



No. 05-003028- -00007-0000

Fecha: 2008-12-16 15:23:43 Dep: 2020 NULCRACIONE
Tra: 11 PATENTELIYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RLSPULSTARLQUL Folios: 18

2774/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05.003.028

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11879 notificado por fijación en lista el 19 de septiembre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1689, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo pliego reivindicatorio que consta de 9 reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 8 y 10 que hacían mención a materia no patentable y se renumeraron las antiguas reivindicaciones 9 y 11 como las nuevas cláusulas 8 y 9.

1.2 Se especificó dentro de la reivindicación 2 los significados preferidos para el sustituyente X de la fórmula I.

1.3 Se introdujo en la reivindicación 1 un disclaimer con el fin de hacer expresa la exclusión del compuesto donde R_2 es hidrógeno y X es 4-hidroxilo.

Sobre este particular me permito decir que la modificación anterior, no involucra ampliación alguna de la materia originalmente presentada en la solicitud.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No 08-91,355 del 24 de septiembre de 2008, con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

2. Claridad de la solicitud

El señor examinador argumenta que *“La descripción muestra estudios ...tomando como controles positivos los inhibidores conocidos de la HMG-CoA reductasa (lovastatina y pravastatina) y 114-demetilasa de lanosterol (fluconazol)...pero no se presenta estudios ni tablas comparativas en cuenta a la disminución de efectos adversos o colaterales de los compuestos con respecto al estado de la técnica.”*

Sobre este particular, me permito invocar el artículo 28 de la Decisión 486 donde se establece que: *La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente puede ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a) *el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) *la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relevantes a dicha tecnología;*
- c) **una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;**
- d) *una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e) **una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes;**y
- f) *una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.” (El resaltado es nuestro).*

Teniendo en cuenta el artículo anteriormente citado, la exigencia por parte de ese despacho de tablas o estudios comparativos a manera de “pruebas” resulta ser improcedente, pues el artículo es claro en manifestar que la invención debe “**exponer**” las diferencias y las “**eventuales**” ventajas con respecto a la tecnología anterior. Esto significa que no es obligación del solicitante aportar pruebas comparativas que demuestren que existen las eventuales ventajas enunciadas en la descripción de la solicitud en estudio. De hecho, en las páginas 1 a 4 de la memoria descriptiva el solicitante manifiesta de manera clara y en términos comprensibles el estado del arte, el problema técnico, las diferencias y las ventajas que se pueden apreciar a través de los compuestos de la presente invención, cumpliendo así con lo establecido por el artículo 28.

Por tal razón es evidente que las exigencias de ese despacho no se encuentran sustentadas por la norma legal del artículo 28, pues dicho artículo **no hace alusión alguna a que se deban presentar estudios comparativos o tablas comparativas** con el fin de mostrar la ventaja técnica de la disminución de los efectos adversos colaterales de los compuestos de la solicitud frente a aquellos de la técnica anterior.

No obstante lo anterior y con el ánimo de allanar y simplificar el trámite, es deseo del solicitante poner en consideración de ese Despacho un estudio comparativo el cual demuestra lo explicado y enunciado en la descripción, es decir, el hecho que los compuestos de la invención tienen propiedades biológicas inesperadas en comparación con compuestos ya reportados en la técnica más cercana la cual es el documento estadounidense US 6057371. Es deseo del solicitante manifestar que esta información se aporta como prueba para sustentar el nivel inventivo del compuesto reivindicado y de ninguna manera como una modificación de la solicitud original.

3. Nivel inventivo

Sobre este particular, me permito citar el artículo 18 de la Decisión 486 donde se pone de manifiesto que: *“se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*

La norma anteriormente citada, lo que quiere indicar es que el nivel inventivo radica en que no resulte obvia para una persona medianamente versada en la materia y que la invención no se derive de manera evidente del estado de la técnica. Resulta entonces claro que lo que exige el legislador es la demostración de la obviedad o que se deriva de manera evidente del estado de la técnica, imponiéndose el deber en cabeza de la administración para que se evidencien estos dos hechos.

En ningún momento es acertado concluir que la presente invención no tiene un efecto técnico inesperado partiendo de una comparación entre el estado del arte citado y la invención en estudio, porque entonces estaríamos ante un escenario de un estudio de novedad el cual sí está basado en semejanzas y diferencias. Es más, no resulta acertado manifestar que la única diferencia entre la invención en estudio y el documento D1 esté en el bioisosterismo entre el grupo fenilo y el grupo piridilo.

Al respecto, me permito recordarle al señor examinador los presupuestos y reglas de valoración del nivel inventivo. El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una persona versada en la materia que se presume es *“una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención”*¹.

También es menester recordar que la persona versada en la materia, quien es la encargada de realizar el examen de nivel inventivo, ha de desvirtuar la falta del mismo, ya que la carga de la prueba de demostrar el no cumplimiento de este requisito por parte de la invención en estudio corresponde a dicha persona. Para tal fin, ella determinará *“cuál era el estado de la técnica en la fecha de presentación o de prioridad, citando los hechos y los medios de prueba que lo respalden (documentos, testimonios, etc); debe, además, mostrar lo que para la persona del oficio deriva de manera evidente de ese estado de la técnica, y por qué razones.”*²

Adicionalmente, esta persona versada en la materia, al analizar las pruebas que eventualmente desvirtúan el nivel inventivo, confrontará dichas anterioridades con la invención en estudio de tal forma que encuentre las características que distinguen la invención frente a lo que era conocido en la anterioridad más cercana, en este caso D1. De esta forma, *“es entonces (y sólo entonces) cuando se debe examinar también si, en el contexto general de la reivindicación que se examina, las diferencias son sólo variantes u otras modificaciones*

¹ “GUIA PARA LOS PAISES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES”. Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

² Ob cit, pág 40.

119
179

evidentes para la persona del oficio que procura innovaciones o, por el contrario, presentan la necesaria originalidad”.³ Nuevamente en este punto la Superintendencia de Industria y Comercio ignoró esta regla, puesto que aunque hizo una comparación, basó su examen de nivel inventivo en las semejanzas y diferencias haciendo de lado las demás reglas y consideraciones, argumentando tan sólo que los sustituyentes son “equivalentes” **sin prestar mayor atención a los resultados proporcionados en las figuras 3 y 4 en donde se pone de manifiesto que los compuestos de la invención muestran resultados sorprendentes en cuanto a la reducción del nivel de colesterol sintetizado.**

Cuando esta persona percibe las diferencias deberá analizarlas sin soslayar el estado de la técnica en su conjunto y “se deberá comparar, por lo tanto, el objeto de la reivindicación examinada, no ya con cada publicación u otra divulgación tomada aisladamente, si no con sus combinaciones, en la medida en que éstas resulten evidentes para una persona del oficio del nivel medio(...) En la mayoría de los casos se trata, sin embargo, de combinaciones parciales, formadas por la reunión de elementos extraídos de dos o mas publicaciones u otras divulgaciones independientes. Para que pueda negarse la actividad inventiva, es preciso entonces no solamente que la combinación resulte evidente, sino también que lo sea la elección de elementos combinados. A éste respecto, no está demás recordar que la búsqueda se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la invención, es decir la solución(...). El examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el inventor, es decir en un momento en que la solución no era conocida”⁴, **pues de lo contrario se estaría en presencia del llamado análisis Hindsight cuya práctica no es aceptada ni permitida.** De nuevo, esa entidad incurre en el error de no demostrar cómo la combinación resulta evidente y cómo para el solicitante de esta invención elegir los elementos combinados era obvio. (Negrilla y subrayado fuera de texto).

También es importante recordar que en un examen de nivel inventivo “debe evitarse igualmente el examen aislado de las características nuevas. Una vez identificadas varias diferencias entre el objeto de una reivindicación y la publicación u otra divulgación más próxima, muchas veces sería fácil demostrar que cada una de esas diferencias es intrascendente; de allí resulta una fácil inclinación a concluir que la suma lo es también. Sin embargo, es precisamente esa suma lo que se trata de confrontar, globalmente, con el estado de la técnica y juzgar su originalidad. La única excepción consiste en los casos en que el examinador sólo consigue descubrir una vinculación técnica entre las diferencias comprobadas, porque no concurren a la solución de un mismo problema.”⁵

Ahora bien, es relevante destacar que el examen de nivel inventivo deberá versar sobre tres aspectos: el problema que se pretende resolver, la solución del problema y el resultado que se obtiene aplicando la solución. Al respecto, vale la pena señalar “que en la mayoría de los casos el problema ya es conocido u obvio. Ello no quita que el examen de la actividad inventiva deba comenzar sistemáticamente por allí; de lo contrario, el examinador denegaría las patentes más importantes para el desarrollo técnico: aquellas en que el inventor ha tenido el mérito de reconocer o de plantear con claridad un problema técnico nuevo. Si el problema es conocido o evidente, se debe examinar la originalidad de la solución reivindicada. Por último, si no se encuentra actividad inventiva ni en lo uno ni en lo otro, el examinador debe preguntarse si el resultado también es

³ Ibídem.

⁴ Ibídem.

⁵ Ibídem, pág 41.

*evidente o, por el contrario, sorprendente, ya sea por su naturaleza (calidad) o por su amplitud (cantidad)."*⁶ De forma reiterada, ese despacho tampoco observó esta regla ya que al no distinguir siquiera las diferencias entre el estado de la técnica y la invención de mi mandante, no se preguntó si el resultado de la combinación de enseñanzas del estado de la técnica era evidente o sorprendente, como en efecto lo es, toda vez que los documentos D1 y D2 revelan o siquiera sugieren las enseñanzas de ésta invención como más adelante quedará demostrado.

De manera similar, ese despacho debió preguntarse: ¿estaba una persona del oficio de nivel medio en condiciones de plantearse el problema, de resolverlo (en la forma que se reivindica) y de prever el resultado?. Es evidente que el examinador en este caso no se planteó dicho interrogante ya que su análisis de nivel inventivo se limitó a afirmar sin sustento alguno la obviedad de esta invención.

De otra parte, cuando la invención es de combinación es decir, que es el resultado de varias enseñanzas del estado de la técnica cuyo resultado es novedoso, tendrá nivel inventivo cuando *"el resultado global excede de la suma de lo que cabía esperar de cada elemento. Por otra parte, la elección de los elementos que se reúnen puede también ser inventiva, cosa que se determinará según los criterios de la invención de selección"*⁷. Evidentemente, la Superintendencia de Industria y Comercio al no destacar las diferencias entre la invención en estudio y la anterioridad citada tampoco pudo determinar si las diferencias que tiene la invención excedían lo ya aportado por el documento D1.

Adicionalmente, es importante recordarle a ese despacho que la obligación de realizar el examen de patentabilidad está dentro de su órbita, lo que significa que demostrar cómo resulta obvia una invención, al combinar las enseñanzas de varios documentos y los conocimientos de un técnico medio, le corresponde al examinador. Desde luego, no basta con combinar un documento y los conocimientos de un técnico medio para afirmar que allí se encuentra la invención, si no que sería necesario que con argumentos técnicos detallados se concluya que a partir de dicha combinación la invención en estudio resulta obvia. Igualmente, no debe dejar de lado ese despacho el principio según el cual quien afirma es a quien le corresponde probar los hechos que alega, pues *affirmanti, non neganti, incumbit probatio facti*, es decir que es al examinador a quien le corresponde, mediante demostraciones técnicas, evidenciar la carencia de nivel inventivo.

En consecuencia, el examen de nivel inventivo realizado por el examinador concluye la falta de dicho requisito partiendo de los supuestos de un examen de novedad, esto es semejanzas y diferencias o como lo indica en el concepto técnico "equivalencias", sin demostrar cómo habría sido evidente llegar a esas diferencias, lo cual definitivamente no es apropiado. Sin embargo, como es obligación del solicitante contestar los requerimientos formulados por ese despacho, contestaré a continuación el examen hecho por el examinador partiendo de la comparación hecha por ese despacho.

En efecto, esto se puede evidenciar en los argumentos presentados por el señor examinador ubicados en el folio 114, principalmente en la tabla señalada y en la parte

⁶ *Ibidem*.

⁷ *Ibidem*, pág 42.

donde se dice que la diferencia no parece conceder un efecto inesperado a los compuestos de la solicitud en estudio.

Sobre el particular, cabe señalar que el documento D1 podría considerarse que se encuentra relacionado con la solución al problema técnico de proporcionar un método para el tratamiento de un ser humano que sufre de trastornos del sistema nervioso central, abuso de sustancias psicoactivas, enfermedades gastrointestinales, hipertensión, migraña, angina y depresión. Este problema lo soluciona mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (XXXI), más específicamente compuestos que presentan la fórmula (XXXVI) mostrados en la columna 16 y 21 de D1, que son compuestos útiles para el tratamiento de dichos trastornos y podrían ser considerados como los más cercanos desde el punto de vista estructural a los compuestos de la solicitud en estudio. D1 afirma que los compuestos allí reportados muestran una alta actividad de unión con respecto a los receptores sigma. No obstante, en la columna 10 entre las líneas 36 a 40 de D1, se sugiere que algunas fenilalquilaminas N-sustituidas aunque, aparentemente relacionadas con la anfetamina, pueden presentar actividades que son muy distintas a las de la anfetamina, lo cual le está sugiriendo a la persona medianamente versada en la materia que las estructuras, aunque sean similares, pueden provocar diferencias significativas en la actividad, alejándola de las modificaciones y sustituciones planteadas en los compuestos de la solicitud en estudio.

De otra parte, con relación a que la única diferencia entre la técnica anterior y la presente invención sea el bioisosterismo, atentamente manifiesto que no sólo ésta es la diferencia, sino también el enfoque problema-solución, pues la solicitud en estudio soluciona la necesidad de novedosos compuestos de fórmula (I) útiles como ligandos sigma para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hiperlipemia en seres humanos y además que los compuestos reclamados sean capaces de inhibir la biosíntesis del colesterol en etapas tardías en comparación con los inhibidores de HMG-CoA, gracias a que los compuestos reivindicados impiden dicha síntesis reducen los efectos secundarios.

Estas dos diferencias, son totalmente inventivas a partir de lo divulgado en el documento D1 ya que dicha anterioridad, no hace ninguna sugerencia en cuanto a que se puedan obtener resultados promisorios para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hiperlipemia en humanos con los compuestos allí señalados. Esto es una razón de peso para comprender porqué los compuestos de la presente invención y los revelados en la técnica anterior no pueden ser comparados en vista de la función desempeñada para distintos trastornos terapéuticos.

Es así que, los ligandos del receptor sigma de la anterioridad D1 no solamente se diferencian de los compuestos de la solicitud en estudio por el grupo fenilo bioisostérico comparado con el residuo de piridilo de la presente invención, sino porque existe una diferenciación adicional en las estructuras, que conducen a una diferencia funcional en la molécula.

Sobre el particular, respetuosamente dirijo la atención del señor examinador a las páginas 5 y 6 de la descripción, principalmente desde la línea 23 de la página 5 donde se

establece que los compuestos preferidos de la invención son aquellos donde **n** es igual a 2 y el sustituyente **R₁** es el grupo hidroxilo, **R₂** es metilo o un grupo propilo y **X** es un átomo de hidrógeno o dos átomos de cloro en las posiciones 3 y 4 del anillo fenílico, estos son los compuestos preferidos de la invención (compuestos II a V), todos ellos tienen un grupo hidroxilo en la posición **R₁** y adicionalmente, el compuesto aún más preferido (denominado **BK-35**) tiene dos átomos de cloro en las posiciones 3 y 4 del núcleo fenílico.

En contraste con lo anterior, el señor examinador podrá constatar que los compuestos de D1, principalmente aquellos de la fórmula XXXVI no presentan grupo hidroxilo en la correspondiente posición de la estructura y además, tampoco tienen en **R₂** dos grupos cloro en el anillo fenílico. Aún más, una persona medianamente versada en la técnica que tuviera conocimiento de la anterioridad D1, no se vería motivada por sus enseñanzas para modificar la estructura allí mostrada para llegar de manera evidente a los compuestos de la solicitud en estudio, pues como se puede ver en las tablas 1 a 18 de D1 ninguno de los compuestos tiene un grupo hidroxilo ni átomos de cloro en las posiciones 3 y 4 del anillo aromático.

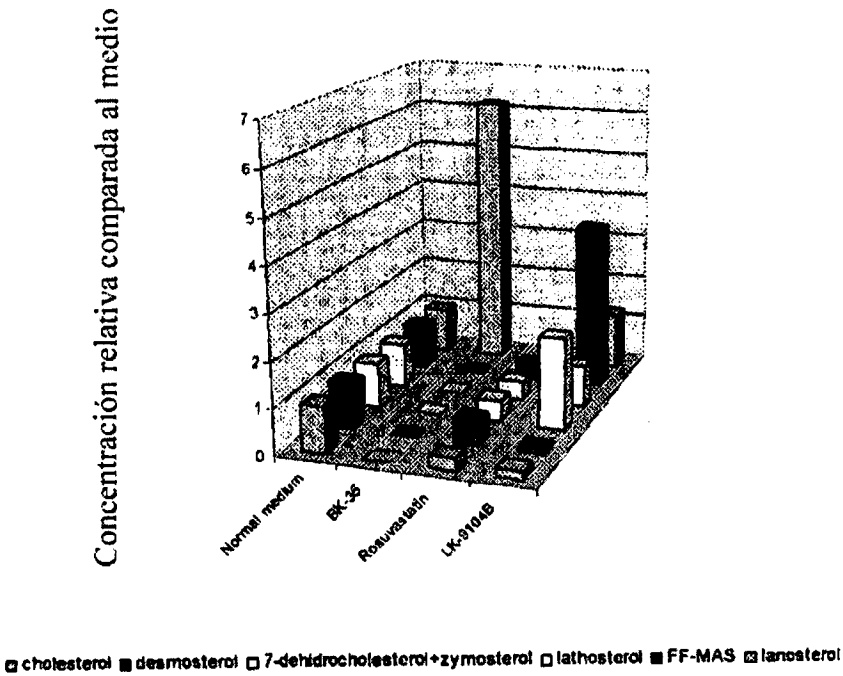
En ese orden de ideas, la persona medianamente versada tampoco hallaría motivación para relacionar la estructura de los compuestos reclamados y la actividad a partir de esta anterioridad, toda vez que D1 revela en la columna 107, en el último párrafo líneas 64 a 67 que al incrementar los grupos metileno se aumenta de manera sustancial la afinidad. Esto, claramente está en contraposición con lo realizado en la invención en estudio, donde se presentan grupos hidroxilo y posiciones halogenadas en el anillo fenílico.

Aún más, en la columna 109 entre las líneas 41 a 45 y en la columna 110 entre las líneas 12 a 14, D1 enseña que las aminas terciarias parecen tener una afinidad aumentada cuando se comparan con las aminas primarias y secundarias y además, enseña que los compuestos más selectivos por el receptor sigma-1 son N,N-dimetil-5-ciclohexilpentilamina (compuesto 128). Es más, D1 revela que el compuesto más selectivo por el ligando sigma 2 es el N-fenil-N'-(3-(1-ftalimido)propil)piperazina (compuesto 96 divulgado en la columna 111, líneas 30 a 33 de D1).

En contraste, el solicitante presenta una prueba comparativa relacionada con la actividad del 1-(3-fenil)-2[N-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-propilamino]etanol cuya designación es **LK-9104B** como se muestra en el documento adjunto, en donde el grupo fenilo es sustituido por el grupo piridilo en el compuesto de la invención 1-(3-piridilo)-2[N-(2-(3,4-diclorofenil)etil)-N-propilamino]etanol (en la presente invención señalado como **BK-35**) con el fin de demostrar el efecto inesperado de los compuestos reclamados sobre los revelados en D1 (grupo fenilo en lugar de grupo piridilo) ambos compuestos como sales del ácido bromhídrico.

A partir de la gráfica allí mostrada y señalada más abajo, se puede observar que el compuesto BK-35 de acuerdo con la presente invención, resulta ser más potente en el bloqueo de la biosíntesis del colesterol cuando se le compara con el LK-9104B de la técnica anterior. También se puede observar que el compuesto reclamado presenta un perfil de esterol completamente diferente a los indicados para los patrones y el

compuesto conocido del arte anterior, lo cual indica un modo de acción distinto en la ruta de biosíntesis del colesterol.



El señor examinador puede entonces constatar que los resultados obtenidos con el compuesto de la solicitud en estudio, son sorprendentes frente al comportamiento del compuesto de la técnica anterior. Estos resultados no habrían sido evidentes para una persona medianamente versada en la técnica a partir de lo mostrado en D1, toda vez que como ya se explicó, D1 no sugiere cambios específicos para el grupo fenílico y lo único que enseña es que se deben incrementar grupos metileno, lo cual no se hace en esta invención, y de manera sorprendente se logra aumentar la actividad de los compuestos de la solicitud en estudio. Esto claramente es un indicio de la altura inventiva de la solicitud pues se aparta del camino conocido y abre una nueva ventana de investigación.

Finalmente, con relación al procedimiento, el señor examinador manifiesta que: “De la misma forma **el procedimiento** utilizado bajo los parámetros de la reivindicación 1 no es inventivo ya que no se menciona nada acerca de una técnica anterior; por lo tanto comparativamente no es posible observar o deducir supuestas ventajas del método con respecto al usado por la anterioridad...”

Sobre este particular, respetuosamente me permito señalar que la obligación del solicitante es suministrar la información necesaria dentro de la descripción para que una persona versada en la técnica pueda llevar a cabo la invención, según lo manifestado en el artículo 28 de la Decisión 486, y no la de consignar en la solicitud “pruebas comparativas” para demostrar las ventajas de la invención. En el caso del procedimiento, el solicitante ha encontrado dos maneras alternativas para poder llegar a los novedosos compuestos de la solicitud una, a través de la alquilación de aminos

secundarias y otra, través de la alquilación de aminas primarias con piridiloxirano. Estas formas de síntesis no habrían podido ser derivadas por una persona medianamente versada en la técnica ya que son reacciones específicas que producen compuestos nuevos, como los aquí reivindicados. Por consiguiente, la ventaja del procedimiento es obtener estructuras novedosas que poseen actividad biológica mejorada y comprobada.

En consecuencia, me permito manifestar que la presente invención cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad, especialmente con el requerimiento de nivel inventivo sobre las enseñanzas del documento D1. Así las cosas, solicito de manera atenta se tengan en cuenta los argumentos y la información suministrada por el solicitante y se otorgue el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

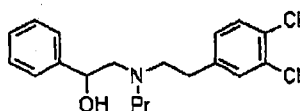
C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

Evaluation of phenyl analog of BK-35

LK-9104B: 1-(3-phenyl)-2-(N-(2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl)-N-(propylamino)ethanol



A.1. Materials and methods

A.1.1. Cell culture incubation with potential sigma ligands and statins

Human hepatoma cell line (HepG₂-ATCC No. HB-8065) was split in the recommended ratio (1:2-3) into 75 cm² cell flasks, using two flasks per experimental condition. Cells were incubated at 37°C with 5% CO₂ in Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM high (Sigma)) containing 5% calf serum (Sigma) and 1% L- glutamine (Sigma). After 24-hour-culturing in the growth medium, the medium was replaced with the one supplemented with 10 μM concentration of LK-9104B, 10 μM BK-35 and 10 μM of rosuvastatin (inhibitor of HMG-CoA reductase) as a positive control.

After 24 hours the growth medium was changed and [³H] acetate (NEN™Life Science Products) added in concentration 40 μCi per ml of the medium (400 μCi per flask). After 4 hours cells were harvested using 2 ml of trypsin (Sigma) and the cell pellet resuspended in 1ml of distilled water. Cells were homogenized using freeze and thaw method. From cell homogenate sterols were extracted and protein concentration determined using the Bio-Rad reagent.

A.1.2. Sterol extraction

Homogenates were transferred into 4 ml glass vial and sterols were extracted in 5 ml of extraction solution (75% n-heptane : 25% isopropanol (vol./vol.)) with internal standard ergosterol. For better extraction 100 μl 0,3M NaH₂PO₄ (pH=1,0) has been added. Closed vials were vigorously shaken (1800 rpm) for 2 hours. After extraction procedure vials were centrifuged (2000g, 10 min) and organic phase transferred to fresh conical glass tubes. Extraction procedure was repeated using 1,5 ml of extraction solution for 15 min. Organic phases were pooled.

Primary extracts were dried in vacuum centrifuge, redissolved in 3 ml of n-heptane, and incubated for 10 min on room temperature with mild shaking. After centrifugation (10

min, 2000g) extracts were transferred into fresh glass tubes and stored in dark and cold.

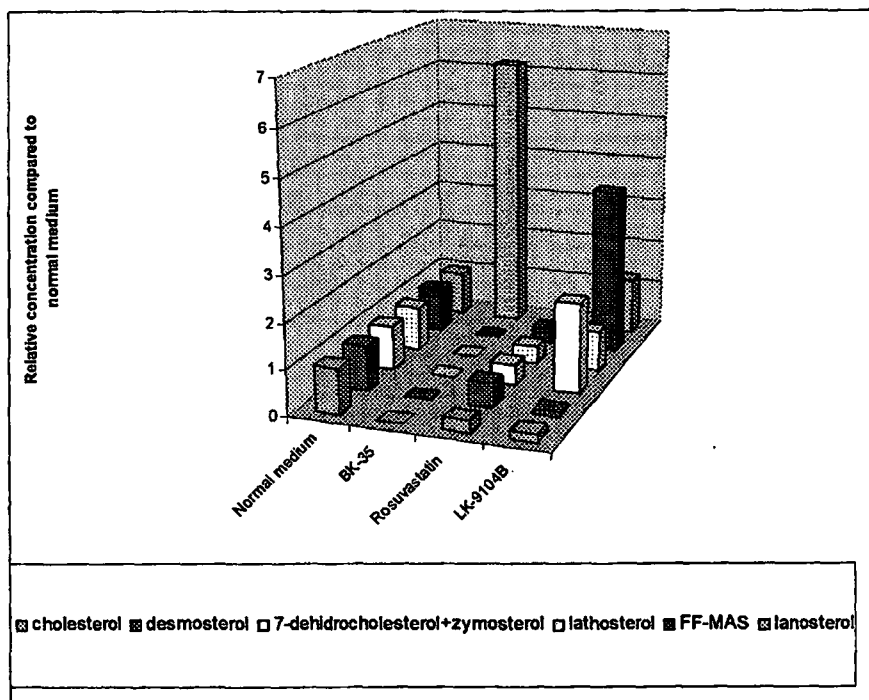
A.1.3. HPLC analysis

The organic phase was dried, reconstituted in mobile phase for HPLC reversed phase (RP) separation and loaded onto a Prism-RPN, 5 μ m, 250x4,6 mm HPLC column running in 100% acetonitrile at 1,00 mL/min at 40°C temperature. Scintillation liquid was added after UV detection at 1 mL/min, at room temperature to evaluate tritium labeled sterols on radiodetector.

A.1.3.1. Sterol detection

Sterols were determined by comparing the eluted peaks with runs of commercial standards lanosterol, ergosterol, desmosterol, zymosterol, 7-dehydrocholesterol, lathosterol and cholesterol or laboratory standards (FF-MAS and T-MAS, Laboratory of Reproductive Biology, The Juliane Marie Center for Children, Women and Reproduction, University Hospital of Copenhagen, DK-2100 Copenhagen, Denmark). Results were normalized on ergosterol quantity and protein concentration. Results are presented as a mean from 4 separated experiments. Standard deviation was calculated by the Excel programme.

B1. Results and Conclusion



128
728

	cholestero 	desmostero 	7-dehydrocholesterol + zymosterol	lathostero 	FF- MAS	lanostero
Normal medium	1	1	1	1	1	1
BK-35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,19
Rosuvastatin	0,27	0,55	0,45	0,40	0,36	0,03
LK-9104B	0,18	0,09	1,98	0,89	3,70	1,25

BK-35 is more potent in blocking cholesterol biosynthesis than LK-9104B. Additionally, it has completely different sterol profile indicating different mode of action in the cholesterol biosynthetic pathway.

128
729

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,355
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-003028-00007-0000
Fecha: 2008-12-15 23:43 Dep: 2020 NULCRELACIONI
Líq: 11 PATENTELIYII Lva: 379 FASLNACIONALII
A1: 444 RLSPLSTARLEQUL Folios: 18

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	95149655	27/11/2008	60,625,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

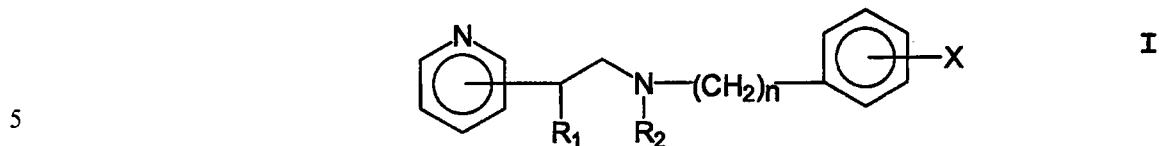
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-1559
(2774)

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I:



en donde:

n es un entero de 1 a 4,

R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

10

R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono recto o ramificado,

X es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, 3,4-di-Cl-2,4-di-Cl ó un grupo alcoxilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono,

15

o enantiómeros, diaestereoisómeros, o racematos de los mismos, o las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos, con la condición que el compuesto donde R_2 es hidrógeno y X es 4-hidroxilo es excluido.

20

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **n** es un entero 2, R_1 es un grupo hidroxilo, R_2 es un grupo metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, o isobutilo, y X es un átomo de hidrógeno, 3,4-di-cloro o 2,4-dicloro.

25

3. Los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en donde R_1 es un grupo hidroxilo en la configuración RS.

4. 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil-N-propil-amino)-etanol y sal de dibromhidrato del mismo.}

5. 1-(3-piridil)-2-(N-(2-feniletal)-N-propilamino)-etanol y una sal de dibromhidrato del mismo.

6. 1-(3-piridil)-2-(N-(2-(3,4-diclorofenil)etil-N-metil-amino)-etanol y una sal de dibromhidrato del mismo.

7. 1-(4-piridil)-2-(N-(2-(3,4-dicloro-fenil)-N-metilamino)etanol y una sal de dibromhidrato del mismo.

8. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, y las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables del mismo.

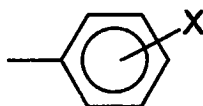
9. El proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, cuyo proceso comprende:

a) alquilar las aminos secundarias de la fórmula VI:



en donde:

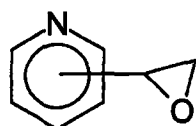
R_2 es como se define anteriormente en la fórmula I, y Z es un grupo:



en donde X es como se define anteriormente, en la fórmula I,

con piridiloxirano de la fórmula VII:

5



VII

y si se desea, los compuestos obtenidos de la fórmula I se convierten en la sal, o

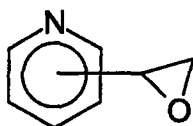
b) alquilar las aminas primarias de la fórmula VIII:



en donde R_2 es como se define anteriormente, en la fórmula I,

con piridiloxirano de la fórmula VII:

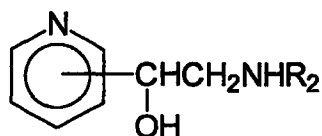
15



VII

hasta los compuestos intermediarios de la fórmula IX:

20



IX

en donde R_2 es como se define anteriormente, en la fórmula I,

25

y condensar con los derivados del ácido fenilacético de la fórmula X:



en donde Z es como se define anteriormente,

134
739

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 87108706.0

⑮ Int. Cl. 4: **C07D 213/38**, **C07D 213/61**,
C07D 409/12, **A61K 31/44**

⑱ Anmeldetag: 16.06.87

Die Bezeichnung der Erfindung wurde geändert
(Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-III, 7.3).

⑴ Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.**
Aktiengesellschaft

CH-4002 Basel(CH)

⑳ Priorität: **27.06.86 CH 2608/86**
27.03.87 CH 1186/87

⑵ Erfinder: **Allig, Leo, Dr.**
Liebrütistrasse 32

CH-4303 Kaiseraugst(CH)

Erfinder: **Müller, Marcel, Dr.**

Quellenweg 10

CH-4402 Frenkendorf(CH)

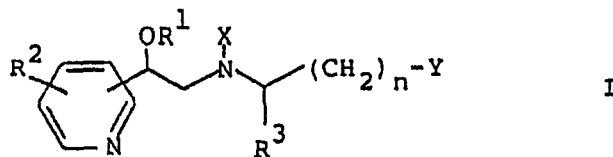
⑳ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.02.88 Patentblatt 88/05

⑳ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑵ Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al**
Patentanwält Dr. Franz Lederer Lucile
Grahnstrasse 22
D-8000 München 80(DE)

⑶ Pyridinäthanolaminderivate.

⑷ Die Pyridinäthanolamine der Formel



worin die Symbole n, X, Y, R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sowie
 die physiologisch verträglichen Salze davon haben katabolische Wirkung und können zur Behandlung der
 Obesitas und des Diabetes mellitus bzw. von Zuständen, die mit erhöhtem Proteinabbau verbunden sind,
 oder als Futterzusatz für Masttiere verwendet werden. Man kann sie herstellen durch Alkylierung der den
 sekundären oder tertiären Aminen der Formel I entsprechenden primären bzw. sekundären Aminen.

EP 0 254 856 A2

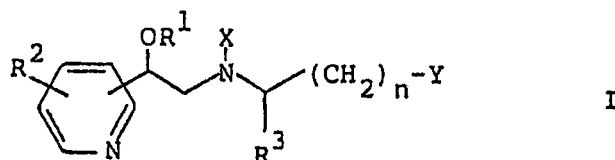
Phenäthanolaminderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyridinäthanolaminderivate, Verfahren zu Ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate auf der Basis dieser Verbindungen.

Die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate sind Verbindungen der Formel

6

10



worin

n 1 oder 2

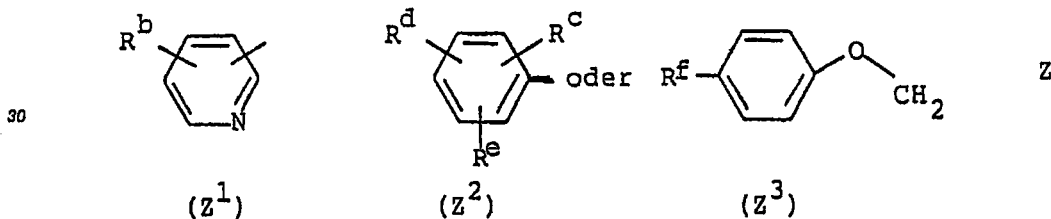
15 X H, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy-nieder-alkyl oder eine Gruppe X^a der Formel

20



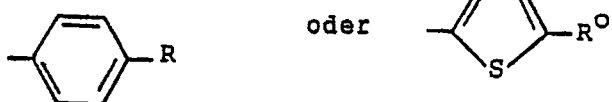
Z eine Gruppe der Formel

25



35

Y eine Gruppe



40

R^o nieder-Alkyl, COR⁴ oder C(R⁵)=CHCOR⁴

R wie R^o oder OR⁴

R⁴ H, nieder-Alkyl, nieder-Alkanoyl, (CH₂)₁₋₆-OH, (CH₂)₁₋₆-O(CH₂)₁₋₆-R⁶ oder (CH₂)₁₋₆-COR⁴

R¹ und R^a H, nieder-Alkanoyl, Benzoyl oder (CH₂)₁₋₆-OH

45 R² und R^b H, Cl, Br oder CF₃

R³ und R⁵ H oder CH₃

R⁴ Hydroxy, nieder-Alkoxy oder N(R⁷, R⁸)

R⁶ H, R^a, OH oder COR⁴

R⁷ und R⁸ H oder nieder-Alkyl

50 R^o und R⁶ H, Cl, F, Br oder CF₃

Rd H oder NH₂

R¹ H, CH₃CONH, NH₂COCH₂ oder R²CH₂CH₂OCH₂CH₂O

R^o und R⁶ Phenyl oder durch Cl, F oder Br substituiertes Phenyl ist, sowie die physiologisch verträglichen Salze davon.

Der Ausdruck "nieder" in Bezug auf Alkyl, Alkoxy und Alkanoyl bezeichnet geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl und Isobutyl; Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und Isobutoxy; bzw. Acetyl, Propionyl und Butyryl.

Die Verbindungen der Formel I bilden mit Säuren Salze, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Beispiele solcher Salze sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure; oder mit organischen Säuren, wie Oxalsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Phenyllessigsäure oder Salicylsäure.

Die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten zumindest ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und können somit als optisch aktive Enantiomere, als Diastereomere oder als Racemate vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I, worin ein in der Gruppe Y vorliegender Rest R⁴ nieder-Alkoxy oder N-(R⁷, R⁸) ist, sowie diejenigen Verbindungen, worin n die Zahl 1, R¹ Wasserstoff, R² Chlor in 6-Stellung eines 2-Pyridylrestes und Y in p-Stellung durch R substituiertes Phenyl ist, sind bevorzugt. Bevorzugt sind ferner diejenigen Verbindungen, worin X Wasserstoff oder eine Gruppe X^a; R^a Wasserstoff; Z 6-Chlor-2-pyridyl, und Y in p-Stellung durch 2-Äthoxyäthoxy, 2-Phenäthoxyäthoxy oder Methoxycarbonylmethoxy substituiertes Phenyl ist. Ebenfalls bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, worin X eine Gruppe X^a; R^a Wasserstoff; Z in p-Stellung durch Carbamoylmethyl, Acetamid oder 2-Phenäthoxyäthoxy substituiertes Phenoxy-methyl, und Y p-(2-Äthoxyäthoxy)phenyl ist.

Unter den obigen Verbindungen sind diejenigen, worin R³ Wasserstoff oder Methyl mit R-Konfiguration ist, besonders bevorzugt. Beispiele von solchen Verbindungen sind:

p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]amino]propyl]benzoesäuremethylester,

p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]-[(S)-m-chlor-β-hydroxyphenäthyl]amino]propyl]-benzoesäuremethylester,

α,α'-[[[(R)-p-(2-Äthoxyäthoxy)-α-methylphenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],

(RS)-6-Chlor-α-[[[(R)-p-(2-Äthoxyäthoxy)-α-methylphenäthyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol,

α,α'-[[[p-(2-Äthoxyäthoxy)phenäthyl]imino]dimethylen]bis[(RS)-6-chlor-2-pyridinmethanol],

(R)-6-Brom-α-[[[(RS)-2-(6-brom-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]-[(R)-p-(2-Äthoxyäthoxy)-α-methylphenäthyl]amino]-methyl]-2-pyrimidinmethanol,

(R)-6-Chlor-α-[[[(S)-2-(6-chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]-[(R)-α-methyl-p-(2-phenäthoxyäthoxy)phenäthyl]-amino]methyl]-2-pyridinmethanol,

2-[p-[(RS)-3-[[[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]-[p-(2-Äthoxyäthoxy)phenäthyl]amino]-2-hydroxypropoxy]phenyl]acetamid,

4'-[(RS)-3-[[[(RS)-2-(6-Chlor-2-pyridyl)-2-hydroxyäthyl]-[(R)-p-(2-Äthoxyäthoxy)-α-methylphenäthyl]amino]-2-

hydroxypropoxy]acetanilid und

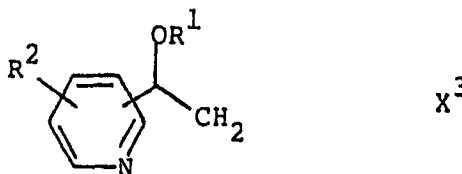
6-Chlor-α-[[[(R)-p-(2-Äthoxyäthoxy)-α-methylphenäthyl]-[(RS)-2-hydroxy-3-[p-(2-phenäthoxyäthoxy)-phenoxy]propyl]amino]methyl]-2-pyridinmethanol.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können dadurch hergestellt werden, dass man

a) ein Amin der Formel

(X¹, X²)NC(H, R³)(CH₂)_nY II

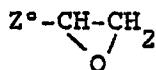
worin eines von X¹ und X² Wasserstoff ist und das andere eine der Bedeutungen von X hat oder die Gruppe der Formel



ist, mit einem die Gruppe X³ oder eine der Gruppen X einführenden Mittel alkylirt und

b) gewünschtenfalls einen in einer Gruppe Y des Reaktionsproduktes enthaltenen reaktionsfähigen Substituenten funktionell abwandelt, gewünschtenfalls in β-Stellung zum Aminstickstoffatom vorhandene Hydroxygruppen verestert und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

Beispiele von beim Verfahren a) verwendbaren Alkylierungsmittel sind Verbindungen der Formel QT, Z^oCHOHCH₂T, Z^oCOCH₂T oder

137
737

III

- 5 worin
Q eine der Gruppen X oder X³,
Z^o eine Gruppe Z oder



- 15 und
T Halogen, insbesondere Brom oder Chlor, oder eine Sulfonatgruppe, wie Methansulfonat,
ist.

- 20 Die Alkylierung a) kann man in an sich bekannter Weise bewerkstelligen, z.B. wie beschrieben in den europäischen Patentanmeldungen 101069A1 und 140243A1, zweckmässig unter Erhitzen in einem geeigneten Lösungsmittel. So lässt man ein Amin II und ein Epoxyd III, vorzugsweise unter einer inerten Atmosphäre, wie Argon, in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Dimethylsulfoxid (DMSO), Acetonitril oder einem Aether, wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan, oder einem Alkohol, wie Aethanol, bei einer Temperatur zwischen 60°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches reagieren. Wenn man
25 an Stelle des Epoxyds ein Halogenid Z^oCHOHCH₂T oder Z^oCOCH₂T einsetzt, kann man in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Chloroform bei einer Temperatur bis zu 200°C arbeiten. Bei Einsatz eines nieder-Alkylhalogenids QT kann man in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, in Gegenwart einer Base, wie Natriumcarbonat, bei einer Temperatur bis zu 60°C arbeiten. Bei Einsatz eines Halogenids der Formel Z^oCOCH₂T entsteht ein Zwischenprodukt, in dem die Ketogruppe
30 Z^oCO zur Alkoholgruppe Z^oCHOH reduziert werden muss. Diese Reaktion kann man mit einem komplexen Metallhydrid, wie NaBH₄, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkanol, z.B. Methanol, bei etwa 20-30°C durchführen.

- Gewünschtenfalls kann man einen in einer Gruppe Y des Reaktionsproduktes der Formel I enthaltenen reaktionsfähigen Substituenten in an sich bekannter Weise funktionell abwandeln. So kann beispielsweise
35 ein Phenol der Formel I, worin R Hydroxy ist, mit einem eine Gruppe R^o einführenden Mittel umgesetzt werden. Beispiele von solchen Mitteln sind Verbindungen der Formel TR^o, worin T und R^o die obige Bedeutung haben. Diese Umsetzung kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z.B. in einem Lösungsmittel, wie DMSO, Aceton, THF oder n-Propanol, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumhydroxyd, Kaliumcarbonat, Kalium-t-butylat oder Triäthylamin, gegebenenfalls unter Argon bei einer Temperatur bis
40 zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches.

- Ein in der Gruppe Y vorliegender nieder-Carbalkoxyrest kann in an sich bekannter Weise zum Carboxyrest hydrolysiert werden, z.B. mit einer Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxyd, zweckmässig bei einer Temperatur bis zu etwa 110°C und in einem Lösungsmittel, wie Wasser oder einem nieder-Alkanol, z.B. Methanol oder Aethanol, bei der
45 sauren Hydrolyse, bzw. einem wässrigen nieder-Alkanol bei der basischen Hydrolyse.

- Gewünschtenfalls kann man eine oder beide Hydroxygruppen in β-Stellung zum Aminstickstoffatom eines Alkohols oder Diols der Formel I in an sich bekannter Weise mit einem die Gruppen R¹ bzw. R^o einführenden Mittel verestern, z.B. mit einem nieder-Alkancarbonsäurehydrid, wie Acetanhydrid, oder einem Benzoesäurehalogenid, wie Benzoesäurechlorid.

- 50 Die Amine der Formel II und die beim Verfahren a) verwendbaren Alkylierungsmittel können, soweit sie nicht bekannte Verbindungen sind, in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So kann man ein Epoxyäthylpyridin III durch Reaktion des entsprechenden Pyridincarbaldehyds mit Trimethylsulfoniummethyld in flüssigem Ammoniak herstellen.

- 55 Die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate können als Wirkstoffe in pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung der Fettsucht und/oder des Diabetes mellitus, insbesondere des obesen erwachsenen Diabetikers verwendet werden. Im Tierexperiment wurde auf Verabreichung der erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate ein gesteigerter Katabolismus, vor allem der Fette, beobachtet. Weiterhin wurde beobachtet, dass die erfindungsgemässen Pyridinäthanolaminderivate die Bildung von

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogot3, D.C.,

Abogada
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada

ASUNTO	Radicaci3n	05003028
	Tr3mite	011
	Evento	379
	Actuaci3n	430 5630
	Oficio	
	Folios	124

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
V3a Nacional	☐		
V3a PCT (fase nacional)	☒	Cap.I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/SI2003/000021		
Fecha de Presentaci3n Internal.	9/07/2003		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

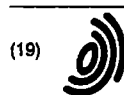
1. Documentos estudiados

Descripci3n:	Folios: 5 a 41
Reivindicaciones:	Folios 42 a 45 Folios 130 a 133
Prioridad:	Fecha: 17/07/2002 Y 28/11/2002, pa3s: SLOVENIA, n3mero: P-200200177 Y P-200200287
Respuesta del solicitante:	Folios:116 a 128

2. Objeto de la invenci3n

- T3tulo de la solicitud: Derivados novedosos de piridiletanol (feniletil) aminas como inhibidores de la bios3ntesis de colesterol, procesos para su preparaci3n y composiciones farmac3uticas que los contienen. N3mero de folio: 1

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos 3tiles para el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipemia con una acci3n



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 1 219 594 A1

(12) EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
03.07.2002 Bulletin 2002/27

(51) Int Cl.7: C07C 219/28, A61K 31/235,
A61P 25/04, C07C 219/30

(21) Application number: 02075838.9

(22) Date of filing: 04.11.1999

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

• Chalaus Freixa, Maria
08026 Barcelona (ES)
• Huguet Clotet, Joan
08970 Sant Joan Despi (ES)
• Mourelle Mancini, Marisabel
08028 Barcelona (ES)
• De Ramon Amat, Elisabet
08035 Barcelona (ES)

(30) Priority: 06.11.1998 ES 9802329

(62) Document number(s) of the earlier application(s) in
accordance with Art. 76 EPC:
99953994.3 / 1 127 871

(74) Representative: Ponti Sales, Adelaida et al
C. Consell de Cent, 322
08007 Barcelona (ES)

(71) Applicant: VITA-INVEST, S.A.
E-08970 Sant Joan Despi (Barcelona) (ES)

Remarks:

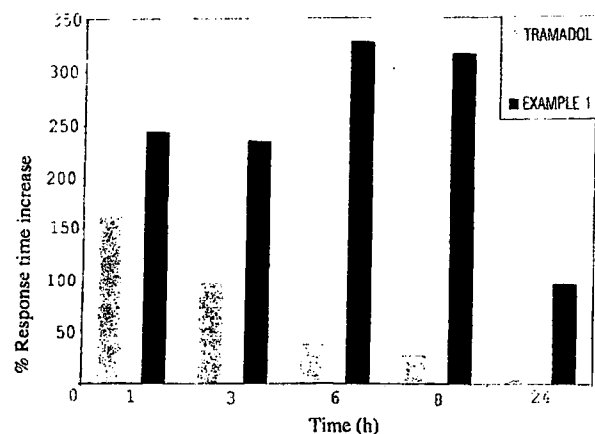
This application was filed on 04 - 03 - 2002 as a
divisional application to the application mentioned
under INID code 62.

(72) Inventors:
• Del Castillo Nieto, Juan Carlos
08026 Barcelona (ES)

(54) New esters derived from substituted phenyl-cyclohexyl compounds

(57) New esters derived from substituted phenyl-
cyclohexyl compounds, which are derived from Tramadol,
process for obtaining them and their use for preparing

a drug with analgesic properties. These new com-
pounds of general formula (I) have a higher analgesic
activity, a lower toxicity and a longer effective time peri-
od than Tramadol.



EP 1 219 594 A1

Description

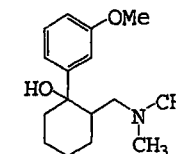
Field of the invention

5 [0001] The present invention relates to new esters derived from substituted phenyl-cyclohexyl compounds, which
are derived from Tramadol. The obtained compounds have a higher analgesic activity, a lower toxicity and a longer
effective time period than Tramadol.

Background of the invention

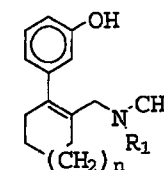
10 [0002] The treatment of pain is of great importance in the field of medicine. The pharmacological agents presently
used for the treatment of pain can be primarily classified into two large groups: opioid compounds and non-steroidal
anti-inflammatories (NSAIs). The NSAIs are only useful in the case of light or moderate pain; severe pain has tradi-
tionally been treated with opioid compounds. However, these opioid compounds have several undesirable side effects,
15 such as constipation, respiratory depression, tolerance and possibility of addiction.

[0003] US patent 3652589 describes a type of analgesic compounds with a structure of substituted cycloalkanol
phenol ethers having a basic amino group in the cycloalkyl ring. Among them the (1R, 2R or 1S, 2S)-2-[(dimethylamino)
methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol compound, generally known as Tramadol, is specially noted and specifically
20 claimed in said patent.



Tramadol

35 [0004] A series of products derived from the above, in which the dehydration in the cycloalkanol ring has occurred
together with the demethylation of the methoxyl in the 3 position of the phenyl ring, of structure:



have been described in the Dutch patent NL 6810022.

50 [0005] This patent also describes products derived from those of said US patent, in which the methoxyl group in the
3 position of the phenyl ring has been demethylated. That is, products of structure:

más dirigida en la terapia y con menos efectos secundarios que las sustancias conocidas.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados novedosos de piridiletanol-(feniletil)-amina, procesos para su preparación, composiciones y su uso para inhibir la biosíntesis del colesterol.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/44

3. 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 17/07/2002

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:

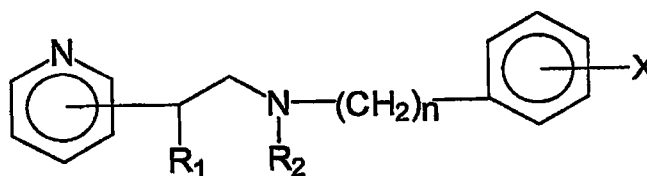
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	US 6057371	SIGMA RECEPTOR LIGANDS AND THE USE THEREOF	2/05/2000
D ₂	EP 254856	PYRIDINÄTHANOLAMINDERIVATE	1987/06/16

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

Reivindicaciones 1 - 7: compuestos de fórmula (I).



Reivindicación 8: Composiciones farmacéuticas.

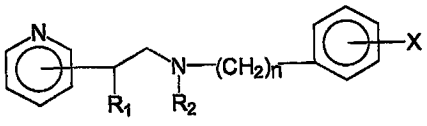
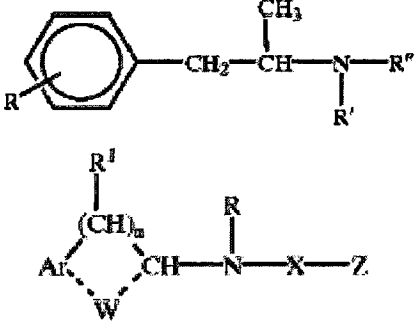
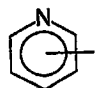
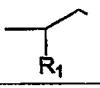
Reivindicación 9: Proceso para producirlo.

Dicho compuesto se ve afectado por el siguiente documento del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de ciertos ligandos del receptor sigma para pacientes que requieran tratamiento. Además revela nuevos ligandos del receptor sigma (Ver folios: 101-110).

Así las cosas la formula I reivindicada se superpone con la formula de D₁, pues ya se conocía en el estado de la técnica.

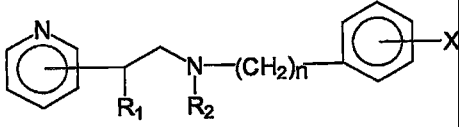
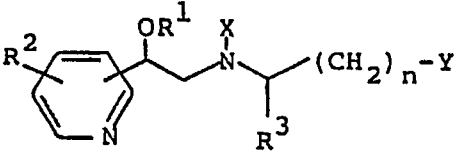
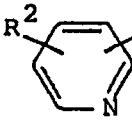
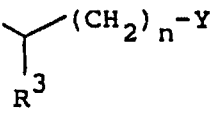
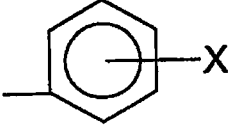
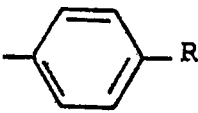
- ♦ Los elementos característicos del compuesto reivindicado habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica según la tabla 1:

TABLA 1				
SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D ₁)		Comparación
(I)		(Tabla 1) (R ₁)		
		Z	heteroaril	IGUAL
		R'' o X	(CH ₂) _q	IGUAL
	R ₁ = H		H	IGUAL
R ₂	H, alquilo	R'	H, alquilo	IGUAL
n	1-4		CH ₂ -CH	IGUAL
X	H, F, Cl, Br, grupo hidroxilo, trifluorometilo, 3,4-di-Cl-2,4-di-Cl o alcoxilo inferior	R	H, alquilo, alcoxilo, F, Cl, Br, =O	IGUAL

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 1-8, no es nuevo.

De la misma forma la formula I reivindicada se superpone con la formula de D₂, pues ya se conocía en el estado de la técnica.

- ♦ Los elementos característicos del compuesto reivindicado habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica según la tabla 2:

TABLA 2				
SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D2)		Comparación
(I)				
			 R ² = H	IGUAL
	 R ₁ = H, hidroxilo, alcoxilo		 R ₁ = H, alcanoil	IGUAL
	 R ₂ =H, alquilo		 X=H, alquilo, alcoxi	IGUAL
	$-(CH_2)_n-$ n= 1-4		 n=1-2 R ₃ = H Y=	IGUAL
			 R	IGUAL

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 1-8, tampoco es nuevo según D2.

5. Conclusión:

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

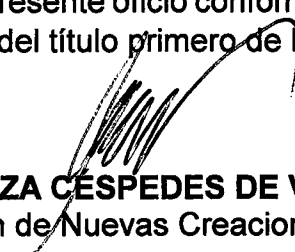
Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	US 6057371	1-8	NOVEDAD
D ₂	EP 254856	1-8	NOVEDAD

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante enfatiza en resaltar una diferencia con respecto a D1 que no hace parte de las características esenciales estructurales del compuesto sino que hace parte de un segundo uso del mismo que en D1 comprende sobre trastornos del SNC, y en la solicitud trata sobre hipercolesterolemia e hiperlipemia, por lo tanto no será tenido en cuenta para el análisis de elemento por elemento.
- Tal como reconoce el solicitante en su respuesta, "en vista de la función desempeñada para distintos trastornos terapéuticos", se considera que se está pretendiendo proteger un segundo uso para una molécula que no tiene diferencias significativas contra la técnica anterior más que el bioisosterismo del grupo fenilo comparado con el residuo de piridilo que presenta la solicitud, ya que los compuestos presentados por ambos documentos tienen igual mecanismo de acción y se refieren a ligandos del receptor sigma.
- El solicitante enfatiza que hay que tener en cuenta que las diferencias estructurales de su compuesto contra la anterioridad son muchas, debido a que su compuesto preferido tiene: **n=2, R₁=hidroxilo (en todos sus preferidos), R₂= metilo o propilo, X=H o dos cloros en las posiciones 3 y 4 del anillo fenílico**; Por lo cual se le sugeriría restringir su capítulo reivindicatorio a estos compuestos de manera específica para poder observar en el examen de fondo si inequívocamente no puede obtenerse de forma obvia su compuesto a partir de la anterioridad o lo ya conocido previamente.
- Con respecto al **proceso** de la reivindicación 9 se aclara que no se solicitan pruebas comparativas sino que lo que se quiso decir es que al no haber nada en el capítulo descriptivo al respecto de una técnica anterior no se puede concluir que este proceso presente alguna ventaja, mejora en rendimiento o diferencia con respecto a los usados por las anterioridades, ya que este tipo de compuesto reivindicado es bien conocido en el arte (ver D1 y D2).

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
5 MAY 2003

22

CONCEPTO TÉCNICO No. 328	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
------------------------------------	--