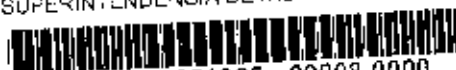


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-021965- -00008-0000

Fecha: 2008-04-22 16:57:54 Dep: 2020 INTELIGENCIA
Tra: 11 PATENTE/IIU Lev: 3/3 FASE NACIONAL
Act: 444 RESPUESTA REQU - Claus: 73

Señor

SUPERINTENDENTE

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

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

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 25 de Enero de 2008.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico número **2773** bajo los acápites de Claridad del capítulo reivindicatorio y Nivel Inventivo, 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. **ACLARACIÓN PREVIA - Título**

Antes de presentar los argumentos y modificaciones anunciadas, me permito aclarar a su Despacho que por un error involuntario su Concepto Técnico número **2773** Indicó que el título de la solicitud era "DERIVADOS DE FENETOLAMINA PARA EL TRATAMINETO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS" cuando en realidad es "DERIVADOS DE **FENETANOLAMINA** PARA EL TRATAMINETO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS". Solicito en consecuencia hacer las aclaraciones del caso al momento de conceder el privilegio de patente solicitado.

4. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD - Capítulo Reivindicatorio.**

El señor Examinador objeta el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud por considerar que las reivindicaciones 2 y 3 contienen la misma información que la reivindicación 1, las reivindicaciones 10 y 12 consideran usos, y la reivindicación 11 se constituye en una excepción a la patentabilidad por referirse a un método de tratamiento.

Acatando las objeciones mencionadas, es deseo del solicitante, realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de forma tal que este sea más claro y no incluya referencias a métodos terapéuticos o usos.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio consta de 30 reivindicaciones, correspondientes a las reivindicaciones 1 a 9 y 13 originalmente presentadas, modificadas, y 20 reivindicaciones nuevas que permiten aclarar aún más la materia reclamada.

Me permito manifestar que las modificaciones mencionadas así como las nuevas reivindicaciones Incluidas no amplían de manera alguna el alcance de la invención toda vez que dichas modificaciones y nuevas reivindicaciones encuentran pleno sustento en la descripción de la solicitud, sin que se amplíe el objeto de la patente, tal como me permito señalar a continuación:

- REIVINDICACIÓN 1. Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada.
- REIVINDICACIÓN 2. Acatando la objeción presentada por el señor Examinador con respecto a esta reivindicación, se ha redactado nuevamente de forma tal que sea claramente visible que se esta haciendo referencia a una selección de los posibles significados de los sustituyentes de la fórmula (I) que son considerados en la reivindicación 1. Me permito señalar que al estar considerando casos específicos de sustituyentes de la reivindicación 1, esta reivindicación cuenta con pleno sustento en la descripción (páginas 2 a 8).
- NUEVA REIVINDICACIÓN 3. Considera el caso particular del compuesto de fórmula (I) descrito en las reivindicaciones 1 o 2, en el cual el grupo R^1 se encuentra unido en la posición meta del anillo, relativo al fragmento de unión $-OCR^6R^7-$. La presente reivindicación reclama una selección de las posibilidades comprendidas en la reivindicación 1, y por lo tanto, encuentra sustento en dicha reivindicación 1. Además el caso particular de la posición meta del sustituyente R^1 en los compuestos de formula (I) es revelada de forma explícita en la página 6, líneas 8 a 11 de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 4. Describe el caso en el cual el compuesto de fórmula (I) tiene los sustituyentes R^2 y R^3 en las posiciones orto con respecto al fragmento de unión $-OCR^6R^7-$. Al igual que en el caso anterior esta reivindicación reclama una selección de las posibilidades contempladas en la reivindicación 1. Adicionalmente, esta posición orto de los sustituyentes R^2 y R^3 es revelada en la página 6, líneas 11 a 14 de la descripción.

29

- NUEVA REIVINDICACIÓN 5. Considera el caso en el cual en el compuesto de fórmula (I) el sustituyente R^1 se encuentra en la posición meta del anillo con respecto a la unión $-OCR^6R^7-$, y los sustituyentes R^2 y R^3 son hidrógenos. Este patrón de sustitución es un caso particular de las posibilidades comprendidas en la reivindicación 1, y se enseña en la página 6, líneas 14 a 18 de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 6. Esta reivindicación reclama el compuesto de fórmula (I) en el cual el sustituyente R^1 corresponde a hidrógeno y los sustituyentes R^2 y R^3 se encuentran en las posiciones orto o meta con respecto a la unión $-OCR^6R^7-$, y al menos uno de los dos no es hidrógeno. Este caso particular de los compuestos considerados en la reivindicación 1 se consigna en las páginas 6, líneas 20 a 21, y 7, líneas 1 a 7, de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 7. Considera una selección de los posibles significados para el sustituyente R^1 de la fórmula (I). Esta selección de los significados revelados en la reivindicación 1 se especifica en la página 7, líneas 9 a 14 de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 8. Describe el compuesto de la fórmula (I) de las reivindicaciones anteriores, en el cual X es $(CH_2)_p$ y p es cero. Este caso específico de compuestos de fórmula (I) se revela en la descripción en la página 7, líneas 16 y 17.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 9. Considera una selección de significados posibles del sustituyente R^1 para los compuestos de la fórmula (I). Esta selección específica de posibles sustituyentes se consigna en la página 9, líneas 6 a 12 de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 10. Describe una selección de posibles significados de los sustituyentes R^2 y R^3 presentes en los compuestos de fórmula (I). Esta selección de sustituyentes se considera en la página 9, líneas 18 a 22 de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 11. La nueva reivindicación 11 reclama los compuestos de fórmula (I) en los cuales los sustituyentes R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo. Esta especificación de los significados de los sustituyentes R^4 y R^5 se enseña en las páginas 9, línea 2, y 10, líneas 1 a 2.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 12. Describe el caso particular en el que los sustituyentes R^6 y R^7 de compuesto de fórmula (I) se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo. Este tipo de compuestos se consideran en la página 5, líneas 18 a 20 de la descripción.

298

- NUEVA REIVINDICACIÓN 13. Esta reivindicación considera el caso en el cual los compuestos de fórmula (I) tienen valores de m iguales a 4, 5 o 6 y valores de n de 2 o 3. Este tipo de compuestos son revelados en la página 5, líneas 22 a 24 de la descripción.
- REIVINDICACIÓN 3 (NUEVA REIVINDICACIÓN 14). Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada. El señor Examinador objeta esta reivindicación asegurando su contenido se encuentra completamente incluido en la reivindicación 1. Me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho de que esta reivindicación considera un caso particular de compuestos de fórmula (I), que corresponde a la fórmula (Ia) en la cual los sustituyentes R⁴ y R⁵ son ambos un átomo de hidrógeno, m puede ser únicamente 4 ó 5 y n es igual a 2. Al constituirse en una selección de lo reclamado en la reivindicación 1, la reivindicación 3 (nueva reivindicación 14) tiene un alcance menor y por lo tanto no puede considerarse como redundante con dicha reivindicación 1.
- REIVINDICACIONES 4 Y 5 (NUEVAS REIVINDICACIONES 15 Y 16). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 17. Considera el compuesto de fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el caso en el que la sal del compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable. Este tipo de sales se revelan en la página 21, líneas 17 a 19 de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 18. Esta reivindicación reclama la sal de trifenilacetato del compuesto considerado en la reivindicación 5 (nueva reivindicación 16). Esta sal se enseña en la descripción como el ejemplo 78(i) de la página 168.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 19. Considera la sal de α -fenilcinamato del compuesto de la reivindicación 5 (nueva 16). Dicha sal constituye el ejemplo 78(ii), página 169, de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 20. La nueva reivindicación 20 reclama la sal de 1-naftoato del compuesto considerado en la reivindicación 5 (nueva 16). Esta sal es el ejemplo 78 (iii) y se consigna en la página 169 de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 21. Considera la sal de (R)- mandelato del compuesto de la reivindicación 5 (nueva 16). Esta sal constituye el ejemplo 78 (iv) que se enseña en la página 170 de la descripción.

- REIVINDICACIONES 6 A 9 (NUEVAS REIVINDICACIONES 22 A 25). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas. Donde ha sido necesario se ha ajustado la dependencia a la nueva numeración.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 26. Considera la combinación de la reivindicación 7 (nueva reivindicación 23), con un compuesto específico de la fórmula (I). Este compuesto se revela en la página 20, líneas 15 a 18 de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 27. Describe la combinación considerada en la reivindicación 7 (nueva 23), en el cual la cual el agente terapéutico adicional es el éster S-fluorometil del ácido $6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4dieno- 17β - carbotioico. Este agente terapéutico específico constituye uno de los componentes preferidos de las combinaciones de la invención, y se enseña en la página 31, líneas 2 y 3 de la descripción.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 28. Considera la combinación de la reivindicación anterior, cuando el compuesto de fórmula (I) o (Ia) es el 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}}-2-(hidroximetil) fenol. Este compuesto preferido de la invención se consigna en la página 20, líneas 15 a 18 de la descripción.
- REIVINDICACIONES 10 A 12. Acatando las objeciones ya mencionadas que fueron presentadas por el señor Examinador con respecto a estas reivindicaciones, es deseo del solicitante eliminarlas del capítulo reivindicatorio.
- REIVINDICACIÓN 13 (NUEVA REIVINDICACIÓN 29). Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada.
- NUEVA REIVINDICACIÓN 30. Considera los nuevos intermediarios de síntesis de fórmulas (II), (III) y (IV). Estos nuevos intermediarios se encuentran considerados en la descripción en las páginas 77, línea 6, y 80, línea 14.

300

Me permito reiterar que la introducción de las nuevas reivindicaciones no constituye de forma alguna una ampliación, toda vez que cada una de ellas considera casos específicos de los compuestos revelados en la invención y reclamados en las reivindicaciones originales. Al ser estas nuevas reivindicaciones de menor alcance, y referirse a las realizaciones preferidas de la invención, clarifican aún más la materia reclamada y, como se ha mencionado anteriormente, cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud en estudio.

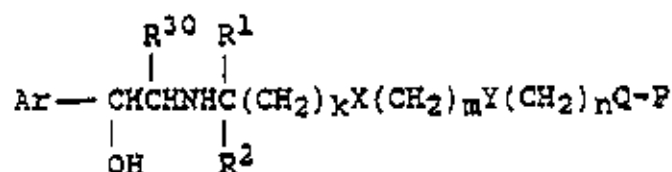
De esta forma el capítulo reivindicatorio es claro al reclamar los compuestos materia de la presente invención, cumpliendo con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO

Por otra parte, el señor Examinador objeta el nivel Inventivo de la presente solicitud a la luz de las enseñanzas del documento **EP0286242 (D1)**. Con respecto a dicho documento el señor Examinador asegura que *"el experto en la materia podría llegar a la obtención de los compuestos reivindicados en la cláusula 1 a partir de D1, motivado por la obtención de compuestos derivados de fenetolamina para el tratamiento de enfermedades respiratorias"*.

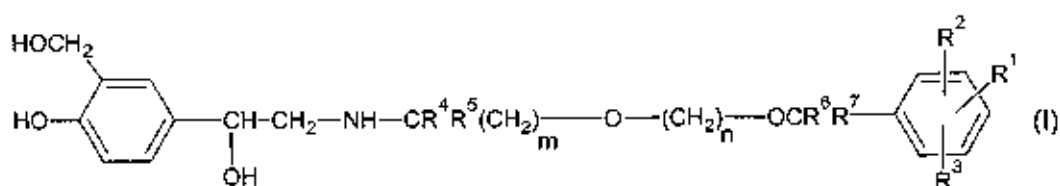
Sobre este particular me permito manifestar que el citado documento no contiene elementos suficientes para que la persona versada en la materia derive de forma evidente los compuestos materia de la presente solicitud, como me permito mostrar a continuación.

El documento **D1** se refiere a compuestos derivados de ETANOLAMINA de la fórmula (I):



que estimulan la actividad de los β -adrenoreceptores, y pueden ser empleados en particular en el tratamiento de enfermedades asociadas con obstrucciones de las vías respiratorias como el asma o la bronquitis crónica.

Por su parte los compuestos materia de la presente invención son derivados de FENETANOLAMINA de la siguiente fórmula:



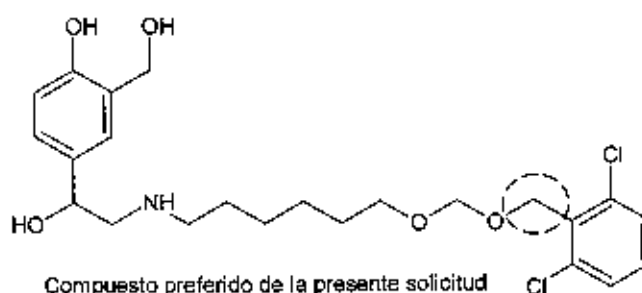
Me permito resaltar que, si bien los compuestos revelados en **D1** y los considerados en la solicitud en estudio son estructuralmente cercanos, **la fórmula (I) considerada en el documento D1 abarca un muy amplio número de posibilidades de sustituyentes que harían, de igual modo muy alto el número de las posibles combinaciones de dichos sustituyentes.**

Así, La persona versada en la materia debería escoger específicamente entre los posibles significados de los sustituyentes Ar, X, Y, y Q de la fórmula (I) revelada en **D1**, para obtener compuestos que pudieran tener una similitud estructural con aquellos revelados en la solicitud en estudio.

Me permito señalar que las enseñanzas del citado documento **D1 no contienen ninguna indicación que lleve a la persona versada en la materia, enfrentada al problema de proveer nuevos compuestos que sirvan como activadores de los β_2 -adrenoreceptores, a escoger específicamente los significados de los sustituyentes Ar, X, Y, y Q, que condujeran a compuestos de estructura similar a los considerados en la presente solicitud.**

Adicionalmente, a pesar de la mencionada semejanza estructural entre los compuestos que podrían derivarse de los significados de los sustituyentes en la fórmula (I) del documento **D1** y los de la presente solicitud, **la persona versada en la materia no encontraría motivación en las enseñanzas del citado documento para realizar las modificaciones necesarias sobre dichos compuestos para llegar a los revelados en la presente solicitud.**

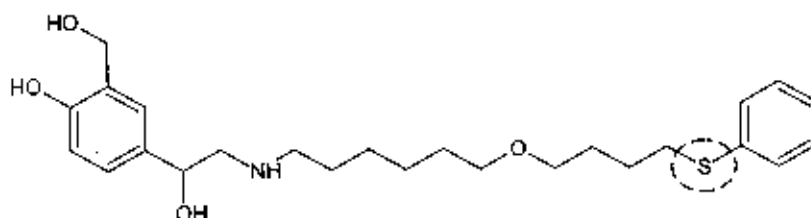
En la figura siguiente se muestra un ejemplo de los compuestos que se constituyen en una realización preferida de la invención materia de la solicitud en estudio:



En congruencia con la fórmula (I) de la presente solicitud, todos los compuestos revelados tienen un grupo metileno directamente unido al segundo fenilo que sirve de puente al primer átomo de oxígeno de la cadena central (lo que se revela en la descripción como la unión $-OCR^6R^7-$, página 6).

Por su parte, los compuestos revelados en el documento D1, por definición, nunca podrían tener este grupo metileno espaciador. Tal como lo señaló el señor Examinador en la fórmula (I) de D1, X puede ser oxígeno, Y puede igualmente ser oxígeno y Q un enlace. Sin embargo aún en esa circunstancia, existirían por lo menos dos carbonos entre el anillo bencénico y el oxígeno, toda vez que el valor de n específicamente está fijado como "un entero de 2 a 7".

Sumado a lo anterior, ninguno de los ejemplos ni de las realizaciones preferidas reveladas en el documento D1 contiene específicamente la combinación de todos los sustituyentes que llevarían a producir los compuestos de presente invención, y la mayoría de ellos no contiene una cadena carbonada entre el segundo grupo fenilo y el heteroátomo (oxígeno o azufre). Me permito señalar como ejemplo una de las realizaciones preferidas del documento D1, que se considera en la reivindicación 9 de dicho documento:



En la estructura anterior es evidente que no existe una cadena carbonada entre el azufre y el segundo grupo fenilo de la molécula (lo que implica que Q no corresponde a un enlace), como ocurre en la gran mayoría de los ejemplos específicos y realizaciones preferidas reveladas de forma explícita en el documento D1. De esta forma, la persona versada en la materia no tendría motivación para escoger específicamente introducir un solo átomo de carbono entre el oxígeno y el segundo grupo fenilo, y esperar que la actividad biológica del compuesto se mantenga.

Con respecto a su actividad biológica, la descripción de la solicitud en estudio claramente revela que los compuestos de la invención tienen una actividad comprobada como agonistas selectivos de los β_2 -adrenoreceptores (páginas 24 y 178 de la descripción), siendo dicha selectividad de 10 veces o más con respecto al adrenoreceptor β_1 , y de 5 veces o más con respecto al β_3 (páginas 178 y 179 de la descripción). Por otro lado, a pesar de que los compuestos considerados en D1

proclaman tener actividad estimulante sobre los β_2 -adrenoreceptores, **dicho documento no revela ningún estudio biológico que compruebe su actividad, como tampoco manifiesta de manera explícita dentro de sus enseñanzas que dichos compuestos sean selectivos para el tipo β_2 de adrenoreceptores.**

De esta forma, la persona versada en la materia no podría suponer que si escoge específicamente dentro de las múltiples posibilidades de significados de los sustituyentes de la fórmula (I) del documento D1, que Ar corresponda a la posibilidad f), X sea Oxígeno, Y sea Oxígeno y Q sea un enlace, y modificara el significado de n para que pueda ser igual a uno, obtendría compuestos que mantendrían su actividad como activadores de los β_2 -adrenoreceptores, **siendo selectivos para los receptores β_2 .**

En resumen, la persona versada en la materia para llegar a partir de las enseñanzas del documento D1 a los compuestos de la invención debería:

1. seleccionar específicamente uno de los posibles significados de los sustituyentes de la fórmula (I): Ar, X, Y, y Q; y,
2. modificar el posible significado de n para que fuera igual a 1.

Si se tiene en consideración que el documento **D1 no revela explícitamente dicha combinación de sustituyentes, como tampoco contiene dentro de sus enseñanzas ninguna indicación que conduzca a suponer la utilidad de la modificación en el significado de n,** no se constituiría en motivación para la persona versada en la materia para derivar los compuestos materia de la presente solicitud, y por lo tanto, el citado documento no podría afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

En este punto, me permito señalar lo que el **Manual Andino para el estudio de solicitudes de Patente** considera con respecto a la evaluación de nivel inventivo:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue aun resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)"¹ (Resaltado fuera de texto).*

¹ Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 77.

Se ha mostrado claramente que dentro de las enseñanzas del documento D1 no existe indicación alguna que lleve a la persona versada en la materia a seleccionar específicamente sustituyentes de 4 listas y a modificar estructuralmente el compuesto resultante para obtener los derivados de fenetanolamina materia de la presente solicitud, por lo que dicho documento no podría afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Por otra parte, el señor Examinador señala que las reivindicaciones 7 a 9 (nuevas reivindicaciones 23 a 25) carecerían de nivel inventivo por contener combinaciones de compuestos que, según su análisis, también adolecen de dicha cualidad.

Me permito señalar que los argumentos anteriores demostraron que los compuestos materia de la presente invención no pueden derivarse de forma obvia de las enseñanzas del documento D1, teniendo por lo tanto nivel inventivo frente al estado del arte más próximo. Consecuentemente, las combinaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos deben ser consideradas, de igual forma, inventivas.

Por último, el señor Examinador manifiesta que el procedimiento de obtención de los compuestos de la invención, reclamado en la reivindicación 13 (nueva reivindicación 29), vería afectado su nivel inventivo por que *"el experto en la materia podría llegar a la obtención de los compuestos reivindicados a partir del procedimiento presente en D1"*.

Como se ha mencionado anteriormente, se ha establecido que los compuestos derivados de fenetanolamina materia de la presente solicitud tienen nivel inventivo frente al estado del arte más cercano. Si se tiene en consideración este hecho, los procesos de síntesis para la obtención de dichos compuestos, así tengan similitudes con los existentes en el estado del arte, son de igual forma inventivos.

A ese respecto me permito citar lo que considera el **Manual Andino** para el examen de patentes sobre las reivindicaciones de proceso:

"De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones de producto"².

De esta forma, el proceso de obtención para los derivados de fenetanolamina objeto de la solicitud en estudio, que es reclamado en la nueva reivindicación 29, será inventivo toda vez que los compuestos obtenidos por dicho proceso también lo son.

Finalmente, me permito señalar que si se tiene en consideración lo expuesto anteriormente, **es claro el nivel inventivo que conlleva la presente solicitud frente a las enseñanzas del documento D1.**

6. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar, me permito señalar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que éste sea totalmente claro al reclamar los compuestos materia de la presente solicitud.

Por otro lado, los argumentos técnicos expuestos anteriormente demostraron de forma incontrovertible el nivel inventivo que posee la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

7. Anexo me permito presentar:

- (1) Recibo número 08 - 30,845 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (2) Nuevo capítulo reivindicatorio, donde se han realizado las modificaciones antes expuestas.

² Ibid página 10. Ver página 80.

NOTARIA
SEXTA
VIA D.C.

LLOREDA & CIA. S. A.

306

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA VIA D.C.

BOGOTÁ, D.C.

BOGOTÁ, D.C.

BOGOTÁ, D.C.

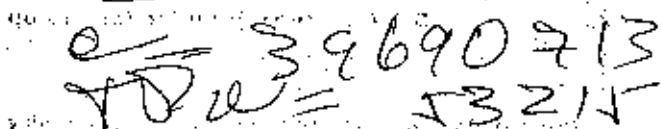
21 ABR 2008

BOGOTÁ, D.C.

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO

Comprometidos:




39690713
T.P. = 53215

BOGOTÁ, D.C.

BOGOTÁ, D.C.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



NOTARIA
SEXTA
VIA D.C.

04-021.9657³⁰

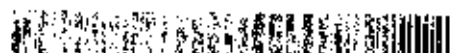
30X

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 30.845
FECHA : ABRIL 16 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-021965-00006-0000

OTRO NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN: 04-021965-00006-0000
RECEPCIÓN: 04-021965-00006-0000
NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN: 04-021965-00006-0000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTÁ	062754387	2756070	16/04/2008	2,648,000.00

***** CONCEPTO *****

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

ON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

300

R^8 y (R^9) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, hetarilo, hetaril (alquilo C_{1-6})- y aril (alquilo C_{1-6})- y R^8 y R^9 se sustituyen cada uno opcionalmente por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NHC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}), $-SO_2$ (arilo), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_{1-6}), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), aril (alquilo C_{1-6})-, aril (alquenoilo C_{3-6})-, aril (alquinilo C_{2-6})-, hetaril (alquilo C_{1-6})-, $-NHSO_2$ arilo, $-NH$ (hetaril-alquilo C_{1-6}), $-NHSO_2$ hetarilo, $-NHSO_2$ (alquilo C_{1-6}), $-NHC(O)$ arilo, o $-NHC(O)$ hetarilo,

(R^{10}) se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} ;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, hetarilo, hetaril (alquilo C_{1-6})- y aril (alquilo C_{1-6})-, o R^{11} y R^{12} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros; y R^{11} y R^{12} están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

donde R^1 es $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, R^8 y R^9 pueden, junto con la porción $-NC(O)N-$ del grupo R^1 al que están unidos, formar un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros;

donde R^1 es $-XNR^8C(O)OR^9$, R^8 y R^9 pueden, junto con la porción $-NC(O)O-$ del grupo R^1 al que están unidos, formar un anillo saturado o insaturado de 5-, 6- ó 7- miembros;

donde R^1 es $-XC(O)NR^9R^{10}$ o $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, R^9 y R^{10} pueden, junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo que contiene nitrógeno de 5-, 6- ó 7- miembros;

R^2 se selecciona de hidrógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril (alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxí, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, arilo, aril (alquilo C_{1-6})-, haloalcoxi C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} con la condición de que el número total de átomos de carbono en R^4 y R^5 no sea mayor que 4; y,

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} [con la condición de que el número total de átomos de carbono en R^6 y R^7 no sea mayor que 4];

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m y n son como se definió para el compuesto de fórmula (I), excepto que R^1 no es $XNR^8SO_2R^9R^{10}$, $XN^+R^8R^9R^{10}$, $-XCO_2R^9$, $-XNR^8C(O)NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-XSR^9$, $XSOR^9$, o $-XSO_2R^9$.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 ó una sal o solvato del mismo, donde el grupo R^1 se une en la posición meta relativa a la unión $-OCR^6R^7-$.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó una sal o solvato del mismo, donde los grupos R^2 y R^3 están independientemente unidos a la posición orto relativa a la unión $-OCR^6R^7-$.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal o solvato del mismo, donde R^1 representa un sustituyente como se definió anteriormente, diferente de hidrógeno, unido en la posición meta relativa a la unión $-OCR^6R^7-$, y R^2 y R^3 cada uno representa hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 ó una sal o solvato del mismo, donde R^1 representa hidrógeno y R^2 y R^3 cada uno representa un sustituyente como se definió anteriormente, al menos uno de los cuales es diferente de hidrógeno, y R^2 y R^3 se encuentran independientemente

unidos en las posiciones orto o meta relativas a la unión $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ó una sal o solvato del mismo, donde R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxí, halo, haloalquilo C_{1-6} , $-\text{XNR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{XNR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{XNR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{XSO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{XNR}^9\text{R}^{13}$, $-\text{XNR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, XSR^9 , XSOR^9 , y XSO_2R^9 ; o de X-arilo, X-hetarilo, ó -X-(ariloxi), opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 ó una sal o solvato del mismo, donde X es $(\text{CH}_2)_p$, donde p es cero.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 ó una sal o solvato del mismo, donde R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxí, halo, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, donde R^8 y R^9 son como se definió anteriormente.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 ó una sal o solvato del mismo, donde R^2 y R^3 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o fenilo, o fenilo sustituido.

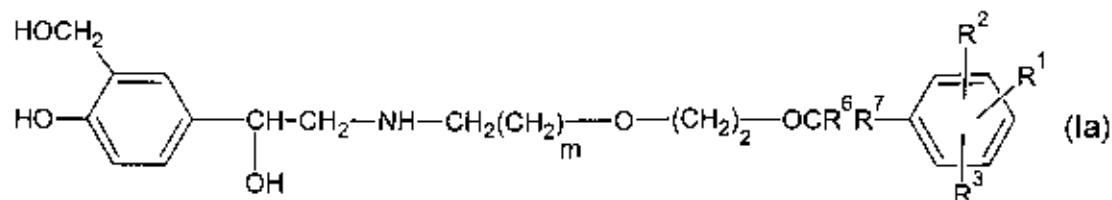
11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 ó una sal o solvato del mismo, donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 ó una sal o solvato del mismo, donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo.

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 ó una sal o solvato del mismo, donde m es 4, 5 o 6 y n es 2 o 3.

3/2

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 de fórmula (Ia):



o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y R^7 , se definen como para la reivindicación 1 y m es 4 ó 5,

15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 que se selecciona de:

N-{3-[(2-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil) fenil] etil]-amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-(diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

N-{3-[[[3-[(2-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil) fenil]etil]-amino)hexil]oxi}etoxi)metil]fenil]amino) carbonil]amino}fenil)piridin-3-carboxamida;

4-{(1R)-1-Hidroxi-2-[(6-{2-[(3-hidroxibencil)oxi]etoxi}hexil) amino]etil}-2-(hidroximetil)fenol;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3,5-Dimetilbencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

N-{3-[(2-{[5-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil] etil]amino)pentil]oxi}etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea;

y sales, solvatos, y derivados funcionales fisiológicamente de los mismos.

16. Un compuesto de fórmula (I) que es:

4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)]-2-(hidroximetil) fenol.

o una sal o solvato del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16 donde dicha sal o solvato es farmacéuticamente aceptable.

18. Sal acetato de trifenilo de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol.

19. Sal α -fenilcinnamato de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol.

20. Sal 1-naftoato de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol.

21. Sal (R)-mandelato de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)-etoxi]hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol.

22. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más diferentes ingredientes terapéuticos.

23. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más diferentes ingredientes terapéuticos.

24. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el otro ingrediente terapéutico es un inhibidor de PDE4, un

34
34

corticosteroide o un agente anti-colinérgico.

25. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el ingrediente terapéutico adicional es S-fluorometil éster del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.

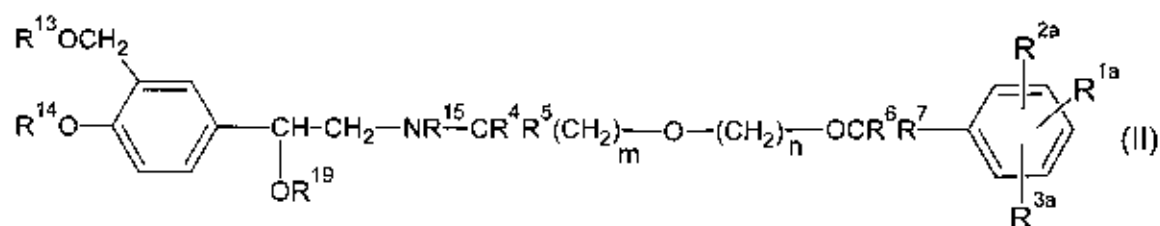
26. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 25, donde el compuesto de fórmula (I) o (Ia) es el 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)]-2-(hidroximetil) fenol;
o una sal o solvato del mismo.

27. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 23 donde el ingrediente terapéutico adicional es el éster S-fluorometil del ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroxi- 16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4dieno-17 β - carbotioico

28. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 27 donde el compuesto de fórmula (I) o (Ia) es el 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)]-2-(hidroximetil) fenol;
o una sal o solvato del mismo.

29. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o (Ia) que comprende:

la desprotección de un intermedio protegido de fórmula (II):

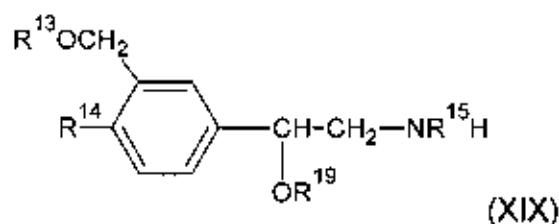


o una sal o solvato del mismo, en el que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia), y R^{1a} , R^{2a} y R^{3a} son cada uno independientemente lo mismo que R^1 , R^2 y R^3

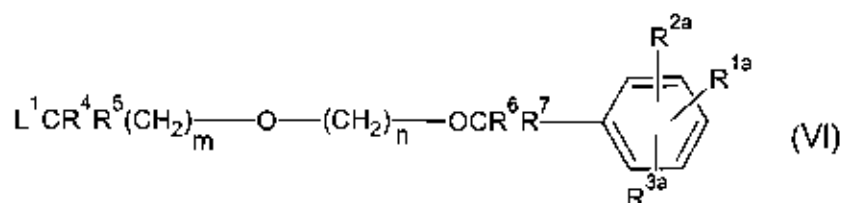
3/15

respectivamente como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia) o un precursor para dicho grupo R^1 , R^2 o R^3 , y R^{13} , R^{14} , y R^{15} son cada uno independientemente tanto hidrógeno como un grupo protector con la condición de que al menos uno de R^{13} , R^{14} , y R^{15} es un grupo protector, y R^{19} es hidrógeno o un grupo protector.

(B) alquilación de una amina de fórmula (XIX):

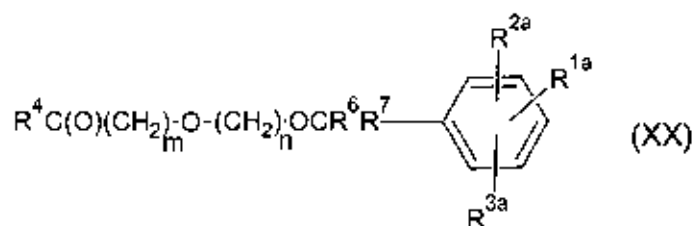


en el que R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son como se define con anterioridad en este documento para la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (VI):



en el que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (II), y L^1 representa grupo saliente tal como halo, seguido de eliminación de cualesquiera grupos protectores presentes por procedimientos convencionales.

(C) por reacción de una amina de fórmula (XIX) como se define con anterioridad en este documento, con un compuesto de fórmula (XX):

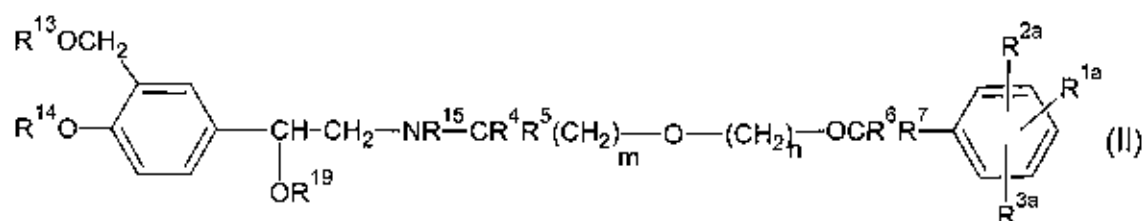


en el que R^4 , R^6 , R^7 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , m y n son como se define con anterioridad para la fórmula (II); bajo condiciones apropiadas

para provocar aminación reductora,
seguido de, cuando sea necesario o deseado, una o más de las
siguientes etapas en cualquier orden:

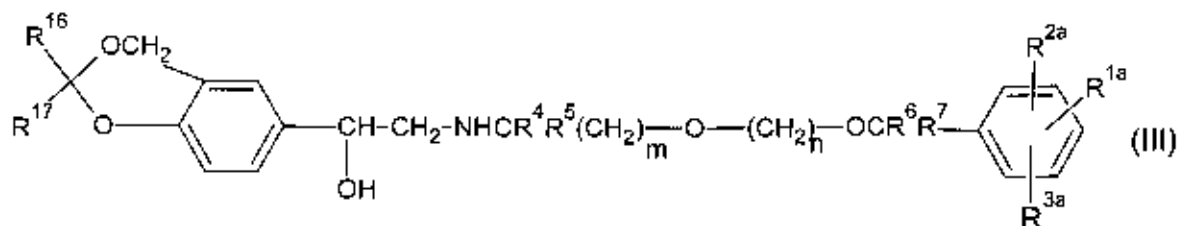
- (i) eliminación opcional de cualesquiera grupos protectores;
- (ii) separación opcional de un enantiómero o diastereoisómero de una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros;
- (iii) conversión opcional del producto a una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo correspondiente.
- (iv) conversión opcional de un grupo R^{1a} , R^{2a} , y/o R^{3a} a un grupo R^1 , R^2 y/o R^3 respectivamente.

30. Un nuevo intermediario seleccionado de aquellos de fórmula (II):



o una sal o solvato del mismo, donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia), y R^{1a} , R^{2a} y R^{3a} son cada uno independientemente lo mismo que R^1 , R^2 y R^3 respectivamente como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia) o un precursor para dicho grupo R^1 , R^2 o R^3 ; y R^{13} , R^{14} , y R^{15} son cada uno independientemente tanto hidrógeno como un grupo protector con la condición de que al menos uno de R^{13} , R^{14} , y R^{15} es un grupo protector y R^{13} es hidrógeno o un grupo protector:

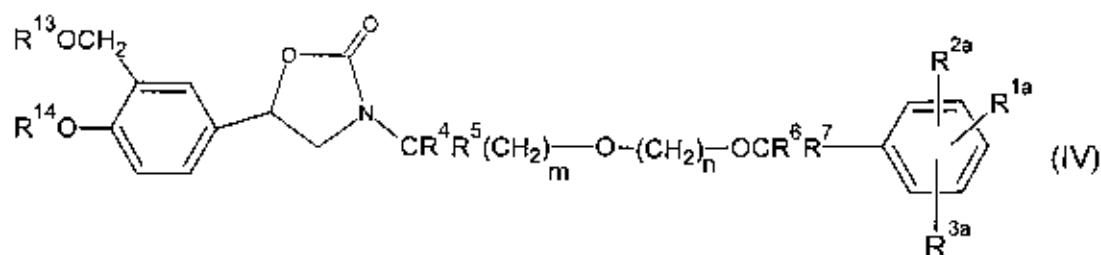
fórmula (III)



o una sal o solvato del mismo, en el que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia), y R^{1a} ,

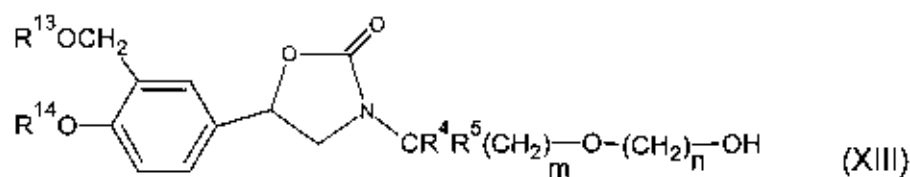
R^{2a} y R^{3a} son cada uno independientemente lo mismo que R^1 , R^2 y R^3 respectivamente como se define para el compuesto de fórmula (I) o (Ia) o un precursor para dicho grupo R^1 , R^2 o R^3 ,
 R^{16} , y R^{17} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o arilo;

fórmula (IV):



o una sal o solvato del mismo, en el que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (II) o (III), y R^{1a} , R^{2a} y R^{3a} son cada uno independientemente o lo mismo que R^1 , R^2 y R^3 respectivamente como se define para el compuesto de fórmula (II) o (III) o un precursor para dicho grupo R^1 , R^2 o R^3 ; y

fórmula (XIII)



en el que R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , m , y n son como se define para el compuesto de fórmula (IV).

302 ~~310~~
310

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO

Radicación	04-21965
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	16135
Folios	015

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 Interna.: 11/09/2002

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

1. Documentos estudiados

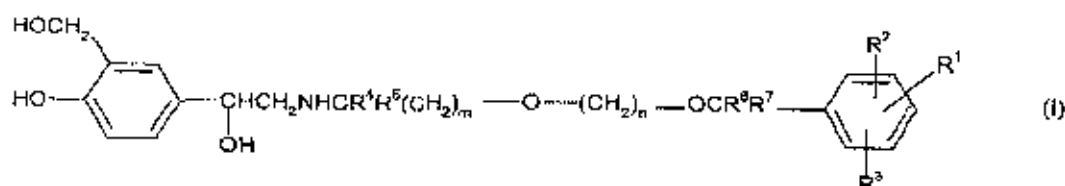
- 1.1. Descripción: Folios: 63 a 242 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 – 13 como fueron presentadas originalmente. Folios 25 a 37. 1- 13 modificadas en fase internacional. Folios 243 a 255. 1 – 30 del nuevo capítulo reivindicatorio. Folios 308 a 317.
- 1.3. Prioridad: GB 0122201.7 del 14/09/2001 y GB 0126997.6 del 09/11/2001.
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 295 a 317.

2. Objeto de la invención

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

El objeto de la presente solicitud de patente de invención es proporcionar compuestos derivados de fenetolamina de fórmula I, procedimientos para su preparación e intermediarios, composiciones y combinaciones que los contienen.

Reivindicaciones 1- 21: Un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo y modalidades especiales del mismo.



Reivindicación 22: Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 21, un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente, uno o mas diferentes ingredientes terapéuticos.

Reivindicaciones 23 - 28: Una combinación que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 21 y uno o más diferentes ingredientes terapéuticos.

Reivindicación 29: Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o la.

Reivindicación 30: Un nuevo intermediario de fórmula II.

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 resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula I como agonistas de los adrenoreceptores β_2 selectivos.

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

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Se requiere al solicitante aclarar si la condición presente de los significados de los radicales R^6 y R^7 del folio 300, corresponde a esos significados, o al de los radicales R^4 y R_5 , caso tal en el que estaría repetida.

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.

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

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.

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.

Se sugiere al solicitante identificar de forma ordenada 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.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 14/09/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP0286242	ETHANOLAMINE DERIVATES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM.	12/10/1988
D2	GB2140800	PHENETHANOLAMINE DERIVATIVES	05/12/1984

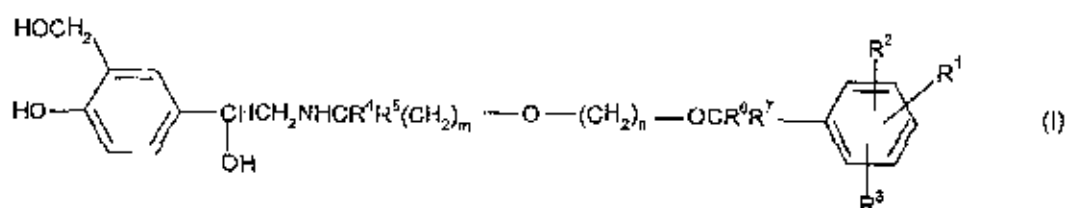
Documento D1 folios 284 a 288.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

1. Respecto a la solicitud en estudio:

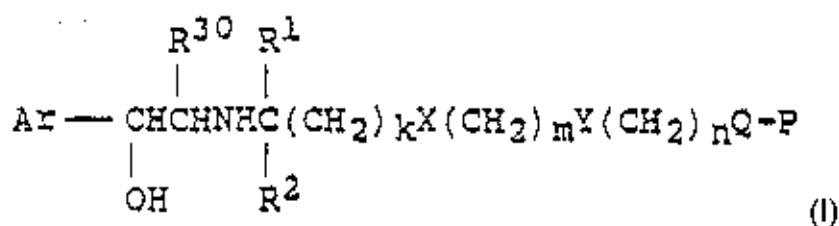
La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo.



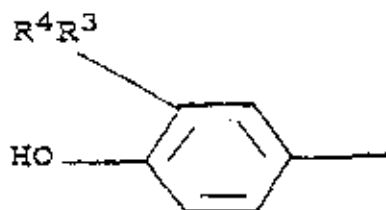
La reivindicación 22 se refiere a una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 21, un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente, uno o más diferentes ingredientes terapéuticos.

2. Respecto al estado de la Técnica:

D1 enseña compuestos derivados de etanolamina de fórmula (I) con acción estimulante hacia los adrenoreceptores β_2 , en particular 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 (folio 285) y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos (Folio 288).



Siendo **Ar**:



Donde R^1 y R^2 representan cada uno H o un grupo metil o etil, con la condición que la suma total de átomos de carbono no sea mayor que 2; R^3 es un grupo alquileo C1 - C2; R^4 es un grupo hidroxil; R^5 es H; X es O; Y es O; Q es un enlace; P es un grupo fenil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, C1-C3 alquil, C1-C3 alcoxi, hidroxil, -COOH, -COOCH₃, CO₂(CH₂)₂CH₃, R^7 , COR⁷, -NHCOR⁸ y NR⁶SO₂R¹⁰, entre otros (siendo R^7 un grupo amino, amino C1-C3 alquil, amino C1-C3 dialquil, pirrolidino, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino o morfolino; R^6 y R^9 independientemente H, C1-C4 alquilo, fenil; k = 2 - 8; m = 2 - 5 y n = 2 - 7).

3. Estado de la Técnica más cercano:

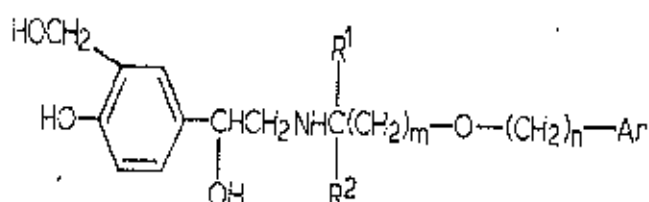
El compuesto de fórmula I de la solicitud en estudio se diferencia del compuesto de fórmula I de D1, por la presencia de un grupo metileno más entre el átomo de

oxígeno y el grupo fenilo terminal y por la mención expresa de algunos sustituyentes en R^1 , R^2 y R^3 (Folios 284 - 286).

El efecto técnico conseguido por esta diferencia es una acción selectiva y potente en los adrenoreceptores β_2 .

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar compuestos derivados de fenetanolamina que tengan acción estimulante potente y selectiva en los adrenoreceptores β_2 .

D2 enseña un nuevo grupo de compuestos con acción estimulante potente y selectiva en los adrenoreceptores β_2 , de fórmula I y formulaciones farmacéuticas que los contienen (Folios 295 - 298).



En donde R^1 y R^2 representa independientemente H, C1 - C3 alquilo, con la condición de que la suma de ambos no sea mayor a 4; $m = 2 - 8$; $n = 2 - 5$ y Ar es un grupo fenil opcionalmente sustituido por uno o mas halógenos, C1-C3 alquilo, C1-C3 alcoxi, o por un grupo alquilendioxi de fórmula $-O(CH_2)_pO-$ (siendo $p = 1$ o 2).

Teniendo en cuenta que en D2 se sugiere una forma para solucionar el problema técnico; el experto en la materia podría obtener los compuestos reivindicados en la solicitud en estudio, al restringir el compuesto de D1 que tiene el átomo de O antes de la unión metileno-fenil terminal, a los significados de las variables y sustituciones de D2, especialmente las de los dos anillos terminales; y con algunas sugerencias en cuanto a sustituciones de la reivindicación 1 como $-XSO_2NR^{11}R^{12}$, $XNR^8SO_2R^9R^{10}$, $X-SR^9$, $XSOR^9$ y XSO_2R^9 de R^1 sugeridos por $NR^9SO_2R^{10}$ de P en D1; $-X$ -arilo y $-X$ -(ariloxi) de R^1 sugeridos por los compuestos heterocíclicos de R^7 en D1.

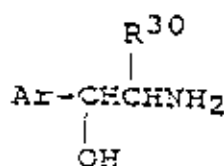
Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de fármacos con afinidad por los adrenoreceptores β_2 de fórmula general I, de la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 21, al igual que la composición farmacéutica que los contiene de la reivindicación 22.

1. Respecto a la solicitud en estudio:

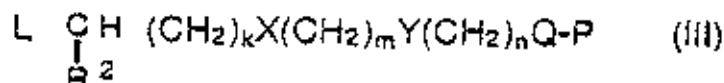
La reivindicación 29 se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o la.

2. Respecto al estado de la Técnica:

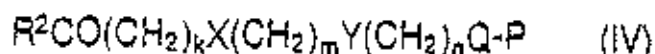
D1 que enseña un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I el cual comprende: 1a) alquilar una amina de fórmula II



con un agente alquilante de fórmula III:

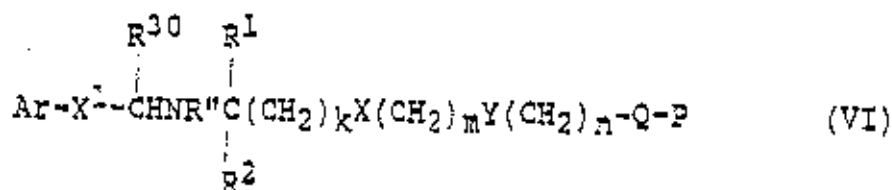


Donde L es un grupo saliente, seguido por la remoción de cualquier grupo protector; 1b) alquilar una amina de fórmula II con un compuesto de fórmula IV, en la presencia de un agente reductor:



seguido por la remoción de cualquier grupo protector; o

2) Reducción de un intermediario de fórmula VI:



Donde X¹ representa un grupo reducible y R'' representa un grupo o un grupo protector, seguido por la remoción de cualquier grupo protector; y cuando el producto de fórmula I es obtenido como mezcla de enantiómeros; resolver la mezcla para obtener el enantiómero deseado; y convertir el compuesto final obtenido a una forma de sal (Folios 287 - 288).

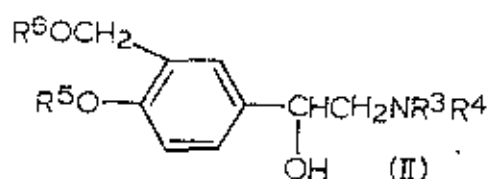
3. Estado de la Técnica más cercano:

El procedimiento reivindicado en la cláusula 29, se diferencia de D1 por el producto final de obtención y por ende, en algunos significados de las variables de los intermediarios.

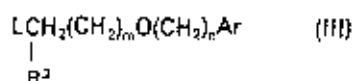
El efecto técnico conseguido por esta diferencia no se evidencia toda vez que no se hace mención en el capítulo descriptivo de la ventaja de utilizar dicho procedimiento frente a otro (s) presente (s) en el estado de la técnica, por ejemplo en cuanto a etapas o rendimiento.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar compuestos que tengan acción estimulante potente y selectiva en los adrenoreceptores β2.

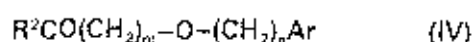
D2 que enseña un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I el cual comprende: 1a) alquilar una amina de fórmula II:



con un agente alquilante de fórmula III:



Donde L es un grupo saliente, seguido por la remoción de cualquier grupo protector; o con un agente alquilante de fórmula IV:



En presencia de un agente reductor, seguido por la remoción de cualquier grupo protector (Folios 300 - 301).

Teniendo en cuenta que en D2 se sugiere una forma para solucionar el problema técnico; el experto en la materia podría obtener los compuestos reivindicados en la solicitud en estudio a partir del procedimiento presente en D1, toda vez que este comprende una reacción de alquilación de una amina con un agente alquilante, seguida de la desprotección del producto obtenido al final de la reacción, su resolución enantiomérica y conversión a sal, tal como se muestra en el proceso reivindicado en la cláusula 29.

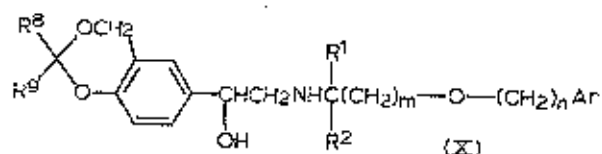
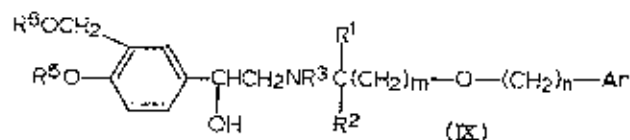
Por lo tanto, el procedimiento de la reivindicación 29 no es inventivo.

1. Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 30 se refiere a intermediarios de fórmula II, III, IV y XIII.

2. Respecto al estado de la Técnica:

D2 enseña entre otros, los intermediarios (folio 299):



3. Estado de la Técnica más cercano:

Los intermediarios reivindicados en la cláusula 30, se diferencia de D2 por algunos significados de los sustituyentes.

El efecto técnico conseguido por esta diferencia no se evidencia toda vez que no se hace mención en el capítulo descriptivo de la ventaja de utilizar dichos intermediarios en el procedimiento de obtención de la reivindicación 29, frente a otros presentes en el estado de la técnica.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar compuestos que tengan acción estimulante potente y selectiva en los adrenoreceptores β_2 .

Teniendo en cuenta que en D2 se sugiere una forma para solucionar el problema técnico; el experto en la materia podría obtener los intermediarios reivindicados en la cláusula 30 de la solicitud en estudio, a partir de los presentes en D1 y el procedimiento revelado en las anterioridades D1 y D2.

Por lo tanto, los intermediarios de la reivindicación 30 no son inventivos.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP0286242	1 - 30	Nivel Inventivo
D2	GB2140800	1 - 30	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los Argumentos del Solicitante

El solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio en fecha de 22 de abril de 2008, el cual fue aceptado por este Despacho y con base en el cual se realizó un nuevo análisis de patentabilidad.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente. Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
19 DIC. 2008