

387
387

BOGOTÁ COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO EN 1941
12304
-6069700
-6069701
No. 05-116284- -00006-0000
Fecha: 2009-03-18 16:23:33 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II R E D A
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 9 9. PISO
...@lloredacamacho.com
jllcco@lloredacamacho.com

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

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA".-Clase C07D 417/12.-Expediente número 05-116.284.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 23 de Enero de 2009.

2. Con el fin de de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en el Concepto Técnico No. **3578**, bajo los acápites de: Claridad y concisión de capítulo reivindicatorio, Excepciones a la patentabilidad, Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, Novedad y Nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de la solicitud, por medio de los cuales no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Antes de entrar a discutir los argumentos que permiten superar las objeciones anteriormente mencionadas, atentamente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio significativamente restringido en relación con el actualmente estudiado, el cual está compuesto por 5 reivindicaciones cuyas modificaciones y sustento se analizan a continuación:

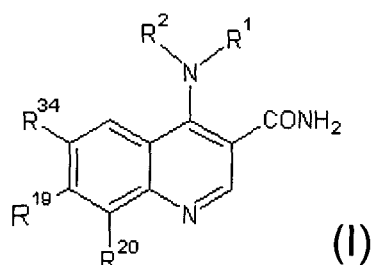
- La nueva reivindicación 1 corresponde a la reivindicación 1 originalmente presentada en donde **la materia a ser reivindicada ha sido drásticamente limitada**, dado que los sustituyentes de la fórmula (I) representados por los radicales R^1 , R^2 , R^{34} , R^{19} y R^{20} han sido restringidos de forma tal que las combinaciones de dichos sustituyentes únicamente permiten

representar dos (2) compuestos, los cuales se encuentran dentro del alcance de la fórmula (I) de la reivindicación 1 tal como fue originalmente presentada.

Adicionalmente, en la nueva reivindicación 1 el solicitante es claro al señalar que **el radical R^{34} se limita únicamente al fragmento $R^3-S(O)_n$, en el cual a su vez, el valor de (n) se limita exclusivamente al valor de dos (2).**

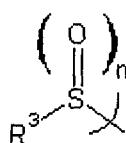
De acuerdo con lo anterior, la nueva reivindicación 1 deberá leerse tal como sigue:

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde:

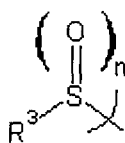
R^1 es 3-(metiloxi)fenil, R^2 es $\left(\begin{array}{c} O \\ || \\ R^3-S \end{array} \right)_n$ hidrógeno, R^{34} es , R^{19} es hidrógeno,



R^{20} es metilo, R^3 es 3-[(dimetioamino)carbonil]fenil y n es 2;

o

R^1 es 3-cianofenil, R^2 es $\left(\begin{array}{c} O \\ || \\ R^3-S \end{array} \right)_n$ hidrógeno, R^{34} es , R^{19} es hidrógeno,



R^{20} es metilo, R^3 es metilo y n es 2.

- Las reivindicaciones 2 y 3 originalmente presentadas **han sido eliminadas**, en su lugar, se presentan unas **nuevas reivindicaciones 2 y 3, las cuales reclaman cada una, uno de los dos compuestos posibles representados en la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1**. Estos compuestos se encuentran explícitamente revelados en la descripción de la presenta solicitud en la página 18 línea 25 y página 22 línea 25, respectivamente.

- Las reivindicaciones 4 a 20 y 22 a 24 originalmente presentadas **han sido eliminadas** en el nuevo capítulo reivindicatorio.
- La nueva reivindicación 4 tiene sustento en **la reivindicación 21 originalmente presentada**, siendo modificada de forma tal que se ha reenumerado su dependencia de acuerdo con las modificaciones señaladas al nuevo capítulo reivindicatorio y se ha **eliminado la frase "y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos distintos"**.
- La nueva reivindicación 5 reclama el proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) de la nueva reivindicación 1, dicho proceso encuentra pleno sustento en los procedimientos de síntesis (a) y (b) descritos en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, página 25 línea 17 en adelante y página 30 línea 24 en adelante, respectivamente.

Finalmente, en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, considero pertinente resaltar que **estas no amplían de manera alguna el alcance de la invención**, toda vez que se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente solicitud, y corresponden bien sea a restricciones de la materia a ser reivindicada, o bien a la eliminación de algunas de las reivindicaciones originalmente presentadas.

4. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, el señor Examinador ha objetado la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio actualmente presentado con base en los siguientes argumentos:

- i) *La reivindicación 1, debe ser concisa y delimitar la materia reclamada conforme lo sustentado en la descripción.*
- ii) *Las reivindicaciones 19 y 20, están caracterizadas por un uso.*

En relación con lo anterior, atentamente me permito manifestar que como resultado de las drásticas modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud (las cuales fueron debidamente descritas en el numeral 3 del presente memorial), el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de claridad, toda vez que: **1) el alcance de la reivindicación 1 ha sido drásticamente restringido**, este hecho es completamente claro al considerar que la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1 representa únicamente dos (2) compuesto enteramente sustentados en la descripción; **y 2) las reivindicaciones 19 y 20 presentadas originalmente han sido eliminadas**

y, por lo tanto, la materia objetada en dichas reivindicaciones no se encuentra presente en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en mención.

En consideración a lo anterior, se ha dado plena respuesta a las objeciones del señor Examinador en relación con el requisito de claridad del capítulo reivindicatorio.

5. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

De otra parte, el señor Examinador ha manifestado que la reivindicación 18 incurre en excepciones a la patentabilidad con el siguiente argumento:

- i) *La reivindicación 18, se refiere a un procedimiento de tratamiento por lo cual no es objeto de patente.*

En relación a la anterior objeción, me permito resaltar el hecho que **la reivindicación 18 originalmente presentada ha sido eliminada**, por lo que la materia objetada en dicha reivindicación no se encuentra presente en el nuevo capítulo reivindicatorio, superando de esta forma la objeción formulada por el señor Examinador al respecto.

6. **USOS O SEGUNDOS USOS.**

Adicionalmente, el señor Examinador ha manifestado que la reivindicación 23 incurre en restricciones relativas a usos o segundos usos con el siguiente argumento:

- i) *La reivindicación 23 se refiere a un uso por lo que no es patentable.*

Sobre este particular, me permito señalar el hecho **que la reivindicación 23 originalmente presentada ha sido eliminada en el nuevo capítulo reivindicatorio**, superando de este modo la objeción presentada por el señor Examinador.

7. **NOVEDAD**

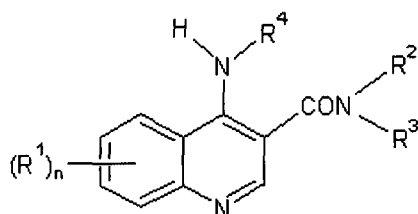
Ahora bien, de acuerdo con el análisis de patentabilidad realizado para la presente solicitud, el señor Examinador fundamenta en su Concepto Técnico No. **3578** la falta de Novedad de la presente invención con base en el documento **EP 0480052 (D1)**, el cual en su opinión corresponde al documento más cercano en el estado de la técnica en relación con los compuestos derivados de quinolina enseñados en la presente solicitud.

En este sentido, y luego de realizar un análisis comparativo de las características estructurales de los compuestos revelados en la presente solicitud frente a las enseñanzas de D1 el señor Examinador afirma que:

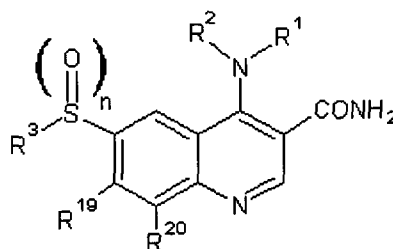
"Del análisis del cuadro anterior, se concluye que la materia reclamada en las reivindicaciones 1-17 no es nueva, al igual que la composición reclamada en la reivindicación 21"

En vista de lo anterior, me permito presentar al señor Examinador las siguientes consideraciones que permiten establecer que en virtud de las drásticas modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, los compuestos revelados en el documento D1 **no afectan de forma alguna la novedad de los compuestos de la fórmula (I) del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.**

En conexión con lo anterior, me permito presentar una comparación entre la fórmula tipo Markush que representa los compuestos revelados en D1, y la fórmula (I) de la presente solicitud, en donde el radical R^{34} ha sido reemplazado por el fragmento $R^3-S(O)_n-$ el cual es el único valor permitido para R^{34} según las modificaciones a la capítulo reivindicatorio descritas en el literal 3 del presente memorial.



Fórmula Markush de D1



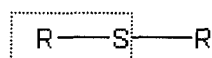
**Fórmula (I) de la presente solicitud
donde R^{34} toma el valor de $R^3-S(O)_n-$**

En primer lugar, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que de conformidad con las enseñanzas contenidas en el documento citado D1, entre los sustituyentes representados por el radical R^1 los únicos que incorporan en su estructura un grupo funcional con presencia de átomos de azufre son los sustituyentes del grupo **Alquiltio.**

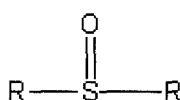
Adicionalmente, me permito señalar que para la persona con conocimiento medio en la materia, es claro que un sustituyente del tipo Alquiltio permite llegar a la función química Tioéter dentro de la estructura carbonada donde dicho sustituyente sea incorporado. Así mismo, también es claro para dicha persona que la función química Tioéter presenta un átomo de azufre divalente enlazado exclusivamente a átomos de carbono.

En conexión con lo anterior, es claro que **en los sustituyentes del grupo Alquiltio el átomo de azufre no presenta enlaces dobles con uno o dos átomos de oxígeno**, dado que en tal caso, dicho grupo da origen a las funciones químicas Sulfóxido o Sulfona, respectivamente, y no a la función química Tioéter.

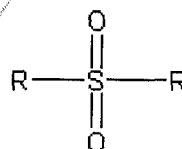
Ahora bien, con el ánimo de hacer aún más claro este hecho, a continuación me permito presentar la representación estructural del grupo funcional Tioéter (al cual se encuentra asociado el sustituyente alquiltio, tal y como se encuentra señalado en el recuadro rojo), y de los grupos funcionales Sulfóxido y Sulfona; en dichas representaciones (R) representa un grupo alquilo o arilo.



Tioéter



Sulfóxido

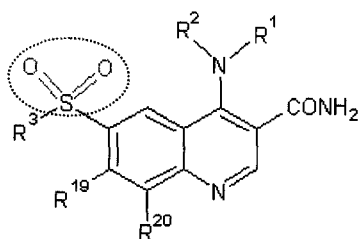


Sulfona

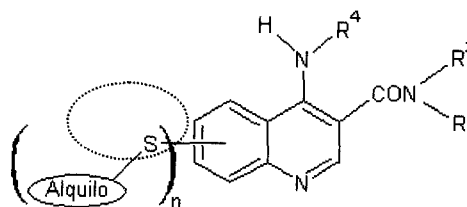
Establecidas las principales diferencias entre los mencionados grupos funcionales derivados de azufre, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que, como consecuencia de las drásticas restricciones a la materia reclamada, en la nueva reivindicación 1 **el índice (n) del fragmento $R^3-S(O)_n$ únicamente vale dos (2) y por lo tanto, dicho fragmento únicamente representa compuestos tipo Sulfona.**

De conformidad con lo anterior, ha sido descartada toda posibilidad de que dicho fragmento represente un sustituyente del tipo Alquiltio, tal y como se encuentra descrito para los compuestos revelados en el documento D1.

Con el ánimo de hacer aún más clara la diferencia estructural entre los compuestos revelados en D1 y los compuestos de la presente solicitud, a continuación me permito presentar las estructuras de la fórmula (I) de la presente solicitud y la fórmula tipo Markush que representa los compuestos revelados en D1, señalando de manera explícita las diferencias estructurales entre estas.



Fórmula (I) de la presente solicitud, donde R^{34} toma el valor de $R^3-S(O)_n$ donde ($n = 2$)



Fórmula Markush de D1, donde $R^1 = \text{Alquiltio}$

Al respecto, me permito señalar que en la nueva fórmula (I) de la presente solicitud, donde R^{34} toma el valor de $R^3-S(O)_n-$, donde a su vez $n = 2$, se observa un azufre hexavalente el cual se encuentra enlazado al radical R^3 , al anillo carbocíclico de la quinona y a dos átomos de oxígeno (en rojo); mientras tanto, en la fórmula Markush de D1, donde $R^1 =$ Alquiltio, se observa un azufre divalente enlazado únicamente a un grupo alquilo y al anillo carbocíclico de la quinona.

En consideración a lo anteriormente expuesto, se ha demostrado en forma contundente la existencia de **diferencias estructurales significativas** entre los compuestos de la presente solicitud y los compuestos señalados dentro de las enseñanzas de D1. Por lo tanto, se puede afirmar que los compuestos representados por la fórmula (I), así como la composición farmacéutica que los involucra, sí cumplen con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de la Comunidad Andina de Naciones, es decir, sí cumplen con el requisito de Novedad exigido.

8. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, como resultado del análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud, el señor Examinador fundamenta en su Concepto Técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 21, 22 y 24 con base en los documentos **EP 0480052 (D1)** y **WO 9857936 (D2)**.

En relación con la altura inventiva de las reivindicaciones 21 y 22, y luego de realizar un análisis comparativo entre las características esenciales de la formulación farmacéutica de la reivindicación 21 y de la combinación de la reivindicación 22 de la presente solicitud, frente a las composiciones reveladas en el documento D2, el señor Examinador señala la falta de nivel inventivo de dichas reivindicaciones mediante la siguiente afirmación:

"La solicitud se diferencia de D2, en el tipo de inhibidor de PDEIV. En la descripción no hay evidencia que muestre una ventaja frente a las combinaciones divulgadas en la técnica. Además era obvio incorporar uno o más ingredientes en una combinación de D2, en reemplazo de otros ingredientes terapéuticos como: antiasmáticos y broncodilatadores."

En consideración a lo anterior, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador al hecho de que **la reivindicación 21 actualmente presentada ha sido modificada en el nuevo capítulo reivindicatorio (nueva reivindicación 4)**, con el objetivo de dar completa respuesta a la objeción del señor Examinador mediante la **eliminación de la frase "y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos"**

distintos". En consecuencia, la nueva reivindicación 4 (reivindicación 21 original) reclama una formulación farmacéutica que solamente contiene uno de los dos compuestos específicos que ahora corresponden al interés particular del solicitante y ya no incorpora ingredientes terapéuticos distintos, tales como antiasmáticos ó broncodilatadores, tal y como lo señala el señor Examinador como fundamento para sus objeciones con base en las enseñanzas del documento citado D2.

Adicionalmente, considero importante señalar al señor Examinador que con el ánimo de superar completamente la mencionada objeción, **la reivindicación 22 como se encuentra actualmente presentada ha sido eliminada**, y por lo tanto, la combinación allí reclamada caracterizada entre otros por incorporar uno o más ingredientes terapéuticos distintos, no se encuentra presente en el nuevo capítulo reivindicatorio.

De otro lado, en relación con la altura inventiva de la reivindicación 24, y luego de realizar un análisis comparativo de los procesos para obtener los compuestos derivados de quinolina revelados en el documento citado D1, frente a los revelados en la presente solicitud, el señor Examinador concluye que el proceso reclamado en la reivindicación 24 carece de nivel inventivo con la siguiente afirmación:

"El proceso reclamado se diferencia de D1, en que los compuestos de la fórmula (I) de la solicitud se obtienen protegidos. Pero esta diferencia no le confiere a el proceso reclamado ninguna ventaja frente al divulgado en D1 para los mismos compuestos conocidos en D1."

A este respecto, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que en virtud de las drásticas modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio de la presente invención, la reivindicación 24 tal y como se encuentra actualmente presentada **ha sido eliminada**.

De otra parte, considero importante señalar que la nueva reivindicación 5 reclama un proceso de síntesis para la obtención de los compuestos específicos de las nuevas reivindicaciones de la 1 a la 3. En relación con lo anterior, me permito reiterar que los compuestos particulares ahora reivindicados son nuevos (tal como se ha demostrado en el literal 5 del presente memorial). Dicho esto, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las consideraciones expuestas en el Manual Andino para el examen de patentes con respecto al nivel inventivo de procesos para la obtención de compuestos con características de novedad y nivel inventivo:

"De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo **también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto**".¹ (Resaltado fuera de texto)

Por lo tanto, la afirmación del Señor Examinador con respecto a que las diferencias del proceso como se encuentra actualmente presentado, frente a las del documento D1 no le confieren al proceso reclamado ninguna "ventaja", ya no tiene lugar en la evaluación del nivel inventivo para el proceso tal como ha sido ahora reclamado.

Adicionalmente, en consideración al hecho de que los compuestos reclamados en el nuevo capítulo reivindicatorio son novedosos, me permito resaltar que ello implica sin lugar a dudas que los mismos nunca antes habían sido sintetizados, razón por la cual la novedosa estrategia de síntesis que experimentalmente ha sido desarrollada por el solicitante y que adicionalmente resulta eficiente, no era conocida ni podía ser derivada en forma evidente de las enseñanzas del estado de la técnica.

En conexión con lo anterior, cabe mencionar que el experto en síntesis orgánica reconocería que por más que existan similitudes estructurales entre dos compuestos la ruta de síntesis adecuada para obtener uno, no necesariamente corresponde a la mejor estrategia para sintetizar el otro. Este hecho es completamente evidente, por ejemplo al revisar la reivindicación 5 del nuevo capítulo reivindicatorio, en donde el solicitante es claro en reclamar un proceso de síntesis para cada uno de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 3 a pesar de que estos comparten similitudes estructurales significativas.

Así mismo, me permito enfatizar que dicho experto reconocería que modificaciones estructurales sobre una molécula pueden variar factores como la solubilidad, la reactividad y la estabilidad de los compuestos, por lo tanto, identificar una ruta sintética adecuada para la obtención de un compuesto no puede considerarse de ninguna forma obvia, porque al no estar revelado el compuesto en el estado del arte no existe seguridad sobre cual es el mejor camino a seguir para su obtención. Aquí radica el trabajo inventivo que supone seleccionar una ruta de síntesis y comprobar experimentalmente si estos son los pasos adecuados para construir la molécula de interés. En este punto me permito citar lo que considera el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente:

"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo **cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica en forma evidente** para un técnico con

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 7, ver página 80.

conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida".² (Resaltado fuera de texto).

La anterior cita permite reforzar el hecho que la identificación de una ruta de síntesis adecuada para obtener un compuesto **que nunca antes ha sido sintetizado** no es evidente a partir del estado de la técnica y requiere que el experto en síntesis orgánica lleve a la práctica una posible ruta sintética seleccionada y solucione puntualmente los problemas experimentales que se presenten, modificando con su inventiva la estrategia de síntesis inicialmente planteada hasta lograr resultados satisfactorios.

Finalmente, con base en lo anterior, se ha demostrado en forma contundente la altura inventiva del objeto de la presente solicitud sobre las enseñanzas de los documentos del arte previo y frente al análisis de patentabilidad realizado por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3578. Por lo tanto, es completamente claro que la materia reclamada en la presente invención cumple con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de la Comunidad Andina de Naciones, es decir, cumplen con el requisito de Nivel Inventivo exigido.**

9. **CONCLUSIÓN**

En resumen, teniendo en cuenta las drásticas modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio a partir de los comentarios expuestos por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 3578, sumados al ánimo del solicitante de diferenciar el objeto de la invención de las enseñanzas del arte previo de una forma completamente clara y concisa, así como los argumentos técnicos presentados para demostrar el evidente carácter novedoso e inventivo de la presente solicitud, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador frente a la invención en cuestión.

De conformidad con lo anterior, se ha demostrado que las nuevas reivindicaciones, tal como han sido modificadas y presentadas junto con este memorial, son claras y sí cumplen con los requisitos de claridad, novedad y nivel inventivo exigidos por lo cual, son merecedoras del privilegio de patente solicitado.

10. Anexo al presente memorial me permito presentar copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones, que reemplaza al capítulo originalmente presentado y en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas.

² Ibid página 7, ver página 76.

392

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

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED & CIA. S. A.

T.P. 53.215

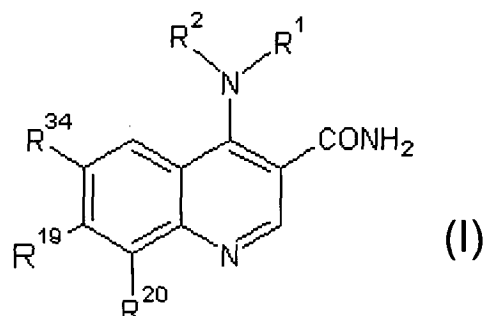
El Notario 41...
personalmente: *[Signature]*
Identificada (o) con: *[Signature]* y tarjeta
profesional de abogado No. *[Signature]* del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. *[Signature]*
11 MAR 2009
ALICIA LLORED & CIA. S. A.
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



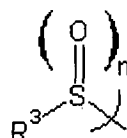
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Donde:

R^1 es 3-(metiloxi)fenil, R^2 es hidrógeno, R^{34} es

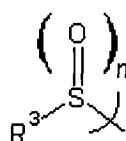


, R^{19} es hidrógeno,

R^{20} es metilo, R^3 es 3-[(dimetilamino)carbonil]fenil y n es 2;

o

R^1 es 3-cianofenil, R^2 es hidrógeno, R^{34} es



, R^{19} es hidrógeno,

R^{20} es metilo, R^3 es metilo y n es 2.

2. Un compuesto de fórmula (I) el cual es:

6-({3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}sulfonil)-8-metil-4-{{3-(metiloxi)fenil}animo}-3-quinolinacarboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) el cual es:

4-[(3-cianofenil)amino]-8-metil-6-(metilsulfonil)-3-quinolinacarboxamida.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

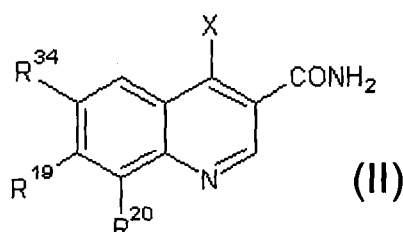
394
394

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno ó más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. Un proceso preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo proceso comprende:

(i) cuando R^1 es 3-cianofenil, R^2 es hidrógeno, R^{34} es $\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^3 - \text{S} - \end{array} \right)_n$,

R^{19} es hidrógeno, R^{20} es metilo, R^3 es metilo y n es 2, tratar un compuesto de fórmula (II):

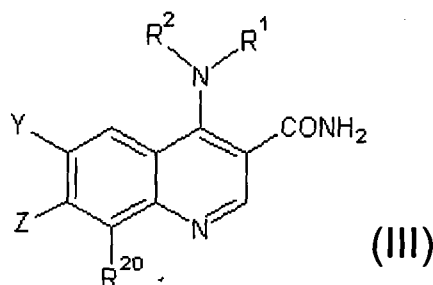


donde X es cloro, con 3-aminobenzonitrilo;

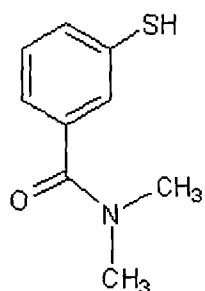
y

(ii) cuando R^1 es 3-(metiloxi)fenil, R^2 es hidrógeno, R^{34} es $\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^3 - \text{S} - \end{array} \right)_n$,

R^{19} es hidrógeno, R^{20} es metilo, R^3 es 3-[(dimetilamino)carbonil]fenil y n es 2, tratar un compuesto de fórmula (III):

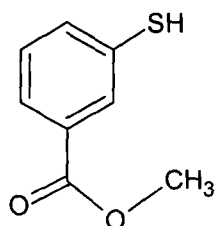


donde Y es yodo y Z es hidrógeno con:

395
395

en presencia de un catalizador adecuado, tal como yoduro de cobre (I), y a partir de entonces tratar el producto con un agente oxidante adecuado; o

tratar un compuesto de fórmula (III) con:



y a partir de entonces tratar el producto con un agente oxidante adecuado, seguido de la hidrólisis del éster y reacción del ácido resultante con dimetilamina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

- (iii) y/o, después de lo cual y si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20489 A2

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 215/00**

(21) International Application Number: PCT/US01/26130

(22) International Filing Date: 21 August 2001 (21.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/230,267 6 September 2000 (06.09.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd., Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BI, Yingzhi** [CN/US]; 5 Mershon Lane, Plainsboro, NJ 08536 (US). **YU, Guixue** [US/US]; 8 Greene Drive, Lawrenceville, NJ 08548 (US). **ROTELLA, David, P.** [US/US]; 1360 Fountain Road, Newton, PA 18940 (US). **MACOR, John, E.** [US/US]; 644 Moose Hill Rd., Guilford, CT 06437 (US).

(74) Agents: **ALGIERI, Aldo, A.** et al.; Bristol-Myers Squibb Co., P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd., Princeton, NJ 08543 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/20489 A2

(54) Title: QUINOLINE INHIBITORS OF cGMP PHOSPHODIESTERASE

(57) Abstract: Compounds of the formula (1) are useful as inhibitors of cGMP PDE especially Type 5.

391

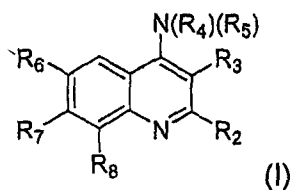
PDE Type 5 (PDE 5), provides a means for achieving and maintaining an erection and therefore, for treating erectile dysfunction. See Trigo-Rocha *et al.*, "Nitric Oxide and cGMP: Mediators of Pelvic Nerve-Stimulated Erection in Dogs," *Am. J. Physiol.*, Vol. 264 (Feb. 1993); Bowman *et al.*, "Cyclic GMP Mediates Neurogenic Relaxation in the Bovine Retractor Penis Muscle," *Br. J. Pharmac.*, 81, 665-674 (1984); and Rajfer *et al.*, "Nitric Oxide as a Mediator of Relaxation of the Corpus Cavernosum in Response to Nonadrenergic, Noncholinergic Neurotransmission," *New England J. Med.*, 326, 2, 90-94 (Jan. 1992). Sildenafil, for example, has been described as a PDE 5 inhibitor useful for treating erectile dysfunction. See *Drugs of the Future*, 22, 138-143 (1997).

Recent examples of other compounds claimed as PDE 5 inhibitors include fused pyridazine compounds (WO 96/05176 and US Patent application Serial No. 09/393,833), anthranilic acid derivatives (US 5,716,993), fused pyridopyridazine compounds (US Patent application Serial No. 09/526,162), and quinazolinone compounds (US Patent No. 6,087,368).

The present invention provides compounds that are potent and selective inhibitors of cGMP PDE 5. These compounds may be employed in treating erectile dysfunction. In view of their activity, these compounds can also be used in treating other disorders responding to the inhibition of cGMP PDE, such as various cardiovascular disorders.

Summary of the Invention

The present invention provides quinoline compounds of the following formula (I) or salts thereof, for use as inhibitors of cGMP PDE, especially Type 5:



358398

wherein:

- R_2 , R_6 , R_7 and R_8 are independently hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, nitro, cyano, aryl, heteroaryl, or heterocyclo;
- 5 R_3 is $-(CH_2)_zY$, wherein z is 0, 1, 2, or 3;
- R_4 and R_5 (i) are independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, or heteroaryl, with the proviso that R_4 and R_5 are not both hydrogen; or (ii) taken together form a heterocyclo ring;
- Y is selected (i) independently from $-OR_9$, $-CO_2R_9$, $-CH(CO_2R_9)_2$,
- 10 $-O(C=O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-CH[(C=O)NR_{10}R_{11}]_2$, $-(C=O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}(C=O)R_{12}$, $-S(O)_mR_9$, $-SO_2NR_{10}R_{11}$, imidazole, substituted imidazole, triazole, substituted triazole, or cyano, or (ii) together with one of R_4 and R_5 to form a heterocyclo ring therewith;
- m is 0, 1, or 2;
- 15 R_9 is hydrogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, alkoxy, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, heterocyclo, aryl, heteroaryl, or pentafluorophenyl; and
- R_{10} , R_{11} , and R_{12} (i) are independently selected from hydrogen, alkyl, substituted alkyl, alkoxy, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, heterocyclo, and heteroaryl; or (ii) taken together wherein R_{10} forms a
- 20 three- to seven-membered heterocyclo ring with R_{11} or R_{12} , or R_{11} forms a three- to seven-membered heterocyclo ring with R_{12} .

- The invention further provides pharmaceutical compositions adapted for use in treating cGMP-associated conditions comprising a pharmaceutically
- 25 acceptable diluent or carrier and at least one compound of the formula (I) or salt thereof, wherein R_2 and R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} and R_{12} are as defined above and R_3 is selected from hydrogen and $-(CH_2)_zY$, with the proviso that at least one of R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , and R_8 is not hydrogen. The invention further provides methods for treating cGMP-associated conditions
- 30 comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically-effective amount of one or more compounds of the formula (I)

400
400

Detailed Description of the Invention

The following are definitions of terms used in this specification. The initial definition provided for a group or term herein applies to that group or term throughout the present specification, individually or as part of another group, unless otherwise indicated.

The term "alkyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups having 1 to 12 carbon atoms, preferably 1 to 8 carbon atoms. Lower alkyl groups, that is, alkyl groups of 1 to 4 carbon atoms, are most preferred.

The term "substituted alkyl" refers to an alkyl group as defined above having one, two or three substituents selected from the group consisting of halo, amino, cyano, hydroxy, alkoxy, alkylthio, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)₂, -C(=O)H, -CO₂H, -CO₂-alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, aryl, heteroaryl, or heterocycle. The term "substituted alkyl" also includes an alkyl group as defined above substituted with N(substituted alkyl) or N(substituted alkyl)₂, or in other words, the groups (CH₂)_nNHR' and (CH₂)_nNR'R", wherein each of R' and R" comprises a substituted alkyl or R' and R" together form a heterocyclo ring.

The term "alkoxy" refers to an alkyl group as defined above bonded through an oxygen (-O-). The term "alkylthio" refers to an alkyl group as defined above bonded through a sulfur (-S-).

The term "cycloalkyl" refers to fully saturated and partially unsaturated hydrocarbon rings of 3 to 9, preferably 3 to 7, carbon atoms as well as such rings having a fused aryl ring such as indan.

The term "substituted cycloalkyl" refers to such rings having one, two or three substituents, preferably one, selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, alkoxy, alkylthio, halo, hydroxy, cyano, amino, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂-lower alkyl, aryl, heterocyclo, heteroaryl, keto, =N-OH, =N-O-lower alkyl, and a five or six membered ketal, *i.e.* 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane.

The term "halo" refers to chloro, bromo, fluoro and iodo.

401
401

The term "aryl" refers to phenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl, with phenyl being preferred. The term "aryl" includes such rings having from zero, one, two or three substituents, selected from the group consisting of alkyl, substituted alkyl, alkoxy, alkylthio, halo, hydroxy, nitro, cyano, amino, -

5 NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)₂, -CO₂H, -(C=O)alkyl, -CO₂-alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, -(C=O)NH₂, -(C=O)NH(alkyl), -(C=O)NH(cycloalkyl), -(C=O)N(alkyl)₂, -NH-CH₂-CO₂H, -NH-CH₂-CO₂-alkyl, phenyl, benzyl, phenylethyl, phenyloxy, phenylthio, heterocyclo, and heteroaryl.

10 The term "heterocyclo" refers to substituted and unsubstituted non-aromatic 3 to 7 membered monocyclic groups, 7 to 11 membered bicyclic groups, and 10 to 15 membered tricyclic groups which have at least one heteroatom (O, S or N) in at least one of the rings. Each ring of the heterocyclo group containing a heteroatom can contain one or two oxygen or

15 sulfur atoms and/or from one to four nitrogen atoms provided that the total number of heteroatoms in each ring is four or less, and further provided that the ring contains at least one carbon atom. The fused rings completing the bicyclic and tricyclic groups may contain only carbon atoms and may be saturated, partially saturated, or unsaturated. The nitrogen and sulfur atoms

20 may optionally be oxidized and the nitrogen atoms may optionally be quaternized. The heterocyclo group may be attached at any available nitrogen or carbon atom. The heterocyclo ring may contain one, two or three substituents selected from the group consisting of halo, amino, cyano, alkyl, substituted alkyl, -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)₂, alkoxy, alkylthio,

25 hydroxy, nitro, phenyl, benzyl, phenylethyl, phenyloxy, phenylthio, -CO₂H, -CO₂-alkyl, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, -(C=O)NH₂, -(C=O)NH(alkyl), -(C=O)NH(cycloalkyl), -(C=O)N(alkyl)₂, -NH-CH₂-CO₂H, -NH-CH₂-CO₂-alkyl, heterocyclo, heteroaryl, keto, =N-OH, =N-O-lower alkyl, and a five or six membered ketal, i.e., 1,3-dioxolane or 1,3-dioxane.

30 Exemplary monocyclic groups include azetidiny, pyrrolidinyl, oxetanyl, imidazolinyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl,

402
202

R_9 is hydrogen, alkyl, or substituted alkyl; and

R_{10} and R_{11} (i) are each independently hydrogen, alkyl, substituted alkyl, aryl, heterocyclo, or heteroaryl; or (ii) together form a five- to seven-membered heterocyclo ring.

5

Utility

The compounds and compositions of this invention inhibit cGMP PDE, and in particular are potent and selective inhibitors of cGMP PDE 5. Thus, these compounds and compositions are useful in treating cGMP-associated conditions. A "cGMP-associated condition", as used herein, denotes a disorder which can be treated by inhibiting cGMP PDE or elevating the level of cGMP in a subject, wherein treatment comprises prevention, partial alleviation, or cure of the disorder. Inhibition of cGMP PDE or elevation of the cGMP level may occur locally, for example, within certain tissues of the subject, or more extensively throughout the subject being treated for such a disorder. Treatment may be facilitated wherein elevation of the cGMP level potentiates additional beneficial therapeutic effects, such as where elevation of the cGMP level potentiates the effects of endothelium-derived relaxing factor.

The inventive compounds and compositions are useful for treating a variety of cardiovascular diseases including, but not limited to, hypertension, angina (stable, unstable, and variant), (congestive) heart failure, restenosis, atherosclerosis, and dyslipidemia, as well as reduced blood vessel patency, thrombus, both venous and arterial, myocardial infarction, peripheral vascular disease, stroke, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, benign prostate hyperplasia (BPH), and forms of cancer responsive to the inhibition of cGMP PDE. In addition, these compounds are useful in treating sexual dysfunction in both men (erectile dysfunction, for example, due to diabetes mellitus, spinal cord injury, radical prostatectomy, psychogenic etiology or any other cause) and women by improving blood flow

403
403

to the genitalia, especially, the corpus cavernosum. The compounds and compositions of this invention also are useful in treating diabetes mellitus and related conditions, and diseases of the gastrointestinal tract, such as those characterized by disorders of gut motility, including gastric paresis.

5 The present invention thus provides methods for treating cGMP-associated conditions, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of at least one compound of the formula I or a salt thereof, and/or pharmaceutical compositions as described above. Other therapeutic agents such as those described below may be employed in
10 combination with the compounds of formula I. In the methods of the present invention, such other therapeutic agent(s) may be administered prior to, simultaneously with, or following the administration of the inventive compound(s) and compositions.

 The present invention also provides pharmaceutical compositions
15 capable of treating a cGMP-associated condition, as described above. The compositions of the present invention may contain other therapeutic agents as described below, and may be formulated, for example, by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration (for
20 example, excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulation.

 The compounds and compositions of formula I may be administered
by any suitable means, for example, orally, such as in the form of tablets,
25 capsules, granules or powders; sublingually; buccally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular or intrasternal injection or infusion techniques (e.g., as sterile injectable aqueous or non-aqueous solutions or suspensions); nasally such as by inhalation spray; topically, such as in the form of a cream or ointment; rectally such as in the form of suppositories; or
30 liposomally; in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents. These compounds may, for

409
409

the following Examples have been tested in this assay, and have shown activity.

PDE Scintillation Proximity Assay Protocol

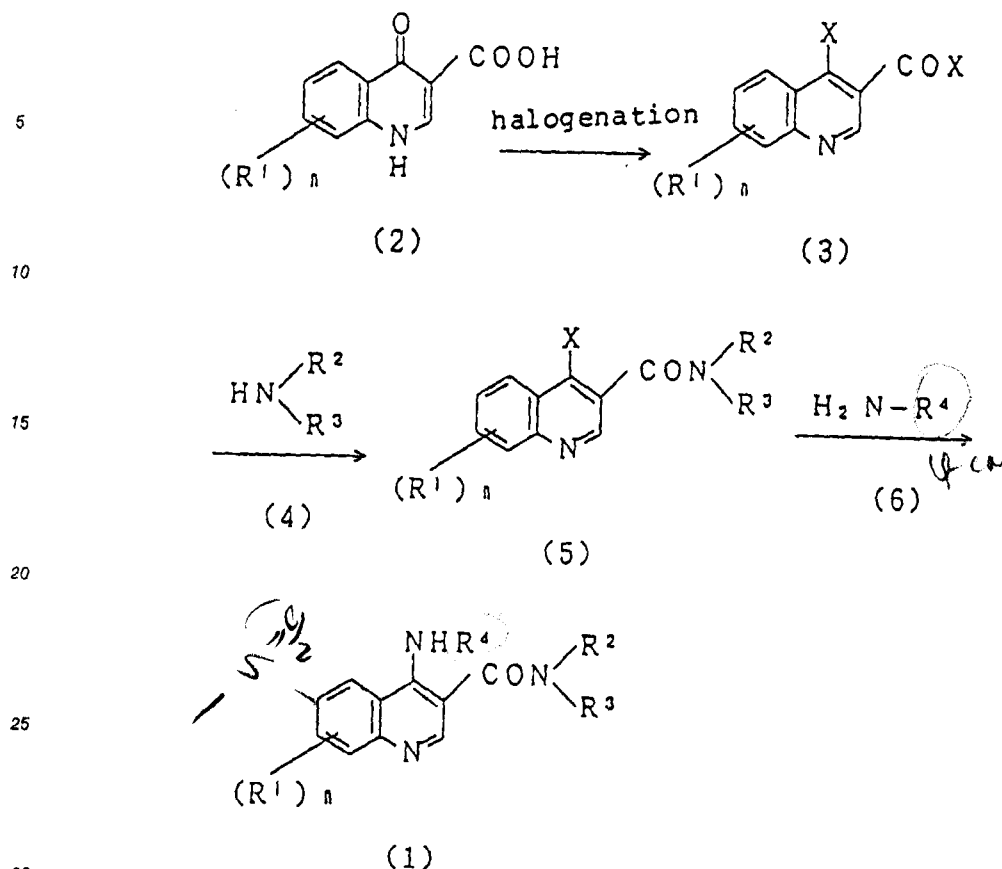
- Sonicated human platelet homogenates are prepared by the method of
- 5 Seiler, *et al.* (Seiler, S., Gillespie, E., Arnold, A.J., Brassard, C.L., Meanwell, N.A. and Fleming, J.S., "Imidazoquinoline Derivatives: Potent Inhibitors of Platelet Camp Phosphodiesterase which Elevate Camp Levels and Activate Protein Kinase in Platelets," *Thrombosis Research*, **62**: 31-42 (1991)). PDE 5
- 10 is abundant in human platelets, and accounts for approximately 90% of the cGMP hydrolytic activity in the homogenates. When necessary, PDE 5 can be resolved from other PDE activities in the homogenates by anion exchange chromatography on a fast protein liquid chromatography system (FPLC) using a Mono-Q anion exchange column (Pharmacia) eluted with a linear gradient of 10 mM - 450 mM NaCl.
- 15 — The phosphodiesterase activity is assayed using a commercially available phosphodiesterase [³H]cGMP scintillation proximity (SPA) assay kit (Amersham). The manufacturer's protocol is followed explicitly except that the reactions are carried out at RT and 3 mM nonradioactive cGMP is included in the suspension of SPA beads to prevent the synthesis of any
- 20 additional radioactive products.

All documents cited in the present specification are incorporated herein by reference in their entirety.

- The following Examples illustrate embodiments of the inventive compounds and starting materials, and are not intended to limit the scope of
- 25 the claims. For ease of reference, the following abbreviations are used in the Examples, below:

Abbreviations

- DMSO = dimethylsulfoxide
- HPLC = high pressure liquid chromatography
- 30 LRMS = low resolution mass spectrometry
- mp = melting point



[wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and n have the same meanings as defined above, and X is a halogen atom.]

35 The halogenation of the compound of the general formula (2) is carried out by reacting the compound (2) with a halogenation agent under the absence or presence of a suitable inert solvent. As the inert solvent, there may be used any of known inert solvents as far as it exerts no influence upon the reaction. Examples of the inert solvent include aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and the like, ethers such as dioxane, tetrahydrofuran, diethylether and the like, dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO) and the like. As the halogenation agent, there may be used, without any restrictions, any of known halogenation agents which can convert the hydroxy group in the carboxy group into halogen. Examples of the halogenation agent include thionylchloride, phosphorus oxychloride, phosphorus oxybromide, phosphorus pentachloride, phosphorus pentabromide and the like. The proportion of the halogenation agent to the compound (2) is not limited to a certain value but may vary over a wide range. However, when the reaction is carried out in the absence of a solvent, the halogenation agent is generally used in an excessive amount with respect to the amount of the compound (2). When the reaction is carried out in the presence of a solvent, the proportion of the halogenation agent to the compound (2) is generally at least about twice molar amount and preferably in a range from 2- to 10-time molar amount. No particular restrictions are imposed on the reaction temperature and time. However, the reaction is generally conducted at a temperature from about room temperature to about 100°C for about 30 minutes to about 6 hours.

50 The reaction between the compound of the general formula (3) and the compound of the general formula (4) is generally carried out according to a Schotten-Baumann reaction. For example, the reaction is carried out in a suitable inert solvent under the presence of a basic compound. As the basic compound, there may be used, without any restrictions, any of known basic compounds used in a Schotten-Baumann reaction. Examples of the basic compound include tertiary organic bases such as triethyl amine, trimethyl amine, pyridine, dimethylaniline, N-methylmorpholine, 1,5-diazabicyclo [4.3.0] nonene-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undecene-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane (DABCO) and the like, and inorganic basic compounds such as carbonates including potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicar-

bonate, sodium bicarbonate and the like. As the solvent, there may be used, without any restrictions, any of known inert solvents as far as it exerts no influence upon the reaction. Examples of the inert solvents include: halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform, dichloroethane and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; ethers such as diethylether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and the like; esters such as methyl acetate, ethyl acetate and the like; non-protic polar solvents such as N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, hexamethylphosphoric triamide and the like; pyridine; acetone; acetonitrile; water; and a mixed solvent containing at least two of the solvent examples above-mentioned. The proportion of the compound (4) to the compound (3) is not limited to a specific value, but may vary over a wide range. However, such a proportion is generally at least about an equimolar amount and preferably in a range from an equimolar amount to 5-time molar amount. The reaction above-mentioned is carried out, generally for 5 minutes to 12 hours, at a temperature generally from about -20 to about 100 °C and preferably from 0 to 80 °C.

The reaction between the compound (5) and the compound (6) is carried out under the absence or presence of a suitable inert solvent for about 1 to about 12 hours at a temperature from about room temperature to about 200 °C and preferably from 50 to 130 °C. Examples of the inert solvent include: ethers such as dioxane, tetrahydrofuran, ethylene glycol dimethylether, diethylether and the like; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and the like; lower alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like; polar solvents such as dimethylformamide, dimethylsulfoxide, hexamethylphosphoric triamide, acetone, acetonitrile, N-methylpyrrolidone and the like; and a mixed solvent containing at least two of the solvent examples above-mentioned. The reaction above-mentioned is carried out with the basic compound used as a deacidification agent. Examples of the basic compound include carbonates such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate and the like; and tertiary amines such as triethylamine, tripropylamine, pyridine, quinoline and the like. The compound (6) may also serve as a deacidification agent. The reaction above-mentioned may also be carried out with a reaction accelerator added as necessary. Examples of the reaction accelerator include iodide alkali metal compounds such as potassium iodide, sodium iodide and the like, and hexamethylphosphoric triamide. The proportion of the compound (6) to the compound (5) in the reaction above-mentioned is not specially limited to a certain value, but may vary over a wide range. However, such a proportion is generally at least about an equimolar amount and preferably in a range from an equimolar amount to a 3-time molar amount. When the compound (6) also serves as a deacidification agent, the compound (6) is generally used in an excessive amount with respect to the amount of the compound (5).

The compound (1) of the present invention can readily form salt together with a pharmaceutically acceptable acid of the general type. Examples of the acid include inorganic acids such as sulphuric acid, nitric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid and the like, and organic acids such as acetic acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, oxalic acid, maleic acid, citric acid, tartaric acid, succinic acid, benzoic acid and the like.

Out of examples of the compound (1) of the present invention, a compound containing an acidic group can form salt together with a pharmaceutically acceptable basic compound. Examples of the basic compound include metallic hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, calcium hydroxide and the like, alkali metal carbonates or bicarbonates such as sodium carbonate, sodium bicarbonate and the like, and alkali metal alcoholates such as sodium methylate, potassium ethylate and the like.

The target compound to be prepared by the method shown by the reaction formula above-mentioned can be separated from the reaction system by general separating means, and further refined. As such separating and refining means, there may be used any of distillation, recrystallization, column chromatography, ion-exchange chromatography, preparative thin-layer chromatography, solvent extraction methods and the like.

The effective components thus prepared are useful as an antiulcer agent, and may be used in the form of a general pharmaceutical composition. The pharmaceutical composition may be prepared with the use of diluents or excipients such as a filler, an extender filler, a binder, a humidifying agent, a disintegrator, a surfactant, a lubricant and the like which may be generally used. According to the curing purpose, the pharmaceutical composition may be made in any of forms such as tablet, pill, powder medicine, liquid medicine, suspension, emulsion, granule, capsule, suppository, injectable preparation (liquid medicine, suspension and the like) and the like. Of these forms, the form of injectable preparation is preferable.

When making the pharmaceutical composition in the form of tablet, there may be widely used any of a variety of carriers conventionally used in this field. Examples of the carrier include: an excipient such as lactose, white sugar, sodium chloride, glucose, urea, starch, potassium carbonate, kaoline, crystal cellulose, silica and the like; a binder such as water, ethanol, propanol, simple syrup, a glucose liquid, a starch liquid,

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	05116284
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411 - 6829
	Oficio	
	Folios	016

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/005494

Fecha de Presentación Internal. 19/05/2004

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: 57 a 293 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 20 a 53 como se radicó inicialmente
Folios: 392 a 395 modificado, 2009/03/18.
- 1.3. Prioridad: 21/05/2003, GB,0311688.6

2. Objeto de la invención

Título de la invención: DERIVADOS DE QUINOLINA COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA.

Problema Técnico Planteado: Encontrar nuevos compuestos de quinolina, composiciones y procedimientos de preparación, inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE4).

Solución: La invención proporciona un compuesto de fórmula (I), composiciones y el procedimiento de obtención de dichos compuestos.

IPC: C07D417/12, 215/54, A61K31/4706, A61P11/00.

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: 21/05/2003.

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*
D3	WO0220489	Quinoline inhibitors of cGMP phosphodiesterase	Marzo 14 de 2002
D1	EP0480052	Quinoline derivative, antiulcer drug containing the same, and production of said derivative.	Marzo 27 de 1991

D3 (folios 396-404) D1 (folios 375-379 y 405-406)

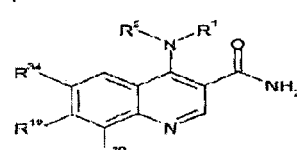
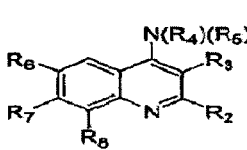
4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1, cita: Un compuesto de formula (I) ó su sal.

El documento mas cercano, D3 divulga: Compuestos de quinolina o sus sales representados por la formula (I) como inhibidores de cGMP PDE, en particular de cGMP PDE 5; igualmente composiciones farmacéuticas que contienen compuestos representados por la formula (I) que son usados en enfermedades como asma alérgica, asma crónica y rinitis alérgica.

Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica:

Características esenciales de la Solicitud	D3
	WO0220489 ; (folio 397 ,pg 2 , renglones 23-31, folio 398 ,pg 3 , renglones 1-21)
Reiv. 1  formula(I) R ¹ = 3-(metiloxi)fenil R ² = H. R ³⁴ = SO ₂ -R ³ ; R ³ = 3-[(dimetilamino)carbonil]fenil n = 2 R ¹⁹ = H R ²⁰ = metilo ó cuando R ¹ = 3-cianofenil R ² = H R ³⁴ = SO ₂ -R ³ ;	 (I) formula(I) R ⁵ = cicloalquilsustituido: 3-(metiloxi)fenil, folio 400, pg5, renglones 21-26 (si) R ⁴ = H (si) R ⁶ = (no) R ³ = (no) n (no) R ⁷ = H (si) R ⁸ = alquil (metilo) (si) R ⁵ = cicloalquilsustituido: 3-(ciano)fenil folio 400 pg5, renglones 21-26 (si) R ⁴ = H (si)

R ³ = metilo	R ⁶ =	(no)
n=2	R ³ =	(no)
R ¹⁹ =H	N	(no)
R ²⁰ =metilo	R ⁷ =H	(si)
	R ⁸ = alquil (metilo)	(si)

La solicitud se diferencia de D3, en que el R³⁴ es específicamente SO₂-R³ distinto del sustituyente, R6 de la anterioridad.

Efecto Técnico que logra la diferencia: Compuestos de formula (I), que son útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE4) y (PDE5) (folios 117, pg 61 y folio 121-122, pg 65-66 de la descripción).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es como obtener compuestos de formula (I), alternativos a los ya divulgados en D3, con actividad como inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE4) y (PDE5) (folio 57 de la descripción).

Para un experto en la materia es obvio incluir el sustituyente específico en R34, motivado para obtener el compuesto de formula (I) y sus sales, con actividad como inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE4) y (PDE5).

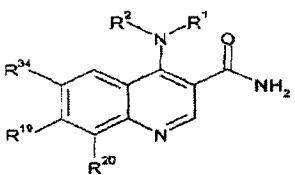
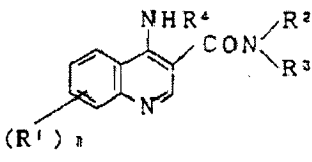
Adicionalmente, en la descripción (folio 122, pg 66) se allegan resultados de actividad pCI50 (PDE5) para los compuestos 312 y 399, (que corresponden a los reclamados) pero no se evidencia que lo compuestos reclamados, sean mas efectivos que los ya conocidos en D3.

Por lo anterior las reivindicaciones 1-3, no tienen nivel inventivo, así como la composición farmacéutica de la reivindicación 4.

La reivindicación 5, reclama: Un proceso para obtener los compuestos de las reivindicaciones 2 y 3 derivados de quinolina, representados por la fórmula (I).

D1 divulga: Un proceso para obtener derivados de quinolina, representados por la formula (I)

Análisis de las diferencias con respecto al estado de la técnica:

Características esenciales de la Solicitud	D1
	EP0480052 ; folio 402 , pg6 renglones 1-58, folio 403 pg 7, renglones 1-31 y reiv 18 (folio 378)
Reiv. 5, Proceso (i), para obtener compuestos derivados de quinolina, representados por la fórmula (I) :  formula (I) Cuando R1= 3-cianofenil, R2=H, R34= SO ₂ -R ³ , R3= metilo, R19=H, R20= metilo, n=2.	Reiv.18, Proceso para obtener Derivados de quinolina de formula :  formula (I)
Que consiste en: a)Tratar un compuesto de formula	Que consiste en: a)Tratar un compuesto de formula

<chem>R^34c1cc(R^19)c(R^26)c2nc(C(=O)N)c(X)c12</chem> (II) Con: b) 3-aminobenzonitrilo para obtener un compuesto de formula (I)	<chem>R^1c1ccc2c(c1)cnc(C(=O)N(R^2)R^3)c2X</chem> (5) X=halógeno y R1, R2 y R3 respectivamente son como se definieron para la reiv 1. Con un compuesto de formula (6) b) H2N-R4 (amina) (aminobenzonitrilo), donde R4 es como se definió en la reiv 1; para obtener un compuesto de formula (I)
---	---

El proceso reclamado se diferencia de D1, en que los compuestos obtenidos tienen una sustitución específica en R34.

Efecto Técnico que logra la diferencia: Un proceso basado en el mismo tipo de reacción. Pero esta diferencia no le confiere al proceso reclamado ventaja frente al divulgado en D1, para obtener compuestos derivados de quinolina.

Por lo cual el proceso de la reivindicación 5, no cuenta con altura inventiva.

5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	WO0220489	1-4	Nivel Inventivo
D1	EP0480052	5	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante restringe el capítulo reivindicatorio a cinco reivindicaciones, reclamando dos compuestos derivados de la formula (I), una composición que los contiene y el proceso para su obtención (folios 392-395). Para este capítulo se realiza un nuevo análisis de patentabilidad (numeral 4).

El solicitante afirma que el proceso de obtención es nuevo dado que los compuestos reclamados son novedosos (folio 391, 3º párrafo), igualmente afirma que tiene nivel inventivo porque no había sido revelado el mejor camino a seguir para su obtención (ruta sintética). A esta afirmación esta oficina, responde que el proceso de obtención puede ser nuevo, dado que conduce a compuestos novedosos pero que, tal como se demuestra en el numeral 4 (nivel inventivo para la reivindicación 5, que se refiere al proceso de obtención) este no tiene nivel inventivo.

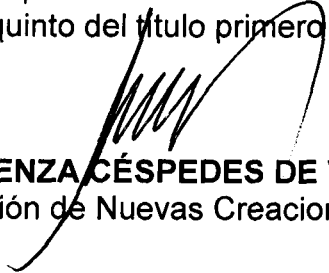
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a

411

411

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
12 JUN. 2009

21
283

CONCEPTO TÉCNICO No.1414	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---