argumentos expuestos en el Concepto

farmacéuticas que lo comprenden (6-9) y permite al experto derivar el compuesto derivado fenetanolamina reclamado por las siguientes razones:

Compuesto reclamado en la actual solicitud:



D1 en el folio (334) divulga específicamente el compuesto del ejemplo 3 cuya estructura es:



De nombre 4-Hidroxi- α^1 -[[[6-(2-fenoxietoxi)hexil]aminometil-1,3-bencenodimetanol o 4-(1-hidroxi-2-[[6-(2-fenoxietoxi)hexil]amino]etil)-2-(hidroximetil)fenol

La solicitud se diferencia del ejemplo divulgado en D1 por la presencia de un grupo alquilleno (metileno) entre el grupo oxígeno y el grupo fenilo terminal derecho y que dicho grupo fenilo a su vez se encuentra sustituido en las posiciones 2 y 6 por halógeno (cloro) .

Entonces el problema técnico objetivo solucionado por la solicitud se formula como proporcionar compuestos derivados fenetanolaminas que tienen una acción selectiva y potente en los adrenoreceptores β_2 .

Se conoce que el documento D1 describe una manera de solucionar el problema técnico como ya se indicó anteriormente, porque también sugiere en la descripción, que cuando (k es 5 , X es O, m es 2, Y es O, n es 2 , Q es un enlace y P es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes entre ellos halógeno (cloro) en las posiciones 2,3,4,5,o 6) se puede formar la siguiente estructura :

Por lo tanto la solicitud como está reivindicada se considera obvia porque la persona del oficio que tenga que solucionar el problema y conozca el estado de la técnica haría la combinación de la solución propuesta por la reivindicación 1 de D1 (introducción de un grupo alquilleno (en este caso un metileno, aunque en D1 se sugiera etileno) entre el oxígeno y el fenilo del lado derecho y sustituir el fenilo en la posición 2 y 6 por cloro) dentro del compuesto del ejemplo 3 específicamente divulgado también en D1, llegando de tal manera al compuesto reclamado en la reivindicación 1, ya que no se observa un efecto técnico inesperado.

En consecuencia este Despacho se permite manifestar al solicitante, que teniendo en cuenta que si bien es cierto que D2 no es un documento válido para el presente análisis, D1 si permite al experto en la materia derivar de forma obvia o evidente la obtención del compuesto 4-((1R)-2-(6-(2-(2,6-diclorobencil)oxi-etoxi)-hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-fenol y por lo tanto no se reconoce que la actual solicitud ostente nivel inventivo.

Por todo lo anterior, es claro entonces que mediante las modificaciones ahora realizadas la materia objeto de la presente solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado, toda vez que cumple a cabalidad con los requisitos legales impuestos por la Decisión Andina 486 para ello, por lo cual atentamente me permito requerir al señor Examinador para que proceda de conformidad y reconozca la patentabilidad de la invención en cuestión.

Por lo tanto este Despacho ratifica la falta de nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de D1 y por lo tanto no cumple los requisitos de patentabilidad estipulados en el artículo 18 de la Decisión 486.

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 9 (folios: 332 a 333).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 3567	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202075
-------------------------------------	---