

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-094727- -00004-0000

Fecha: 2010-05-04 15:03:55 Dep: 2020 DIR.NULVASOR
Tel: 11-PAULNILEYII Lve: 379 FASLNACIONALII
Act: 444 RLSPOLSTARLOUL Folio: 17

Re: Expediente No. 06-094.727

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE FORMAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES".

Solicitante: PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2006/000196

RESPUESTA AL OFICIO No. 1423, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 31

DE FECHA 05 DE FEBRERO DE 2010

(PRIMER 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 Modificado presentado el 17 de octubre de 2006.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- Se han eliminado las Reivindicaciones 18 y 19;
- Las Reivindicaciones 16 a 20 son las antiguas Reivindicaciones 20 a 24.

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 19 carece de concisión porque no indica específicamente las sustancias activas en combinación con los compuestos de Fórmula I, sino que las caracteriza por su actividad farmacológica. Además, el Examinador considera que esta reivindicación no está debidamente sustentada en el Capítulo Descriptivo.

b- Considero superada la anterior objeción, puesto que la Reivindicación 19 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 18 no es patentable porque reclama el uso de un compuesto de Fórmula I.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicación 18 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador considera que las patentes US20030229058 (D1) y US20040006102, afectan el nivel inventivo de la presente invención.

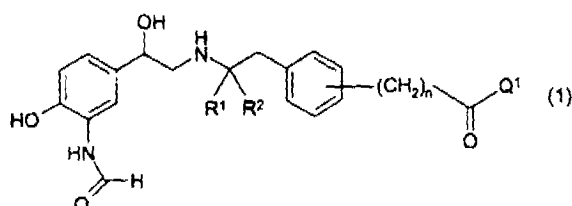
El Examinador señala que D1 y D2 enseñan compuestos agonistas de los adrenoreceptores β_2 , que contienen el mismo esqueleto estructural de la presente invención, donde la única diferencia se encuentra en el grupo conector, ya que D1 usa un grupo NH (Ejemplos 64, 55 y 13), D2 un grupo O-CH₂ (ejemplos 1, 13 y 22) y la presente invención un grupo CO (Ejemplos 33, 34 y 37).

El Examinador concluye que el problema técnico que resuelve la presente solicitud ya se había solucionado por D1 y D2. Adicionalmente, establece que las diferencias estructurales no conceden un efecto inesperado a los compuestos reivindicados, respecto al estado de la técnica.

Por tanto, el Examinador establece que una persona versada en la materia podría realizar las modificaciones en el grupo conector de los dos anillos, logrando de manera obvia obtener compuestos agonistas de los adrenoreceptores β_2 .

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención divulga compuestos agonistas de los receptores β_2 , útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias, de Fórmula 1:

392
392



Así entonces, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador cuando afirma que la única diferencia entre los compuestos de la presente invención es un puente C=O en lugar de un puente NH, puesto que, en términos generales, la presente solicitud divulga un sustituyente $-(CH_2)_n-C(=O)-Q^1$, que cuando Q^1 es un fenilo sustituido, se une al fenilo central mediante una fracción $-(CH_2)_n-C(=O)-NR^8$ -alquileo-, en lugar del grupo NH enseñado en D1. De la misma forma ocurre con D2, puesto que este documento reclama compuestos que tienen un grupo $-O-(CH_2)-(CHR^6)-$. Estas diferencias se ilustran de manera más clara en la siguiente tabla:

Documentos citados	Presente invención
Estructural General	
D1 D2	(1)
Ejemplos (citados por el Examinador)	
Ejemplo 64-D1	Ejemplo 33
Ejemplo 1-D2	Ejemplo 34

Las diferencias enseñadas en la tabla anterior ilustran que estructuralmente es significativamente distinto un simple puente $-NH-$ entre dos grupos fenilo a una fracción compuesta por $-(CH_2)_n-$

393
393

C(=O)-NR⁸-alquileo- que une dos grupos fenilo. Ahora bien, nada en D1 enseña, o incluso sugiere, el reemplazo de la unión NH por una fracción compuesta por un grupo amido. Ocurre de manera similar cuando se comparan los compuestos divulgados en D2 contra los de la presente solicitud, ya que una fracción -O-(CH₂)-(CHR⁶)-fenilo difiere profundamente de una fracción -(CH₂)_n-C(=O)-Q¹. En conclusión, nada en D1 y/o D2 divulga o sugiere el uso de un grupo conector entre los dos fenilos, estructural y electrónicamente más complejo que un grupo NH o un grupo O-CH₂, tal como lo cita el Examinador. Por el contrario, a partir de D1 y/o D2, una persona versada en la materia habría tenido que llevar a cabo varias modificaciones estructurales para obtener un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1.

iii) Ahora bien, los compuestos divulgados en la presente solicitud y las composiciones farmacéuticas que los contienen presentan propiedades sorprendentes que no son predecibles a partir de los documentos del arte previo citado.

Los agonistas de los adrenoreceptores β_2 son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias y usualmente son administrados por vía inhalatoria, para que de esta forma el fármaco alcance los receptores β_2 que se encuentran en el tracto respiratorio. Sin embargo, cuando un medicamento es administrado por la vía respiratoria, una porción de la dosis inhalada (puede llegar a representar un 90% del total de la dosis) es ingerida y alcanza la circulación sistémica a través de los intestinos y la vena porta. Los efectos adversos e indeseables ocurren cuando el agonista β_2 inhalado alcanza los receptores β_2 que se encuentran fuera de las vías respiratorias.

El uso de varios agonistas β_2 puede verse limitado debido a su baja selectividad o los efectos adversos debido a la exposición sistémica, como se menciona en el Capítulo Descriptivo (página 2, línea 28 a página 3, línea 2). Estos efectos adversos son producidos en su mayoría por el efecto que tiene el agonista en los receptores β_2 que se encuentran fuera de las vías respiratorias y corresponden generalmente a temblor muscular, taquicardia, palpitaciones y agitación. Por tanto es necesario el desarrollo de medicamentos agonistas β_2 que tengan menos efectos adversos luego de la exposición sistémica.

Se realizó un ensayo en microsomas de hígado humano (HLM, por sus siglas en ingles)¹ para ciertos compuestos ejemplificados en la presente solicitud y el Ejemplo 1 de D2, en principio la molécula más cercana. Este ensayo demuestra la proporción en la que un compuesto es

¹ En el Anexo 1, adjunto al presente memorial, se encuentra el protocolo bajo el cual se realizó el ensayo HLM.

metabolizado cuando sufre del efecto de primer paso en humanos. Por lo tanto, se puede esperar que un compuesto que presente en este ensayo un alto aclaramiento intrínseco, tenga una alta tasa de metabolismo y un aclaramiento hepático rápido. Un fármaco que exhiba estas propiedades producirá menos efectos adversos debido a que la fracción ingerida en el momento de la administración por vía respiratoria se elimina más rápidamente. La fracción ingerida se metabolizará en una proporción muy alta y así no llegará a otros órganos a través de la circulación sistémica.

En general, los compuestos de la presente invención mostraron como resultado al ensayo HLM un alto aclaramiento hepático, como se evidencia a continuación:

Ejemplo	Aclaramiento intrínseco (n=1)/μL/min/mg	Ejemplo	Aclaramiento intrínseco (n=1)/μL/min/mg
1	90	38	88
6	159	39	135
12	128	40	21
13	>300	42	227
14	>440	43	56
15	59	44	66
17	>320	46	11
18	152	47	140
19	174	49	>320
20	53	50	118
21	245	51	>320
22	87	53	>440
25	270	55	>320
26	141	57	>320
28	>320	Ejemplo 1 de D2.	9
29	118		

Como se ilustra en la tabla anterior, el ensayo HLM también se realizó con el compuesto del Ejemplo 1 de D2, en donde se evidencia un bajo aclaramiento hepático.

El alto aclaramiento hepático de los compuestos de la presente invención resulta sorprendente y evidentemente no derivable a partir del arte previo (D1 o D2) para una persona medianamente versada en la materia, ya que ninguno de los documentos citados enseña o sugiere la combinación de las características estructurales de los compuestos de la presente invención, y mucho menos, que dicha combinación dará como resultado agonistas β₂ potentes y con un alto aclaramiento hepático.

395
395

Vale la pena anotar que como lo establece el MAP, ante una objeción de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas en forma ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano.²

iv) Así las cosas, nada en el arte previo citado por el Examinador enseña, motiva o siquiera sugiere a la persona versada en la materia la síntesis de los compuestos de la presente invención con las características estructurales reivindicadas y sus propiedades biológicas.

Ahora bien, a pesar de que los compuestos del estado de la técnica tengan una actividad biológica similar, no es apropiado considerar los documentos D1 y D2 como arte previo válido para afectar el nivel inventivo, en tanto que se están evaluando estructuras moleculares diferentes y efectos técnicos (aclaramiento hepático) no relacionados. El hecho de que existan otros compuestos diferentes que presentan cierta actividad sobre los receptores β_2 no puede ser considerado como motivación suficiente para una persona medianamente versada en la materia para sintetizar los compuestos reclamados en la presente solicitud, con sus características estructurales específicas y aún así, tener alguna esperanza de éxito.

Por otra parte, el Examinador reconocerá que la actividad mejorada de los compuestos de esta solicitud es un claro indicativo del nivel inventivo involucrado en esta invención. Es más, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, de tal manera que propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo.³

En este punto me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el Manual Andino de Patentes (MAP) señala claramente que las invenciones en el campo de la química deben ser consideradas como inventivas cuando los compuestos reclamados tienen una estructura inesperada (no predecible por la persona medianamente versada en la materia) y proporcionan efectos mejorados o inesperados.⁴ Así, más allá del hecho de que las estructuras específicas de los compuestos reclamados no son predecibles, los compuestos reivindicados muestran un efecto biológico no derivable del arte previo, lo cual es una evidencia aceptable de nivel inventivo.

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 10.7.

³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 10.4.

⁴ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 10.8.1.

396
396

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 244 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos, 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

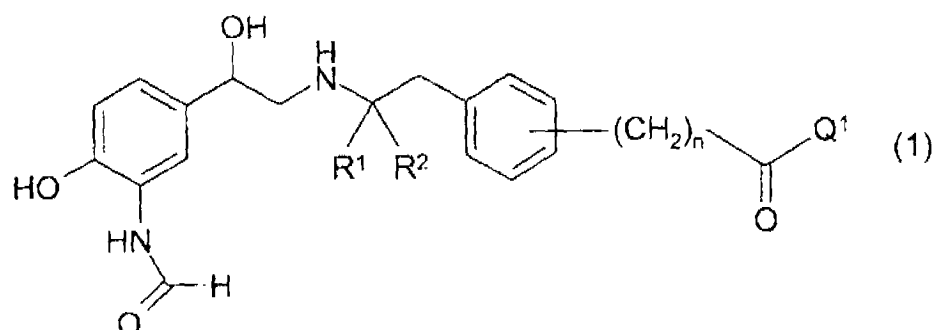
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- ANEXO 1.

397
307

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula general (1),

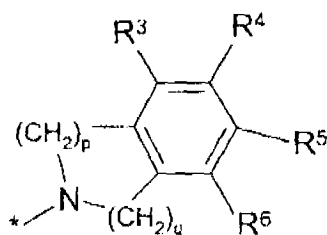


en la que el grupo $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ está en la posición meta o para,

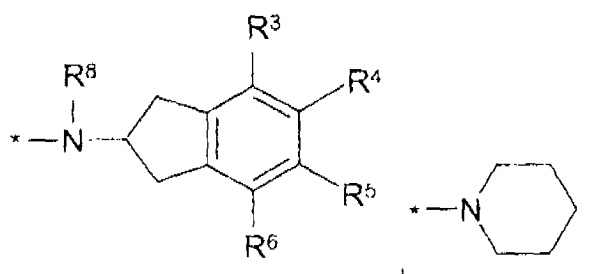
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1-C_4 ;

n es 0, 1 ó 2;

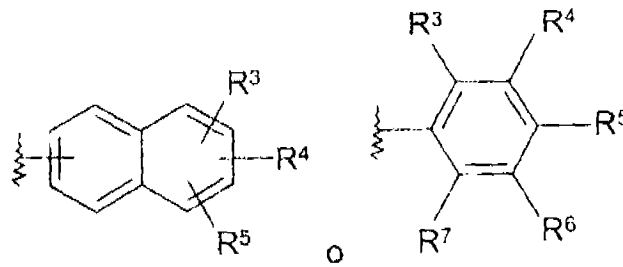
Q^1 es un grupo seleccionado entre,



en el que p es 1 ó 2 y q es 1 ó 2, estando dicho grupo opcionalmente enlazado mediante un átomo de carbono,



y un grupo $*-NR^8-Q^2-A$, en el que Q^2 es un alquileo C_1-C_4 , R^8 es H o alquilo C_1-C_4 y A es piridilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , estando dicho cicloalquilo opcionalmente enlazado con uno o más átomos de carbono, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopianilo o un grupo



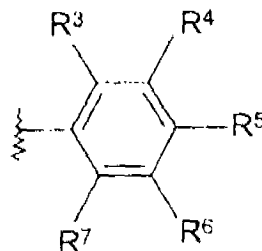
R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , halo, CO_2R^9 , CF_3 , CN, OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9 , halo y alquilo C_1-C_4 ;

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4 y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

o, si es apropiado, las sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que Q^1 es un grupo *-NH- Q^2 -A, en el que A es ciclohexilo o adamantilo.

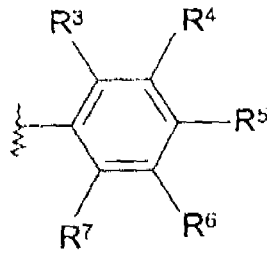
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que Q^1 es un grupo *-NH- Q^2 -A, en el que A es un grupo



en el que R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C_1-C_4 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , halo, CN, CO_2R^9 , CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ y fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre OR^9 , halo y alquilo C_1-C_4 con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^7 sean iguales a H;

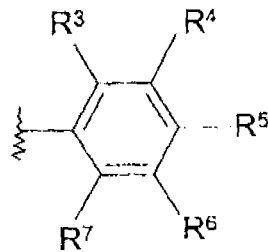
en el que R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C_1-C_4 .

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que Q^1 es un grupo $^*-NH-Q^2-A$, en el que A es un grupo



en el que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, OH, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 , OCH_2-CH_3 , SCH_3 , $N(CH_3)_2$, $N(C=O)CH_3$, $C(=O)NH_2$, $COOCH_3$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , CN, halo, CF_3 y fenilo opcionalmente sustituido con OH.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que A es un grupo



en el que uno de R^3 a R^7 es OH o fenilo sustituido con OH.

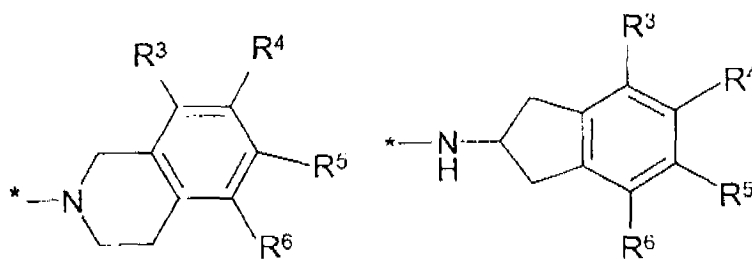
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que A es naftilo opcionalmente sustituido con OH.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en el que Q^2 es $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ o $-C(CH_3)_2-$.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en el que Q^2 es $-CH_2-$.

9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que Q^1 es

400
~~400~~



en el que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son H.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en el que R^1 es H o alquilo C_1 - C_4 y R^2 es alquilo C_1 - C_4 .

11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, en el que R^1 es H o CH_3 y R^2 es H o CH_3 .

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 a 11, en el que n es 0 o 1.

13. El estereoisómero (*R,R*) de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en el que el grupo $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ está en la posición meta.

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado entre el grupo compuesto por

N-Bencil-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil} fenil)acetamida;

N-(3,4-dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil} fenil)acetamida;

N-[2-(4-clorofenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil} benzamida;

N-[2-(2-clorofenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil} benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-(2-naftalen-1-ilet)benzamida;

401
\$201

3-{2-[(2*R*)-2-(3-Formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-metilfenil)etil]benzamida;
N-[2-(2,6-dimetilfenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}benzamida;
N-[2-(2,3-dimetilfenil)etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}benzamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-metoxifenil)etil]benzamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-fenetil-benzamida;
N-ciclohexilmetil-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}benzamida;
N-[5-((1*R*)-2-{1,1-dimetil-2-[3-(piperidin-1-carbonil)fenil]etilamino}-1-hidroxiethyl)-2-hidroxifenil]formamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(3-trifluorometilfenil)etil]benzamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-(3-fenilpropil)benzamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-indan-2-ilbenzamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-(2-piridin-2-ilet)benzamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-sulfamoilfenil)etil]benzamida;
N-(4-dimetilaminobencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil}fenil)acetamida;
N-[5-(2-{(1*R*)-2-[3-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carbonil)-fenil]-1,1-dimetil-etilamino}-1-hidroxiethyl)-2-hidroxifenil]formamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)benzamida;
3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-

402
402
X

N-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-

N-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etil]benzamida;

N-(4-acetilaminobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil} fenil)acetamida;

4-{[2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil} fenil)acetilamino]metil} benzamida;

N-adamantan-1-il-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil} benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-
N-(2-hidroxi-naftalen-1-ilmetil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-
N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-
N-(6-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)benzamida;

N-(3,6-dicloro-2-hidroxibencil)-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil} benzamida;

N-(3,4-dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]etil} fenil)acetamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-
N-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-
N-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)benzamida;

N-adamantan-1-il-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil} fenil)acetamida;

N-[5-(2-{2-[3-(10-aza-triciclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno-10-carbonil)fenil]-1,1-dimetiletilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil]-formamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]propil} fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)acetamida;

Éster metílico del ácido 4-{[2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil} fenil)-acetilamino]metil} benzoico;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil} fenil)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)acetamida;

403
403

N-(2-cloro-4-hidroxibencil)-*N*-etil-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}fenil)acetamida;

N-(2-cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-fenil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil}fenil)-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil}fenil)-*N*-(2-hidroxinaftalen-1-ilmetil)acetamida;

N-(5-cloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil}fenil)acetamida;

N-(3,5-dicloro-2-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil}fenil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil}fenil)-*N*-(6-hidroxinaftalen-2-ilmetil)acetamida;

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida;

N-(4-ciano-bencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-fenil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-metanosulfonil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-metilsulfanil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-fenil)-*N*-(4-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)acetamida;

N-[2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-etil]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}-benzamida;

2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)-acetamida;

3-{2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-propil}-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]-benzamida;

N-(2-cloro-4-hidroxibencil)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formilamino-4-

404
404
404

idroxifenil)-2-hidroxiethylamino]propil} fenil)acetamida;

N-[2-(5-cloro-2-hidroxiifenil)-etil]-3-{2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxiifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil} benzamida;

3-{2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxiifenil)-2-hidroxiethylamino]-propil}-N-[2-(4-hidroxiifenil)-2-metilpropil] benzamida;

2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxiifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil} fenil)-N-(tetrahydro-tiopiran-4-il)acetamida;

N-(5-cloro-2-hidroxiibencil)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxiifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil} fenil)acetamida; y

N-{5-[(1R)-2-((1R)-2-{3-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-oxopropil]fenil}-1-metilethylamino)-1-hidroxiethyl]-2-hidroxiifenil} formamida.

16. El compuesto según la Reivindicación 1 que es el N-(5-cloro-2-hidroxiibencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxiifenil)-2-hidroxiethylamino]propil} fenil)acetamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto según la Reivindicación 1 que es el 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxiifenil)-2-hidroxiethylamino]propil} fenil)-N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto según la Reivindicación 1 que es el 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxiifenil)-2-hidroxiethylamino]propil} fenil)-N-(6-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)acetamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto según la Reivindicación 1 que es el 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxiifenil)-2-hidroxiethylamino]propil} fenil)-N-(4'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil)acetamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto según la reivindicación 1 que es el N-[2-(4-clorofenil)etil]-3-{2-[(2R)-2-(3-formilamino-4-hidroxiifenil)-2-hidroxiethylamino]-2-metilpropil} benzamida o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

405
405

21. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20 o una sal o una forma derivada farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20 o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo. para usar como medicamento.

AnnexHuman Liver Microsome assay

Cytochrome P450 mono-oxygenase system is found in high concentrations in the liver and is bound to the endoplasmic reticulum of the hepatocyte. The enzyme system can be obtained in semi-purified state by the preparation of the hepatic microsomal fractions. The mono-oxygenase system contains two main enzymatic components, cytochrome P450 and NADPH-cytochrome P450 reductase. The mechanism of cytochrome P450 oxidation is to take atmospheric oxygen, split the molecule into atoms, incorporate one atom into the substrate molecule and reduce the other atom to water. In addition to oxygen, cytochrome P450 requires approximately two electrons per substrate molecule oxidised. These electrons are obtained from NADPH via NADPH-cytochrome P450 reductase. In the *in vitro* system an NADPH regenerating system is used to prevent NADPH from limiting the rate of metabolism of the substrate. The system chosen is based on the ability of isocitric dehydrogenase to convert NADP^+ to NADPH whilst reducing isocitric acid.

Substrate (compound) metabolism by cytochrome P450 obeys Michaelis-Menten kinetics and so incubations are carried out below K_m to ensure that compound metabolism is first order. Under these conditions, rather than having to determine V_{max} and K_m , it is possible to obtain the first order rate constant (k) for the metabolism, and from this, the *in vitro* half-life if desired.

Reaction components (without NADPH) are diluted in a pH buffered solution then the mixture warmed to 37°C . A sample is removed to provide a no-cofactor control and then NADPH added to initiate metabolism and a sample immediately taken. Serial samples are then taken over a period of approximately 1 hour and quenched in acetonitrile to prevent further metabolism. Significant metabolism in the no-cofactor control versus the initial time point sample signifies that the compound can be metabolised by non NADPH dependent processes and so the assay is not valid. Compound is then measured by LCMS and the levels plotted to give the natural log of compound concentration against time. The gradient of this line is equal to k and the intrinsic clearance calculated as follows:

Intrinsic Clearance ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ microsomal protein) = $(k(\text{min}^{-1}) * \text{Volume of incubation } (\mu\text{l})) / \text{amount of microsomal protein in incubation (mg)}$

407

407

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS OLARTE

ASUNTO	Radicación	06-94727
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	08977
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	<u>PCT/IB2005/000619</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>10/03/2005</u>

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

Descripción: Folios 160 a 323 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 397 a 405 modificado según repuesta del solicitante.

Respuesta del solicitante: Folios 390 a 406.

Prioridad: Folio 1 EP 04290767.5 del 23/03/2004 y GB 0425054.4 del 12/11/2004

2. Objeto de la invención

Título: DERIVADOS DE FORMAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES.

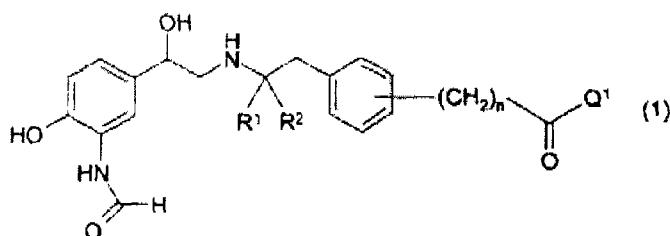
Objeto: El objeto de la solicitud consiste en compuestos derivados de formamida agonistas de adrenoreceptores β_2 de fórmula (1) y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado en la necesidad de proveer nuevos compuestos derivados de formamida que actúen como agonistas de adrenoreceptores β_2 y sean útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios como bronquitis y asma.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona de formamida de fórmula general (1) y sus composiciones farmacéuticas.

EXP 2006 094727

Reivindicaciones 1 a 20 y 22: Compuestos de fórmula general (1).



Reivindicación 21: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1).

Se catalogó la invención según la IPC en las categorías C07C 233/43 y A61K 31/135.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo a la gran cantidad de posibles significados del sustituyente Q^1 de la fórmula (1), es posible generar un gran número de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo.

Así, al verificar las modalidades preferidas y los ejemplos de realización, solamente se encuentra soportado para el sustituyente Q^1 lo siguiente:

SUSTITUYENTE	SUSTENTO EN LA DESCRIPCION
Q^1	NR^8 -fenilo sustituido, NR^8 -Naftilo sustituido, NR^8 - Q^2 -A, Adamantil

Es necesario que el solicitante limite los compuestos de fórmula (1) solicitados acorde con los compuestos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener la actividad mencionada en la descripción.

Es importante resaltar, que si bien el solicitante puede solicitar protección para una generalización de las modalidades preferidas y/o ejemplos, esta debe ser razonable y paralela con el objeto de la invención y con lo que esté sustentado en la descripción.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en su respuesta al concepto No 244 presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado y en cuanto al requerimiento de nivel inventivo argumenta lo siguiente:

1. "Los compuestos enseñados por los documentos D1 y D2 son significativamente distintos a los de la presente invención ya que los dos grupos fenilo los une un puente NH (D1) o CO (D2) mientras que en los compuestos de la presente solicitud el puente es un grupo $-(CH_2)_n-C(=O)-NR$ -alquileo".

2. "Nada en D1 enseña, o incluso sugiere, el reemplazo de la unión NH por una fracción compuesta por un grupo amido. Ocurre de manera similar cuando se comparan los compuestos de la solicitud con los divulgados en D2 ya que la fracción $-O-(CH_2)-(CHR^6)$ -fenilo difiere del grupo $(CH_2)_n-C(=O)-Q^1$ "
3. "Se realizó un ensayo en microsomas hepáticos (HLM) para ciertos compuestos ejemplificados en la presente solicitud y el ejemplo 1 de D2, en principio la molécula más cercana. Los resultados mostraron que los compuestos de la invención presentan un alto aclaramiento hepático, por lo tanto producirán menos efectos secundarios asociados a la fracción de fármaco ingerida luego de una administración por vía respiratoria".
4. "El hecho de que las estructuras específicas de los compuestos reclamados no son predecibles y su actividad mejorada es un claro indicativo del nivel inventivo involucrado en esta invención"

Este despacho acepta los argumentos presentados por el solicitante que demuestran el cumplimiento de la altura inventiva y con ello de los requisitos de patentabilidad de los compuestos proporcionados por la presente invención.

5. Conclusión

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 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
_____ ; 6 JUL. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 2138

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202077