

180
180

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-124742- -00005-0000

Fecha: 2009-06-02 16:42:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Re: Expediente No. 05-124.742

Solicitud de patente de invención titulada:

**“DERIVADOS DE N-PIRROLIDIN-3-IL-AMIDA COMO INHIBIDORES DE RE-
ABSORCIÓN DE SERATONINA Y NORADRENALINA”.**

Solicitante: PFIZER INC.

N. Ref.: P2005/159

RESPUESTA AL OFICIO No.2703 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 55,

DE FECHA 6 DE MARZO DE 2009

(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene las siguientes modificaciones:

Reivindicación original	Modificaciones
Todas	Se incluyen las definiciones preferidas para het, heteroaryl. Se limitan el núcleo de los compuestos reclamados a <u>pirrolidinas</u> ($n = 1$ y $m = 0$).
13-23	Eliminadas.

2181
181

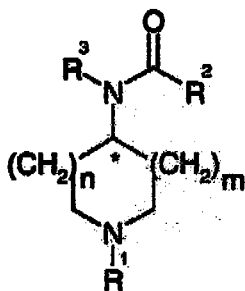
Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 1 es demasiado amplia, puesto que comprende un sinnúmero de significados para los diferentes sustituyentes y además no define el significado para términos como "het".

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la nueva Reivindicación 1 se ha modificado de tal manera que ahora contiene definiciones claras y concretas para los grupos "het" o "heteroarilo", de acuerdo con la materia revelada en el Capítulo Descriptivo (Página 14, líneas 3-23), con lo que considero superada la anterior objeción.

ii) En cuanto a la amplitud de la Reivindicación 1 en general, resulta importante aclarar que aún cuando las Fórmulas Markush proveen múltiples sustituyentes que permiten al solicitante reclamar diferentes compuestos, la protección esta dirigida hacia moléculas que comprenden el mismo núcleo y exhiben actividad biológica similar.

La descripción estructural de compuestos químicos mediante las mencionadas fórmulas de tipo Markush es un método clásico para definir familias de moléculas que comprenden el mismo núcleo, que para el caso del Capítulo Reivindicatorio Modificado corresponde a un núcleo de 5 miembros del tipo:



en el que $n = 1$ y $m = 0$. Es decir, compuestos con un núcleo de pirrolidina.

En este sentido llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO¹ han determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no.

¹ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

3 182
180

Adicionalmente, el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que la complejidad no es equivalente a falta de claridad en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.² Adicionalmente, la presente invención incluye numerosos ejemplos (23 preparaciones y 16 ejemplos) en los que se ilustran gran variedad de sustituyentes y modalidades de los compuestos de interés.

Asimismo, la Descripción contiene definiciones completas que ilustran el alcance de la mayoría de los términos incluidos en las reivindicaciones, ejemplificando igualmente muchos de los significados preferidos para dichos términos (páginas 13 a 15 de la Descripción).

Ahora bien, considerando que las moléculas reclamadas se encuentran correctamente caracterizadas mediante la definición de un núcleo estructural común, que atribuye una actividad biológica común, y que las modalidades reivindicadas están basadas en el derecho del inventor a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, resulta evidente que la definición de la presente invención mediante las fórmulas Markush utilizada es la forma más concisa de formular la materia comprendida en la totalidad del concepto inventivo de la presente solicitud.

3. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 24 es demasiado general, pues menciona simplemente reacciones químicas convencionales, pero no define los compuestos involucrados.

b- Es generalmente aceptado que al reivindicar un proceso, las condiciones específicas que, en general, pueden ser conocidas por una persona medianamente versada en la materia, no tienen que especificadas en las reivindicaciones, dado que éstas no son características esenciales de la invención. En el presente caso, el Capítulo Descriptivo proporciona indicaciones explícitas de cómo obtener determinados compuestos, por lo que condiciones específicas de reacción podrían resultar obvias para el técnico medio en el arte a la luz de la Descripción. Así, éstas no resultan indispensables para caracterizar apropiadamente el proceso en las Reivindicaciones. De hecho, en el caso específico de la Reivindicación 24, la característica esencial del proceso reivindicado es justamente la reacción entre el Compuesto de Formula X y el haluro de acilo. Ahora bien, esta reacción no puede ser calificada de obvia mientras no se proporcione evidencia de que en algún documento del estado de la técnica existen sugerencias

² Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

183
183

que hubieran conducido específicamente a efectuar dicha reacción, para obtener los compuestos de la presente invención.

4. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1, 5, 6 y 9 son inconcisas, en tanto que incluyen el término "opcionalmente".

b- Considero equivocada la objeción que el Examinador presenta en relación con el término "opcionalmente sustituido" pues, éste indica claramente y de manera directa, que cierto átomo en las moléculas de la invención puede eventualmente presentar una sustitución. Esto es, dentro del concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no incluir sustituyentes. De nuevo, una persona medianamente versada en la materia comprenderá perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué modalidades incluyen sustituciones y cuáles no. Por lo demás, vale la pena anotar que el uso de estos términos y otros análogos que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Así las cosas, insisto respetuosamente que el término "opcionalmente sustituido" es perfectamente entendible por cualquier persona medianamente versada en la materia, de tal manera que a la luz del Capítulo Descriptivo es perfectamente claro el alcance y los límites de la protección solicitada.

5. a- El Examinador señala que la patente CH628885 (D1) afecta la novedad de la presente invención, puesto que revela compuestos que anticipan los compuestos reivindicados.

b- Me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio modificado se limita ahora únicamente a compuestos que presentan un núcleo pirrolidina (anillos de 5 átomos). Es decir, cuando n es 1, m es 0. De esta forma, se supera cualquier coincidencia con compuestos revelados en D1.

6. a- Finalmente, el Examinador argumenta que las Reivindicaciones originales 13 a 23 reclaman materia no patentable, por dirigirse a métodos de tratamiento y usos.

b- Considero superada la objeción puesto que las Reivindicaciones originales 13 a 23 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

184
184

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 297 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

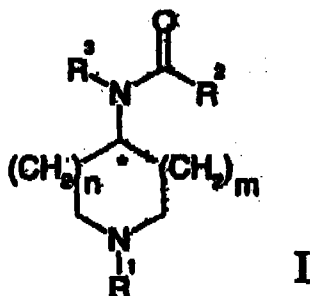
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(EXAMEN DE FONDO)

1. Un compuesto de fórmula (I)



y sus derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables, en la que R¹ es un átomo de H, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo -C(X)Y, un grupo cicloalquilo de C₃₋₈, un grupo arilo, un grupo het, un grupo arilo-alquilo de C₁₋₄, o un grupo het-alquilo de C₁₋₄, en el que los grupos cicloalquilo, arilo o het están opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de los grupos alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, OH, halo, CF₃, OCF₃, SCF₃, hidroxialquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄;

R² es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de los grupos alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, OH, halo, CF₃, OCF₃, SCF₃, hidroxialquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄;

R³ es un grupo alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈-alquilo de C₁₋₆, arilo, het, arilo-alquilo de C₁₋₄ o het-alquilo de C₁₋₄, en el que los grupos cicloalquilo, arilo o het están opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de los grupos alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, OH, halo, CF₃, OCF₃, SCF₃, hidroxialquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₆, y alquilo de C₁₋₄-S-alquilo de C₁₋₄;

X es un átomo de S o de O;

Y es un átomo de H, un grupo alquilo de C₁₋₆, arilo,

het, arilo-alquilo de C_{1-4} o het-alquilo de C_{1-4} ;

n es 1;

m es 0;

* representa un centro quiral;

un grupo arilo es fenilo, naftilo, antracilo o fenantrilo;
un grupo heteroarilo es un grupo heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros que al menos contiene un heteroátomo de N, O ó S, opcionalmente fundido con un grupo arilo; un grupo het es un grupo heterociclo aromático o no aromático de 4, 5 ó 6 miembros que al menos contiene un heteroátomo de N, O ó S, opcionalmente fundido con un grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un segundo grupo heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros que al menos contiene un heteroátomo de N, O ó S.

Het es un heterociclo aromático saturado ó insaturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen los grupos furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, triadiazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolino, ditianilo, tiomorfolino, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, sulfolanilo, tetrazolilo, triazinilo, azepinilo, oxazapinilo, tiazepinilo, diazepinilo y tiazolinilo. Además, el término heterociclo incluye grupos heterocíclicos fundidos, por ejemplo los grupos benzimidazolilo, benzoxazolilo, imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinazolinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo. Los términos het, heterociclilo y heterocíclico se deben interpretar similarmente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en la que R^1 es un átomo de H.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que * representa el enantiómero R ó S.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que * representa el enantiómero S.

5. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R^2 es un grupo fenilo, naftilo o quinolino, cada uno opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de los grupos alquilo de C_{1-8} , alcoxi de C_{1-8} , OH, halo, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , hidroxi-alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-4} -alquilo de C_{1-6} y alquilo de C_{1-4} -S-alquilo de C_{1-4} .

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R^2 es un grupo fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos halo, OH, alquilo de C_{1-4} y CF_3 .

7. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R^3 es un grupo alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , cicloalquilo de C_{3-8} -alquilo de C_{1-4} o ariloalquilo de C_{1-4} .

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R^3 es un grupo alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalquilo de C_{3-6} -alquilo de C_{1-2} , fenilo- CH_2 - o naftilo- CH_2 -.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es un átomo de H; R^2 es un grupo fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos halo, OH, alquilo de C_{1-4} y CF_3 ; R^3 es un grupo alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalquilo de C_{3-6} -alquilo de C_{1-3} , fenilo- CH_2 - o naftilo- CH_2 -; y m es 0.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

2,3-Dicloro-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida;
2,4-Dicloro-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida;
2-Cloro-3-metil-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida;
3-Fluoro-2-metil-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida;
3-Metoxi-2-metil-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida;
3-Cloro-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida;
4-Cloro-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida;
3,4-Dicloro-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida;
N-(2-Naftilmetil)-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida;
N-(2-Naftilmetil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]benzamida;
N-Isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-2-naftamida;
N-Butil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1-naftamida;
4-Cloro-N-(3,4-diclorobencil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]benzamida;

N-Pirrolidin-3-il-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilmetil)-benzamida;
N-(2,4-Diclorobencil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
N-(3-Cloro-4-metilbencil)-2-fluoro-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
Butil-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-2-carboxílico;
Isobutil-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-2-carboxílico;
(2,2-Dimetil-propil)-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-2-carboxílico;
3-Cloro-N-isobutil-4-metil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
N-Isobutil-2,3-dimetil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
3-Cloro-N-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2-Cloro-4-fluoro-N-isobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2-Cloro-N-isobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
3-Cloro-2-fluoro-N-isobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
3-Cloro-4-fluoro-N-isobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
N-Butil-2,4-dicloro-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-ciclobutilmetil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-ciclopentilmetil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-(2-etil-butil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-(3-metil-butil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3,4-Tricloro-N-isobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-(2-ciclopropil-etil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
Isobutil-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
2,4-Dicloro-5-fluoro-N-isobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3-Dicloro-N-(2,2-dimetil-propil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3-Dicloro-N-(3-metil-butil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3-Dicloro-N-ciclobutilmetil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;

2,3-Dicloro-N-ciclopentil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
3,4-Dicloro-N-ciclopentil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3-Dicloro-N-(1,2-dimetil-propil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-(1,2-dimetil-propil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3-Dicloro-N-ciclohexil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-ciclopentil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
3,4-Dicloro-N-ciclopentil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
sec-Butil-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
N-sec-Butil-2,3-dicloro-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
N-sec-Butil-2,4-dicloro-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3-Dicloro-N-(1-etil-propil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-(1-etil-propil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
(1-Etil-propil)-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
2,3-Dicloro-N-ciclobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-ciclobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-ciclopentil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3-Dicloro-N-pirrolidin-3-il-N-(1,2,2-trimetil-propil)-benzamida;
N-terc-Butil-2,3-dicloro-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
Ciclopentil-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
2,3-Dicloro-N-fenil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
3,4-Dicloro-N-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
3-Cloro-N-isobutil-2-metil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
N-Butil-2,3-dicloro-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
N-Butil-3,4-dicloro-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
Ciclobutilmetil-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-2-carboxílico;
Ciclobutilmetil-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
3,4-Dicloro-N-ciclobutilmetil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
4-Cloro-N-isobutil-2-metoxi-N-pirrolidin-3-il-benzamida;

191
191

4-Cloro-N-isobutil-3-metil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-isobutil-3-metil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
(3-Metil-butil)-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
(2,2-Dimetil-propil)-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
3,4-Dicloro-N-(3-metil-butil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3-Dicloro-N-(4-fluorofenil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-N-(4-fluorofenil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
(4-Fluorofenil)-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
n-Butil-2,3,4-tricloro-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3,4-Tricloro-N-ciclobutilmetil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
N-Pirrolidin-3-il-N-(3-trifluorometilbencil)-benzamida;
2,4-Dicloro-N-fenil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
3,4-Dicloro-N-fenil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3,4-Tricloro-N-(2,2-dimetil-propil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
Fenil-pirrolidin-3-il-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
2,3,4-Tricloro-N-(2-ciclopropil-etil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,3-Dicloro-N-(2-ciclopropil-etil)-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2-Bromo-4-cloro-N-isobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
4-Cloro-2-etoxi-N-isobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
3-Bromo-4-cloro-N-isobutil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-Dicloro-5-fluoro-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-benzamida;
3,4-Dicloro-N-isobutil-2-metil-N-pirrolidin-3-il-benzamida;
2,4-dicloro-3-fluoro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-il]benzamida;
2,3-Dicloro-4-fluoro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-il]benzamida;
2,3-Dicloro-5-fluoro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-il]benzamida;

13/192
192

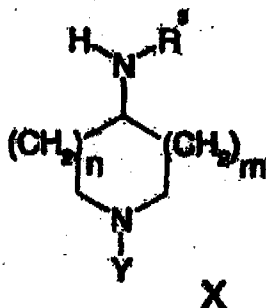
, 4, 5-Tricloro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-il]benzamida;
, 5-Dicloro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-il]benzamida;
, 5-Dicloro-4-fluoro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-
1]benzamida;
, 3, 5-Tricloro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-il]benzamida;
, 3-Dicloro-6-fluoro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-
1]benzamida;
, 4-Dicloro-6-fluoro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-
1]benzamida;
, 4-Dicloro-2-fluoro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-
1]benzamida;
-Cloro-3, 6-difluoro-N-isobutil-N-[pirrolidin-3-
1]benzamida; y
-Cloro-N-(2, 3-diclorobencil)-N-[(3R)-pirrolidin-3-
1]benzamida,

sus derivados farmacéutica y/o veterinariamente acepta-
les.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, que es
3-dicloro-N-isobutil-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]benzamida o
o de sus derivados farmacéutica y/o veterinariamente
ceptables.

12. Una composición farmacéutica, que comprende un
mpuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
y un compuesto auxiliar, diluyente o vehículo farmacéu-
ca aceptable.

13. Un procedimiento para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X):



en la que R^3 , n y m son como se definieron anteriormente e Y es R^1 o un grupo protector, con un ácido o haluro de ácido: R^2COX , en el que X es OH o halo, y desproteger si es necesario o se desea.

D2

144
194

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 295 744

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 75 39569

(54) **N-(pyrrolidiny-3 1-substitué) naphthalénecarboxamides-1 et quinoléine-carboxamides-4
et procédé de leur préparation.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.²): **A 61 K 31/396; C 07 D 207/14, 227/06.**

(22) Date de dépôt **23 décembre 1975, à 16 h 14 mn.**

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique
le 26 décembre 1974, n. 536.514 au nom de Albert Duncan Cale, Jr.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande **B.O.P.I. — «Listes» n. 30 du 23-7-1976.**

(71) Déposant : **Société dite : A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED, résidant aux
Etats-Unis d'Amérique.**

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : **Cabinet Beau de Loménie, 65, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.**

La présente invention concerne de nouveaux naphthalénecarboxamides-1 et quinoléinocarboxamides-4 et plus particulièrement des N-(pyrrolidinyl-3 1-substitué) naphthalénecarboxamides-1 et quinoléinocarboxamides-4, utiles notamment comme médicaments antiémétiques et des procédés de leur

5

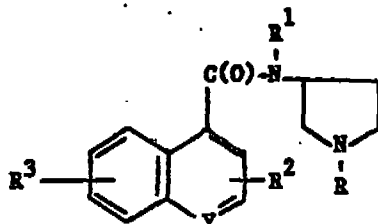
préparation. L'art antérieur le plus étroitement apparenté à l'invention, mais dont l'invention diffère, correspond aux brevets des Etats-Unis d'Amérique n°3 342 826 et n°3 577 440. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n°3 342 826 décrit des benzanido-2 (et -3) et des benzamidométhyl-2 (et -3) pyrrolidines et -piperidines. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3577 440 décrit des propionamido-3 et benzanido-3 pyrrolidines. L'invention concerne de nouveaux composés dont le fragment amido est constitué d'un radical amido à noyaux condensés, alors que le fragment amido des composés de l'art antérieur est constitué de radicaux benzanido et propionamido.

10

15

L'invention concerne plus particulièrement des naphthalénecarboxamides-1 et quinoléinocarboxamides-4 correspondant à la formule développée générale suivante :

20



Formula I

25

où R représente un radical cycloalkyle inférieur, R^1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou aryle, R^2 représente un atome d'hydrogène, un radical halogéno, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, amino ou nitro, R^3 représente un atome d'hydrogène, un radical halogéno, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, amino ou nitro, Y représente un atome de carbone ou d'azote, et

30

les sels d'addition d'acides convenant en pharmacie correspondants.

De façon générale, les nouveaux composés de l'invention correspondant à la formule (I) sont caractérisés par une activité pharmacologique importante et sont efficaces comme agents antiémétiques et donc

196
196

2295744

2

particulièrement utiles pour lutter contre les vomissements des êtres vivants.

On a mis en évidence sur le chien les propriétés anti-émétiques des nouveaux composés de l'invention. Les techniques utilisées sont une modification des techniques de Chen et Ensor, J. Pharm. Exp. Therap. 98, 245-50 (1950) et de Leonard et coll, J. Pharmac. Exp. Therap. 154, 339-45 (1966). Les composés préférés de l'invention sont ceux des exemples 2 et 3 qui sont respectivement le N-(cyclohexyl-1 pyrrolidinyl-3) chloro-2 quinoléinocarboxamide-4 et le N-(cyclohexyl-1 pyrrolidinyl-3) naphthalène-carboxamide-1. Dans ces deux exemples, la DE_{50} est de 1,2 mg/kg.

Les sels d'addition d'acides non toxiques convenant en pharmacie des composés de formule (I) entrent également dans le cadre de l'invention car ces sels sont également utiles comme antiémétiques. On prépare facilement ces sels selon des procédés connus dans l'art. On peut utiliser des sels d'acides organiques ou minéraux pour préparer les sels d'addition d'acides convenant en pharmacie et l'on peut citer comme exemples de tels acides, les acides sulfurique, nitrique, phosphorique, citrique, acétique, lactique, tartrique, sulfamique, succinique, fumarique, maléique, chlorhydrique, bromhydrique, benzoïque et similaires.

L'invention concerne donc de nouveaux N-(pyrrolidinyl-3 1-substitué) naphthalénocarboxamides-1 et quinoléinocarboxamides-4, un procédé de leur préparation ainsi que des compositions renfermant ces composés comme ingrédients actifs antiémétiques.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront de la description qui suit.

Dans la présente description et en particulier dans la définition des symboles de la formule (I) précédemment indiquée :

Le terme "cycloalkyle inférieur" désigne des radicaux alkyles cycliques renfermant 3 à 9 atomes de carbone inclusivement, tels que les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, éthylcyclopentyle, cyclohexyle, méthylcyclohexyle, propylcyclohexyle, cycloheptyle et cyclo-octyle. On préfère le radical cyclohexyle.

Le terme "aryle" désigne un radical aryle de la série benzénique comportant 6 atomes de carbone cycliques tel que le radical phényle non substitué et les radicaux phényles substitués par un ou plusieurs radicaux qui ne réagissent pas ou qui ne sont pas gênants d'autre façon dans les conditions de la réaction, tels que les radicaux nitro, alkyle inférieur, alcoxy inférieur,

197
197

2295744

3

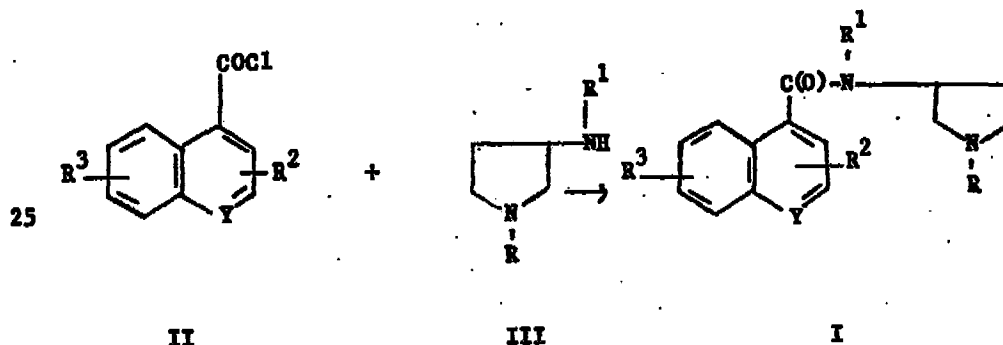
trifluorométhyle, halo et similaires. De préférence, les radicaux phényles substitués ne comportent pas plus de 1 à 3 substituants tels que ceux précédemment indiqués et, de plus, ces substituants peuvent être en diverses positions du noyau phényle et, lorsque plusieurs substituants sont présents, ils peuvent être identiques ou différents et être situés dans diverses combinaisons de positions respectives.

Le terme "halogéno" désigne ici un radical correspondant à un atome d'halogène ayant, de préférence, un poids atomique inférieur à 80.

10 Le terme "alkyle inférieur" désigne des radicaux à chaîne droite ou ramifiée renfermant 1 à 8 atomes de carbone tels que par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, amyle, isoamyle, hexyle, heptyle et octyle.

Le terme "alcoxy inférieur" désigne des radicaux de formule O-alkyle inférieur.

De façon générale, on prépare les nouveaux composés de l'invention en acylant des amino-3 pyrrolidines 1-substituées (III) avec le chlorure de naphthalénecarboxyle-1 ou un chlorure de quinoléinocarboxyle-4 (II) en formant les naphthalénecarboxamides-1 et quinoléinocarboxamides-4 correspondants de formule (I). La réaction correspond à la séquence réactionnelle suivante :



où R, R¹, R², R³ et Y ont les mêmes définitions que précédemment, si ce n'est que R² ou R³ ne peuvent représenter un radical amino.

30 On prépare les composés de formule (I) où R² ou R³ représentent un radical amino primaire (-NH₂) par hydrogénation catalytique du composé nitro correspondant.

On prépare les amino-3 pyrrolidines 1-substituées de départ de formule (III) où R¹ est autre qu'un atome d'hydrogène, selon les procédés

198
198

2295744

5

solution séchée pour obtenir le produit que l'on peut isoler sous forme de la base libre ou transformer en un sel d'addition d'acide approprié tel que par exemple le chlorhydrate.

5 On prépare les composés de formule I où R^2 représente un radical amino primaire ($-NH_2$) en agitant le composé précurseur de type nitro, sous une pression d'environ 3 bars d'hydrogène, en utilisant un catalyseur constitué de charbon palladié, en obtenant le composé amino correspondant qu'on isole et qu'on purifie selon les techniques connues dans l'art.

10 L'invention concerne également des formes d'administration pharmaceutiques unitaires, antiémétiques, renfermant une quantité anti-émétique et non toxique correspondant à environ 1 à environ 300 mg d'au moins un composé de formule (I), comme précédemment défini, et d'un diluant pharmaceutique.

15 Les exemples suivants illustrent de façon non limitative la préparation des composés de l'invention.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de N-méthyl N-(cyclohexyl-1 pyrrolidinyl-3)chloro-2 quinoléine-carboxamide-4

20 A 12,7g (0,07 mole) de cyclohexyl-1 méthylamino-3 pyrrolidine dans du benzène anhydre, on ajoute goutte à goutte en agitant 15g (0,07 mole) de chlorure de chloro-2 quinoléinecarbonyl-4 dans le benzène anhydre. Après 0,5 h, on extrait la solution par l'acide chlorhydrique dilué et on alcalinise la solution acide avec une solution d'hydroxyde de sodium, puis on extrait par
25 le benzène. On sèche l'extrait benzénique sur du sulfate de sodium et on concentre. On chromatographie le résidu sur une colonne de silicate d'aluminium en éluant avec un gradient d'acétone et de benzène allant du benzène pur à un mélange à 50% d'acétone et de benzène. On concentre les fractions contenant le produit désiré et on cristallise le résidu sous forme du chlorhydrate
30 dans l'éther isopropylique. On recristallise le sel dans l'isobutylméthylcétone. Rendement : 10g (36%); F. 230-233°C.

Analyse théorique pour $C_{21}H_{27}ClN_3O$: C = 61,77; H = 6,66; N = 10,29%

trouvées : C = 61,40; H = 6,74; N = 10,25%

199
199

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO

Radicación 05-124742
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 10485
Folios 9

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/IB2004/001943

Fecha de Presentación Internal.

Junio 07 de 2004

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: 74 a 137 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 138 a 146 como se radicó inicialmente
Folios: 185 a 193 modificadas
- 1.3. Prioridad: GB 0314048.0 del 17 de Junio de 2003
- 1.4. US 60/493,126 del 06 de Agosto de 2003
- 1.5. Respuesta del solicitante: A Primer Art. 45 Folios: 180 a 193

2. Objeto de la invención

Título: "DERIVADOS DE N-PIRROLIDIN-3-IL-AMIDA COMO INHIBIDORES DE RE-ABSORCION DE SERATONINA Y NORADRENALINA"

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

- Reivindicaciones 1 a 11: Compuesto de fórmula (I)

Exp. 2005 124742

- 200
- Reivindicación 12: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)
 - Reivindicación 13: Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I).

El problema planteado en la presente solicitud se refiere a nuevos compuestos tipo amida que inhiben la reabsorción de las monoaminas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I), un procedimiento para su preparación y su composición farmacéutica.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/40

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- ✓ La Reivindicación 1; no es concisa, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones; solicitando un número grande de compuestos posibles reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I); los radicales que están soportados en los ejemplos son:

RADICAL	SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS
R1	Hidrógeno
R2	Fenilo, naftilo, fenilo sustituido por Cl, F, CH ₃ , OCH ₃
R3	Alquilo C1-6 (isobutilo, butilo), alquilo C1-6-arilo(naftilo), alquilo C1-6-arilo (fenilo o naftilo sustituido), ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, fenil, naftilo

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención.

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: Junio 17 de 2003

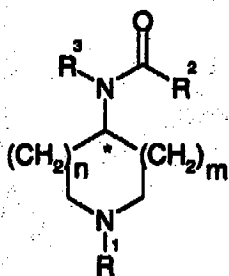
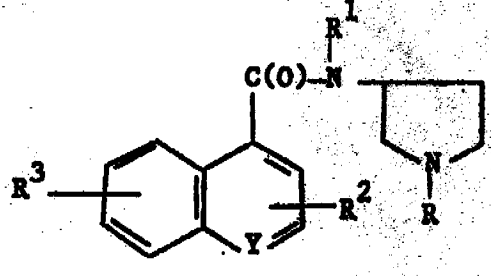
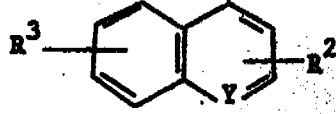
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	FR 2295744	N-(PYRROLIDINYL-3 1-SUBSTITUÉ) NAPHTALÈNECARBOXAMIDES-1 ET QUINOLÉINE-CARBOXAMIDES-4 ET PROCÉDÉ DE LEUR PRÉPARATION	Julio 23 de 1976

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

- Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)
- Reivindicación 12: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-124742	D2 = FR 2295744
Compuesto de fórmula (I):  I Donde: m= 0 y n= 1 R1= Cicloalquilo C3-8	Compuesto de fórmula:  Donde: R= Cicloalquilo inferior (C3-9)
 n=1 y m=0	
R2= Arilo (Naftilo)	 Siendo: Y= Carbono R2 y R3= Hidrógeno
R3= Arilo (fenilo), opcionalmente sustituido con: alquilo C1-6, alcoxi C1-6, halo, CF3	R1= Arilo (fenilo), opcionalmente sustituido por: alquilo inferior (C1-8), alcoxi inferior (C1-8), halo, CF3 Págs. 1 a 3 del Documento
Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)	Composición farmacéutica Pág. 5 del Documento

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D2, para la reivindicación independiente 1 y sus dependientes y la reivindicación 12; no son nuevos los compuestos de fórmula (I) ni sus composiciones farmacéuticas.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En folios 180 a 193, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 297, así:

- En relación al capítulo reivindicatorio evaluado, realiza cambio relacionados con las objeciones presentadas. Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (folios 185 a 193)

NOVEDAD:

Con base al concepto técnico No. 297, el solicitante dice: "el nuevo capítulo reivindicatorio ahora se limita únicamente a compuestos que presentan un núcleo pirrolidona (anillos de 5 átomos); por tal razón el documento usado para el estudio de patentabilidad del concepto anterior no aplica para este nuevo capítulo reivindicatorio, ya que se supera cualquier coincidencia con los compuestos allí revelados".

SIC: Respecto a lo argumentado por el solicitante, se aceptan los argumentos por él presentados en relación al documento D1, el cual fue utilizado en el análisis de novedad del concepto técnico anterior, concluyendo que los compuestos que presentan un núcleo de Piperidina con un anillo de 6 átomos de carbono no son nuevos. En relación al nuevo capítulo reivindicatorio, esta oficina realiza un nuevo análisis de patentabilidad, el cual se encuentra en detalle en el punto cinco (5) del presente concepto; y en el cual a través del documento D2, se anula la novedad de los compuestos de la solicitud, los cuales presentan un anillo de pirrol.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	FR 2295744	1 a 12	Novedad

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 sesenta 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 (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
20 AGO. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2397	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---