

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SI
CARRERA 4 No.
BOGOTA 8, COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-112758-00006-0000

Fecha: 2008-03-13 17:14:00 Dep: 2020 NUL CRI ACION
Ira: 11 PAILNIL'YII Lve: 379 HASLNACIONALI
Act: 444 RESPULSIARLOUL Folios: 16

11
50
50
30

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04112758
Asunto : Solicitud de Patente: DERIVADOS DE
PIRIDAZIN-3(2H)-ONA COMO INHIBIDOTES DE
PDE4
Solicitante : ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.
Clase : A61K 031/501, A61P 011/000, C07D 237/022, C07D
401/006, C07D 405/012

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 3994 notificado por fijación en lista del 14 de Marzo de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 3994 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente:

Su Despacho enuncia lo siguiente:

3.1 Descripción (artículo 28 D.486)

"En la descripción se allegan estudios realizados solo con algunos de los compuestos derivados piridazin-3(2h)-ona como inhibidores potentes y selectivos de pde4, representados por la formula general(I); lo cual no sustenta la gran cantidad de compuestos y composiciones que se pretende proteger según las posibilidades de sustituciones de la reivindicación 1"

"Adicionalmente no se demuestra con estudios comparativos la mayor selectividad y potencia frente a otros inhibidores de pde4, para el mismo fin o sea tratar estados patológicos, en particular asma, epoc, artritis reumatoide, dermatitis atópica, soriasis o síndrome del intestino irritable".

3.2 Reivindicaciones.

"Reivindicación 1: El compuesto de la presente reivindicación presenta muchas posibilidades de sustituciones, por lo que se pueden obtener muchísimos compuestos y composiciones, lo cual le confiere una gran amplitud. Se sugiere limitar la reivindicación a los compuestos que mostraron la actividad que da solución al problema objetivo de la solicitud".

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo al artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante de una patente efectuar modificaciones a su solicitud en

cualquier momento del trámite, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado.

En este nuevo capítulo reivindicatorio se modificó la reivindicación 1 incorporando a la misma las características técnicas previamente reveladas en las reivindicaciones 3, 5 y 8.

Por lo tanto, se eliminaron en el nuevo pliego las reivindicaciones 3, 5 y 8 junto con las reivindicaciones 2,4 y 7 por ser redundantes al estar ya protegida la materia allí revelada en la nueva reivindicación 1.

Adicionalmente se eliminaron las reivindicaciones 16,18,19,20 y 21, de acuerdo con la sugerencia del Señor Examinador.

Por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio esta constituido por diez (10) reivindicaciones.

Adicionalmente, se limitó el rango numérico correspondiente a los átomos de carbono presentes en los diferentes radicales con base en las enseñanzas del pliego descriptivo, de la siguiente manera:

Grupo	Modificación	Referencia en la memoria descriptiva
Alquilo	Alquilo C ₁ -C ₆	Página 4, líneas 22-23
alquileno	Alquileno C ₁ -C ₆	Página 4, líneas 28-29
Alcoxi	Alcoxi C ₁ -C ₆	Página 5, línea 3
Alquiltio	Alquiltio C ₁ -C ₆	Página 5, línea 3
Acilo	Acilo C ₂ -C ₇	Página 5, línea 5

320
320

Cicloalquilo	Cicloalquilo C ₃ -C ₆	Página 5, línea 10
Arilo	Arilo de C ₆₋₁₀	Página 5, línea 16
Heteroarilo	Heteroarilo de 3 a 7 miembros que contiene al menos una heteroátomo seleccionado de N, S y O.	Página 5, líneas 25-26
Heterociclo	Heterociclo C ₃ -C ₇ que contiene al menos una heteroátomo seleccionado de N, S y O.	Página 5, líneas 31-35

Gracias a las anteriores modificaciones al capítulo reivindicatorio, la materia reivindicada en la presente solicitud es ahora clara y concisa en la medida que es claramente determinable la protección solicitada y que el Examinador se encuentra en capacidad de compararla frente al estado del arte con el fin de determinar su patentabilidad.

Por lo tanto, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.

Por otro lado, mi representada respetuosamente desea poner de presente que los ejemplos que aparecen en el capítulo descriptivo de la presente solicitud enseñan un arilo sustituido en el que los sustituyentes arilo actúan tanto como receptor de electrones como donador de electrones, por ejemplo un halógeno (ver Ejemplo 87), grupo alcoxí (ver Ejemplo 36), grupo nitro (ver Ejemplo 95), o grupo metilo (ver Ejemplo 49)). Con base en estos ejemplos y los demás ejemplos descritos en la memoria descriptiva, es entonces científicamente razonable predecir que todos los ejemplos de la nueva fórmula general (I) modificada, presentan actividad frente a inhibidores PDE4 y por consiguiente, los compuestos descritos en la nueva reivindicación 1 están completamente soportados en las enseñanzas de la descripción.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que no resulta necesario presentar ningún tipo de información o datos comparativos adicionales que permitan sustentar y/o entender la presente invención y el avance que representa en el estado del arte.

Más aún, el mismo Examinador no ha citado específicamente inhibidores de pde4 que se encuentren divulgados en el estado de la técnica y que presenten selectividad y potencia comparable frente a los compuestos acá reivindicados, por lo que no se entiende la razón o el fundamento de la petición efectuada a este respecto.

En efecto, se debe tener en cuenta que la presentación de dichos estudios comparativos solamente resulta pertinente en respuesta a una acción oficial que controvierta con base en documentos del estado del arte el nivel inventivo de la invención.

Sin embargo, este no es el presente caso, toda vez que en la Acción Oficial que acá se contesta no se hace objeción alguna por nivel inventivo, lo cual es concordante con los resultados del Informe de Búsqueda Internacional en el cual los documentos encontrados fueron calificados como de categoría "A" (documento que define el estado del arte general y que no es considerado de particular relevancia).

Así entonces, por las anteriores razones, consideramos que no resulta necesario presentar estudios comparativos de la presente invención frente al estado del arte más próximo a la presente invención y por ende, esta objeción debe tenerse por superada.

372
372

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 a)-d))

Debido a que las reivindicaciones 16,20 y 21 fueron eliminadas, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D486)

Las reivindicaciones 18 y 19 se eliminaron. Por tanto la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Así entonces, puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos

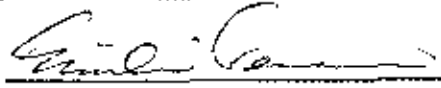
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

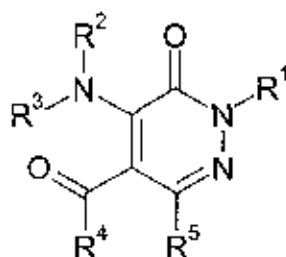
T.P.A. No. 31.929

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: ALMIRALL PRODESFARMA S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España. Dirección: Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>04.112.758</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de Patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea efectuado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>08-45.885</u> Fecha: <u>9 de junio de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA: 	
C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929		

REIVINDICACIONES.

5 1. Un compuesto de fórmula (I)



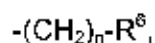
(I)

en la que

10

R¹ representa:

- un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado no sustituido, o un grupo de fórmula



en la que n es 0 ó 1 y R⁶ es ciclopropilo, fenilo o piridilo;

15

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ lineal no sustituido o un anillo de fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-₆, acilo C₂-₆, alcoxi C₁-₆, alquiltio C₁-₆ y alcóxicarbonilo C₁-₆.

20

cada uno de R³ y R⁵ representa, independientemente, un grupo arilo C₆-₁₀ monocíclico o bicíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- átomos de halógeno;

25

- grupos alquilo C₁-₆ y alquilenos C₁-₆, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxí, alcoxi C₁-₆, ariloxi C₆-₁₀, alquiltio C₁-₆, oxo, amino, mono- o di-alquil(C₁-₆)amino, acil(C₂-₆)amino, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo C₁-₆, carbamoilo o mono- o di-alquil(C₁-₆)carbamoilo;

- y grupos fenilo, hidroxí, alquilenodioxí C₁-₆, alcoxi C₁-₆, cicloalquiloxi C₃-₆, alquiltio C₁-₆, alquilsulfínilo C₁-₆, amino, mono- o di-alquil(C₁-₆)amino, acil(C₂-₆)amino, nitro, acilo C₂-₆, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo C₁-₆, carbamoilo, mono- o di-alquil(C₁-₆)carbamoilo, ureido, N¹-alquil(C₁-₆)ureido, N¹,N¹-dialquil(C₁-₆)ureido, alquil(C₁-₆)sulfamido, aminosulfónilo, mono- o di-alquil(C₁-₆)aminosulfónilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

30

35

R⁴ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno, metoxi, alquilo C₁-₆ lineal o ramificado no sustituido y fenilo.

325

con la condición de que, cuando R^2 es H y R^3 y R^5 son fenilo no sustituido, R^1 no es metilo;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es un grupo fenilo o naftilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , cicloalquiloxi C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} , ciano, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, 10 alcoxicarbonilo C_{1-6} , acilamino C_{2-6} , aminosulfonilo, carbamoilo, trifluorometoxi, alquilenodioxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y alquileo C_{1-6} , estando dichos grupos alquilo y alquileo opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno o con un grupo seleccionado de hidroxí, oxo, fenilo, amino e hidroxicarbonilo.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^5 es un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , cicloalquiloxi C_{3-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfínilo C_{1-6} , nitro, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, monalquil(C_{1-6})carbamoilo, dialquil(C_{1-6})carbamoilo, ureido, N'-alquil(C_{1-6})ureido, N',N'-dialquil(C_{1-6})ureido y un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o 20 ramificado opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^5 es un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi, cicloalquiloxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfínilo C_{1-6} y nitro.

25

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

- 30 5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona.
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-nitrofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 35 5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-(metiltio)fenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(4-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(4-(dimetilamino)fenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(2-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-[(3-(trifluorometoxi)fenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-[(2-(trifluorometil)fenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(2,5-dimetoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5 5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluoro-3-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(5-cloro-2-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(5-fluoro-2-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 4-[(5-Acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de
 10 metilo
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2H)-ona
 Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
 5-Acetil-2-etil-6-[4-(metiltio)fenil]-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Butiril-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2H)-ona
 15 2-Etil-5-(2-etilbutanoil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metiltio)fenil]piridazin-3(2H)-ona
 2-Etil-5-(2-etilbutanoil)-6-[4-(metiltio)fenil]-4-(naft-1-ilamino)piridazin-3(2H)-ona
 4-[(5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoato de
 metilo
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2H)-ona
 20 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(3-nitrofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(2-metoxifenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 25 5-Acetil-2-etil-6-[4-(metilsulfinil)fenil]-4-[(3-metoxifenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-(1-naftilamino)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-metil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 30 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-bencil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-bencil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-bencil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 35 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-(1-naftilamino)-6-fenil-2-piridin-4-ilmetilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenil-2-piridin-4-ilmetilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

- Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
 Ácido 2-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5 5-Acetil-4-[(3,4-dimetoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-(hidroximetil)fenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-4-(1,1'-bifenil-4-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)piridazin-3(2*H*)-ona
 5-acetil-4-[(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 10 5-Acetil-2-etil-4-[*N*-metil-*N*-fenilamino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-4-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-4-[(4-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-4-[(4-bromofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 15 5-Acetil-2-etil-6-fenil-4-[(3-(trifluorometil)fenil)amino]piridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-4-[(3-cloro-4-metoxifenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 Ácido 3-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
 5-Acetil-2-etil-4-[(2-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 20 Éster etílico del ácido 4-(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-benzoico
 5-Acetil-2-etil-4-[(4-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 Ácido 2-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-4-fluorobenzoico
 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo
 25 Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-2-hidroxibenzoico
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzamida
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-(metiltio)fenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 30 5-Acetil-4-[(3-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 Ácido {4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}acético
 5-Acetil-4-[4-(*terc*-butilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
 4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]bencenosulfonamida
 Ácido 4-{4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}-4-oxobutanoico
 35 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]-*N*-butilbencenosulfonamida
 5-Acetil-2-etil-4-[(1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)amino]-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
N-{4-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]fenil}acetamida
 Ácido 4-[5-acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino]benzoico

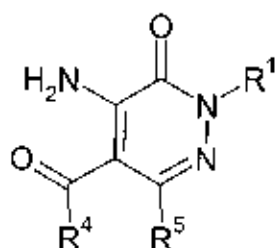
- 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(4-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5 5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona
 Ácido 4-[[5-acetil-2-etil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]amino]benzoico
 10 5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-etil-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(naftalen-1-ilamino)-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Butiril-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenil-2-propilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-butil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 15 5-Acetil-4-[(3-bromofenil)amino]-2-butil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[N-(3,5-diclorofenil)-N-(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[bis(3-fluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[bis(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[bis(3-metilsulfanilfenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 20 5-Acetil-4-[bis(3-acetilfenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[bis(3,5-diclorofenil)amino]-2-etil-6-fenil-2H-piridazin-3-ona
 4-{N-(5-Acetil-2-etil-6-(4-metilsulfinilfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N-[4-(metoxycarbonil)fenil]amino}benzoato de metilo
 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 25 5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 Ácido 4-[(5-Acetil-2-metil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
 5-Acetil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-fluorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-(1-naftilamino)-2,6-difenilpiridazin-3(2H)-ona
 30 5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2,6-difenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Benzoil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-metilpiridazin-3(2H)-ona
 5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carbaldehido
 5-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxilato de metilo
 35 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(2-hidroxietil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-[2-(dimetilamino)etil]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-ciclobutil-4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)(2-hidroxietil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 N-(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)-N-(3-clorofenil)urea

4-[(3-Clorofenil)amino]-5-[(dimetilamino)acetil]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 Ácido 4-[(2-etil-5-(metoxiacetil)-6-fenil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
 5-[(3-Cianofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxamida
 Ácido 5-[(3-cianofenil)amino]-1-etil-6-oxo-3-fenil-1,6-dihidropiridazina-4-carboxílico
 5 Ácido 3-[4-acetil-5-[(3,5-difluorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzoico
 3-[4-Acetil-5-[(3,5-difluorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzonitrilo
 N-(3-[4-Acetil-5-[(3,5-difluorofenil)amino]-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]fenil)urea
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

10 6. Un compuesto según la reivindicación 5, que es uno de:

5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(1-naftilamino)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 15 5-Acetil-4-[(2-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-6-[4-(metiltilio)fenil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
 5-Acetil-2-etil-4-[(2-metilfenil)amino]-6-[4-(metilsulfinil)fenil]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-6-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 20 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-(ciclopropilmetil)-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 Ácido 4-[(5-acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzoico
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona
 3-[(5-Acetil-2-etil-3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)amino]benzonitrilo
 25 Ácido 4-[5-acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino]benzoico
 5-Acetil-6-(3-clorofenil)-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-[(3-fluorofenil)amino]-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-4-[(3-clorofenil)amino]-2-etil-6-(3-fluorofenil)piridazin-3(2H)-ona
 5-Acetil-2-etil-4-(naftalen-1-ilamino)-6-(3-nitrofenil)piridazin-3(2H)-ona
 30 5-Acetil-2-(ciclopropilmetil)-4-[(3,5-difluorofenil)amino]-6-fenilpiridazin-3(2H)-ona

7. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y en el que R^2 es H, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar el derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (II)
 35 correspondiente



(II)

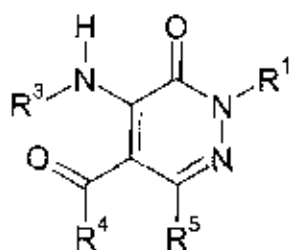
en la que R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, R^5 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, y el ácido borónico (IIIa) correspondiente



(IIIa)

en la que R^3 es como se define en las reivindicaciones 1 y 2.

8. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y en la que R^2 es fenilo o fenilo sustituido, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar el derivado de 4-aminopiridazin-3(2H)-ona (IV) correspondiente:



(IV)

en la que R^1 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, R^3 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, y R^5 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4; y el ácido borónico (IIIb) correspondiente

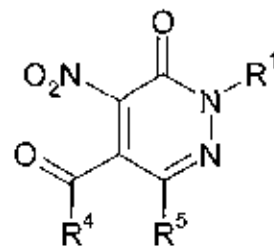


(IIIb)

en la que R^2 es un grupo fenilo o fenilo sustituido.

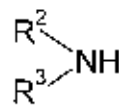
9. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar el derivado de 4-nitropiridazin-3(2H)-ona (V) correspondiente:

331



(V)

en la que R^1 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, y R^5 es como se define en
5 una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4; y la amina (VI) correspondiente



(VI)

10 en la que R^2 y R^3 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido en una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 combinado con un vehículo o diluyente
farmacéuticamente aceptable.

15

20 MGM\MGMND-127700\WPC11194

332
332

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-112758-00006-0000

Fecha: 2008-06-13 17:44:00 Dep: 2020 NULCR: ACCION
Tm: 11 PATENTE YI Lm: 379 -ASL NACIONALII
Act: 414 RE SP. AL STARLOUL Folios: 16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 45,885
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678328	09/06/2008	89,445,000.00

CONCEPTO

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 11194-841-002-7

333
333

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	04-112758
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10375
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP03/05056		
Fecha de Presentación Interna.	05/14/2003		

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: 153 a 281 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 282 a 292 (como se radicó inicialmente)
Folios: 324 a 331 (modificado).
- 1.3. Prioridad: 16/05/2002; ES; P200201111.
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 317 a 332.

2. Objeto de la invención

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA COMO INHIBIDORES DE PDE4.**