

CAVEL

ABOGAC

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SI
CARRERA 4 No
BOGOTA 8, COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127740- -00003-0000

Fecha: 2008-05-28 16:51:53 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONAL
Act. 538 PETICION Folios: 3

11
50
60
60

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

Trámite : 011 Evento : 378 Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 06127740
Asunto : Solicitud de patente para NUEVOS DERIVADOS DE
PIRIDAZIN-3 (2H) -ONA
Solicitante : ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.
Publicada en : La Gaceta No. 582 del 30 de noviembre de 2007

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado de la sociedad SYNTHES GMBH, atentamente solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con las reglas del Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de la tasa legal fijada para el efecto según lo dispuesto en la Resolución No. 44372 del 26 de diciembre de 2007.

2. Por lo anterior, comedidamente solicito se prosiga con el trámite de este asunto.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-11194-841-011-8
SCT\SCT\ID-126806\WPC11194
No. M-2008-126806\SCT

373

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127740- -00003-0000

Fecha: 2008-05-28 16:51:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35,766
FECHA : MAYO 6 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	773183	06/05/2008	40,376,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

Colo 11194-841-011-3

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127740- -00003-0000

Fecha: 2008-05-28 16:51:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000170007-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 23,334
FECHA : MARZO 17 DE 2000

**** CONSIGNACION ****

DEBITANTE	TIPO PAGO	CANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vº. PAGO
CAVELI R ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			23101	17/03/2000	46,712,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. ENTREGADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50 05-01-01 SOLICITUDES	
	93 TASA ANUAL MANTENIMIENTO MODELO D	155,000.00
	TOTAL :	155,000.00

MONTO: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

Colo 11194-841-011-8

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-127740

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **582** DE

FECHA **30 DE NOVIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **27 DE FEBRERO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 85862909 00000000

Folios: 454

Fecha (JMP): 2003-06-27 17:25:37

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAL

Dependencia: 2800 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 26-07-05

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☒ Capítulo II. ver folio 466

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

sociedad constituida y existente bajo las leyes de España

Dirección: Ronda del General Mitre 151,
E-08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona, España

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@camyo.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Vittorio DAL PIAZ
Via Poggio Ugolino 7/A,
I-50015 Impruneta,
Italia

3. María Antonia BUIL ALBERO
C/Paris 50, 1ª 4a,
E-08029 Barcelona,
España

5. Jordi GRACIA FERRER
Plaza de las Navas, 5, 4ª 2a,
E-08004 Barcelona,
España

7. Claudia VERGELLI
Via Boccaccio 11,
I-50012 Grassano,
Italia

2. Nuria AGUILAR IZQUIERDO
C/Espronceda 31-37, Esc. 2ª 3a,
E-08005 Barcelona,
España

4. Marta CARRASCAL RIERA
Pº Sant Gervasi 1, 3ª 2a,
E-08022 Barcelona,
España

6. Maria Paola GIOVANNONI
Via Ponte di Formicola 91,
I-50018 Scandicci,
Italia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/014722

Fecha: 22 de diciembre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/058729 A1

Fecha: 15 de julio de 2004

6

Título (54)

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 237/24

AGI K 31/50 L

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>ES</u>	<u>26 de diciembre de 2002</u>	<u>P200203003</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>05 - 48.077</u>	Fecha: <u>21 de junio de 2005</u>
----------	--	--

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☐	Otros

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona terapéuticamente útiles, a procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y, por tanto, son de utilidad en el tratamiento, prevención o supresión de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de PDE4.

10

Las fosfodiesterasas (PDEs) comprenden una superfamilia de enzimas responsables de la hidrólisis e inactivación de los segundos mensajeros, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Hasta la fecha se han identificado once familias diferentes de PDE (PDE1 a PDE11), que se diferencian en la preferencia por el sustrato, la actividad catalítica, la sensibilidad a activadores e inhibidores endógenos y en los genes que las codifican.

La familia de isoenzimas PDE4 presentan una alta afinidad por el AMP cíclico pero tiene una débil afinidad por el GMP cíclico. Se ha asociado un aumento en los niveles de AMP cíclico causado por la inhibición de PDE4 con la supresión de la activación celular en una amplia gama de células inflamatorias e inmunes, incluyendo linfocitos, macrófagos, basófilos, neutrófilos y eosinófilos. Por otro lado, la inhibición de PDE4 reduce la liberación de la citoquina Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α). La biología de la PDE4 se describe en varias revisiones recientes, por ejemplo, M. D. Houslay, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2001, 69, 249-315; J. E. Souness et al. *Immunopharmacol.* 2000 47, 127-162; o M. Conti and S. L. Jin, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1-38.

30

A la vista de estos efectos fisiológicos, se han descrito recientemente inhibidores de PDE4 de diversas estructuras químicas para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias crónicas y agudas y para otros estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio mediante la inhibición de PDE4. Véanse, por ejemplo, los documentos, US

35

- 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072 o H. J. Dyke and J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999, 8, 1301-1325.

- 10 Están en desarrollo activo unos pocos compuestos que tienen la capacidad de inhibir de forma selectiva la fosfodiesterasa 4. Ejemplos de estos compuestos son cipamfilina (patente europea número 0 389 282 B1), arofillina (patente europea número 0 435 811 B1), cilomilast, roflumilast (patente europea número 0 706 513 B1), mesopram (patente europea número 0 859 766 B1) y pumafentrina (solicitud de patente PCT número 96/21208 A1).

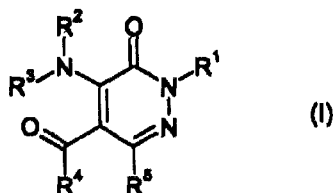
- 15 Los autores de la presente invención han descubierto ahora que una nueva serie de derivados de pirdazin-3(2H)-ona son inhibidores potentes y selectivos de PDE4 y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estos estados patológicos, enfermedades y trastornos, en particular, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o síndrome del intestino irritable

- 20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar también combinados con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, se pueden usar combinados con esteroides o agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores de los receptores de linfocitos T. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los otros fármacos, previniendo así la aparición de los efectos secundarios indeseados asociados con esteroides y con inmunosupresores.

- 30 Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriormente), los compuestos de la invención se pueden usar también para bloquear los efectos ulcerogénicos inducidos por una diversidad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos), el estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados. Estos se pueden usar solos o combinados con antiácidos y/o fármacos antiseoretos en

el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como las úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con H. Pylori, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

- 5 Los compuestos se pueden usar también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce lesión a las células o tejidos por medio de estados como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos beneficiosos son la protección del tejido cardíaco después de una oclusión de la arteria coronaria o la prolongación de la viabilidad celular y tisular cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas a almacenar órganos para trasplante o fluidos como la sangre o espermatozoides. También son beneficiosos en la reparación de tejidos y en la curación de heridas.
- 10
- 15 Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I):



en la que

20

R¹ y R² representan independientemente cada uno:

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo seleccionado de ácido, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, carbamilo, monoalquilcarbamilo o dialquilcarbamilo;
- 25 • un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, aclamino, carbamilo, mono- o di-alquilcarbamilo;
- 30 • un grupo arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de

736

-4-

5 átomos de halógeno y grupos hidroxil, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxil, alcoxiacilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, aclamino, carbamilo, mono- o di-alquilcarbamilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- un grupo heterocíclico saturado o insaturado que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxil, hidroxialquilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilenodioxil, alcoxiacilo, ariloxi, acilo, aciloxi, alquiltio, oxo, amino, nitro, ciano, mono- o di-alquilamino, aclamino, carbamilo, mono- o di-alquilcarbamilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- un grupo de fórmula

15 $-(CH_2)_n-R^d$

en la que n es un número entero que varía de 0 a 4 y R^d representa:

- un grupo cicloalquilo o cicloalqueno;
- un grupo arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxil, alcoxi, alquilenodioxil, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo, mono- o di-alquilcarbamilo, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- o un anillo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxil, alcoxi, alquilenodioxil, amino, mono- o di-alquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo;

R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de:

- 35 • átomos de halógeno;

237

-5-

- 5
 - grupos alquilo y alquileo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y grupos fenilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo, mono- o di-alquilcarbamilo
- 10
 - grupos fenilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, cicloalcoxi, nitro, ariloxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, acilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo, mono- o di-alquilcarbamilo, ureido, N'-alquileido, N',N'-dialquileido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;
- 15

R⁵ representa un grupo -COOR⁷ o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

 - átomos de halógeno;
- 20
 - grupos alquilo y alquileo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos fenilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo o mono- o di-alquilcarbamilo;
- 25

y

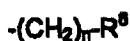
 - grupos fenilo, hidroxil, alquilenodioxil, alcoxi, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfamilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo, mono- o di-alquilcarbamilo, ureido, N'-alquileido, N',N'-dialquileido, alquilsulfamido, aminosulfonilo, mono- o di-
- 30

alquilaminosulfonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

en la que R⁷ representa un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxil, alcoxi, ariloxi, alquiltio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamilo y

-6-

mono- o di-alquilcarbamolilo o un grupo de fórmula



5 en la que n y R^6 son como se definen anteriormente; y

R^4 representa:

- 10 • un átomo de hidrógeno;
- un grupo hidroxil, alcoxi, amino, mono- o di-alquilamino;
- un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxil, alcoxi, ariloxi, alquilitio, oxo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, carbamolilo y mono- o di-alquilcarbamolilo;
- 15 • o un grupo de fórmula



20 en la que n y R^6 son como se definen anteriormente.

así como los N-óxidos obtenibles de los radicales heteroarilo presentes en la estructura cuando dichos radicales comprenden átomos de nitrógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables,

25

con la condición de que cuando R^5 no es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido ni un grupo $COOR^7$, entonces R^3 es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

30

Ciertos derivados de piridazin-3(2H)-ona de estructura similar, que no están dentro del alcance de la presente invención se han descrito en *J. Pharm. Sci.* 1991, 80, 341-348 y *J. Med. Chem.* 1999, 42, 1894-1900.

35

Otros objetos de la presente invención son proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que compren-

tuidos preferidos son no sustituidos o sustituidos con 1, 2 ó 3 átomos de flúor.

- 5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquileo incluye restos alquilo divalentes que tienen de forma típica de 1 a 6, por ejemplo, de 1 a 4, átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquileo C_1 - C_4 incluyen metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

- 10 Un grupo alquileo opcionalmente sustituido está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

- 15 Cuando está presente un radical alquileo como sustituyente sobre otro radical, se deberá considerar como un único sustituyente y no como un radical formado por dos sustituyentes.

- 20 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxi (o alquiloxi) incluye radicales que contienen grupos oxi lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son "alcoxi inferior" que tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

- 25 Un grupo alcoxi está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o distintos. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxil y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente los sustituyentes de los grupos alcoxi no se encuentran a su vez sustituidos.

- 30 Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

- 35 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilitio incluye

Los compuestos de fórmulas (Iva), (IVb), (VI), (X), (XII), (VIII), (XX) y (XXII) son conocidos o pueden ser obtenidos por analogía con métodos conocidos.

5

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Procedimiento de ensayo de PDE4

Los compuestos que se van a ensayar se resuspendieron en DMSO en una concentración madre de 1 mM. Los compuestos se ensayaron en diferentes concentraciones que variaban de 10 μ M a 10 pM para calcular una CI_{50} . Estas diluciones se realizaron en placas de 96 pocillos. En algunos casos, las placas que contenían compuestos diluidos se congelaron antes de su ensayo. En estos casos, las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos.

Se vertieron 10 microlitros de compuestos diluidos en placas de ensayo de "baja unión". Se añadieron a cada pocillo 80 microlitros de una mezcla de reacción que contenía Tris 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM y [3H]-cAMP 15 nM. La reacción se inició añadiendo 10 microlitros de una solución que contenía PDE4 a cada pocillo. La placa se incubó entonces bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, se detuvo la reacción con 50 microlitros de microesferas de PDE SPA y se dejó que la reacción se incubara durante otros 20 minutos a temperatura ambiente antes de medir la radiactividad usando instrumentación convencional.

La mezcla de reacción se preparó añadiendo 90 ml de H_2O a 10 ml de tampón de ensayo 10X (500 mM Tris pH 7,5, $MgCl_2$ 83 mM, EGTA 17 mM) y 40 microlitros de [3H]-cAMP 1 μ Ci/ μ L. La solución de microesferas de SPA se preparó añadiendo 500 mg a 28 ml de H_2O para una concentración final de 20 mg/ml de microesferas y 18 mM de sulfato de cinc.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

35

Ejemplo	Cl ₅₀ PDE4 (nM)
1	2,3
4	6,8
31	4,5
32	0,59
33	0,11
36	6,4
41	16
51	29
52	5,2
63	24
67	10
69	2
82	0,3
84	2,6
91	9,4
92	11
93	8,3
96	5,1

De la Tabla 1 puede apreciarse que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4). Los derivados de piridazn-3(2*H*)-ona preferidos poseen un valor de Cl₅₀ para la inhibición de PDE4 (determinado como se define anteriormente) inferior a 100 nM, con preferencia inferior a 50 nM y, lo más preferible, inferior a 30 nM. Los compuestos son también capaces de bloquear la producción de algunas citoquinas proinflamatorias tales como, por ejemplo, TNF α .

Así pues, los compuestos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias e inmunológicas, así como en otras enfermedades o estados en los que pueda ser beneficioso el bloqueo de citoquinas proinflamatorias o la inhibición selectiva de PDE4. Estos estados de enfermedad incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, artritis

reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, trastornos en la formación de hueso, glomerulonefritis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, oftalmopatía de Graves, miastenia grave, diabetes insípida, rechazo de injertos, trastornos gastrointestinales como la enfermedad del Intestino Irritable, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y enfermedades de la piel como dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatomiositis aguda y psoriasis. También se pueden usar para mejorar la función cardiovascular, así como en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC como la demencia, enfermedad de Alzheimer, depresión y como agente nootrópicos.

Los compuestos de la presente invención también son beneficiosos cuando se administran combinados con otros fármacos como esteroides y agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, rapamicina o bloqueadores del receptor de los linfocitos T. En este caso, la administración de los compuestos permite una reducción de la dosificación de los otros fármacos, previniendo así la aparición de los efectos secundarios indeseados asociados con esteroides e inmunosupresores.

Al igual que otros inhibidores de PDE4 (véanse las referencias anteriormente), los compuestos de la invención se pueden usar también para bloquear, después del tratamiento preventivo y/o curativo, los efectos erosivos y ulcerogénicos inducidos por una diversidad de agentes etiológicos, tales como fármacos antiinflamatorios (agentes esteroideos o no esteroideos), el estrés, amoníaco, etanol y ácidos concentrados.

Se pueden usar solos o combinados con antiácidos y/o fármacos antisecretores en el tratamiento preventivo y/o curativo de patologías gastrointestinales como úlceras inducidas por fármacos, úlceras pépticas, úlceras relacionadas con H. Pylori, esofagitis y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Los compuestos se pueden usar también en el tratamiento de situaciones patológicas en las que se produce lesión a las células o tejidos por medio de estados como anoxia o la producción de un exceso de radicales libres. Ejemplos de tales efectos beneficiosos son la protección del tejido cardíaco

después de una oclusión de la arteria coronaria o la prolongación de la viabilidad celular y tisular cuando se añaden los compuestos de la invención para conservar soluciones destinadas a almacenar órganos para trasplante o fluidos como la sangre o espermatozoides. También son beneficiosos en la reparación de tejidos y en la curación de heridas.

Por consiguiente, los derivados de piridazin-3(2H)-ona de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y/o dicha sal de los mismos, se pueden usar en un método de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un paciente que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de un derivado de piridazin-3(2H)-ona de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los resultados de la tabla 1 muestran que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio mediante la inhibición de PDE4, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis o enfermedad del intestino irritable.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, en combinación con esteroides, agentes inmunosupresores, bloqueadores de los receptores de los linfocitos T y fármacos antiinflamatorios para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

Por consiguiente, otra realización de la invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de alivio mediante la inhibición de PDE4, así como un método para tratar un sujeto que padece un estado patológico o enfermedad susceptible de alivio mediante la inhibición de PDE4, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

389

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	06-127740
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	14143
	Folios	018

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP2005/006712		
Fecha de Presentación Internal.	21-06-2005		

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 179-335	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 336-351	como se radicó inicialmente
Prioridad:	Folio 1	ES, P200401512, 21-06-2004

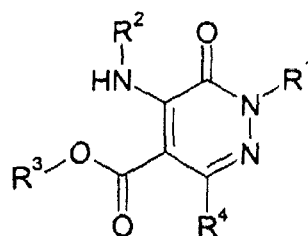
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDAZIN-3(2H)-ONA (folio 1).

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos derivados de piridazin-3(2H)-ona como inhibidores de PDE4, que sean útiles en el tratamiento de condiciones o enfermedades como asma, epoc, artritis reumatoide, dermatitis atópica, entre otras (folio 180; pág. 2).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicaciones 1-12: un compuesto de formula (I) y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.



(I)

Reivindicación 13: una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula I en mezcla con un diluyente o ó vehículo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones 14-15: uso de un compuesto y un medicamento

Reivindicaciones 16-17: relacionadas con métodos de tratamiento

Reivindicación 18: un producto de combinación que comprende i) un compuesto de formula I y ii) otro compuesto seleccionado de a) esteroides, agentes inmunosupresores c)bloqueantes de receptor de células T, d) fármacos antiinflamatorios e) agonistas β2-adrenergicos y f) agonistas de receptores muscarínicos M3.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D237/24, A61K31/50, A61P11/06

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-12 un compuesto de fórmula (I) con radicales R¹ a R⁴ o sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables. Pero, existe falta de concisión y sustento por las siguientes razones:
- Existen términos generales e imprecisos como "alquilo, alquilo inferior, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo monocíclico o policíclico, heterociclilo, heteroarilo, arilo, y combinación de estos términos generales con otros grupos químicos, p.ej. ariloxi, acilamino, mono o dialquilamino, arilalquilo, alcoxicarbonilo, entre otros"; lo que no permite dar concisión y alcance definido a la materia reclamada, siendo entonces necesario que tales términos sean definidos de forma específica y acorde con los compuestos que evidencian tener la actividad señalada.
- No existe sustento para la amplia materia solicitada, dado que los compuestos ejemplificados y que evidencian actividad como inhibidores de PDE4 (folio 224-225; pág. 46-47) sólo sustentan los siguientes radicales:

R¹: etilo

R²: piridilo ó isoquinolinilo

R³: G-L1-(CRR')_n-, donde n:0 ó 1, R:H y R': metilo,
L1: enlace,-O(CO)-, -O(CO)O- ó -(CO)O-
G: alquiloC₁₋₄, ciclohexilo ó fenilmetilo,
opcionalmente sustituidos por halógeno

R⁴: fenilo (opcionalmente sustituido con metilo) ó tienilo

- Se solicita en la reivindicación 18, un producto de combinación para uso simultáneo, separado o secuencial, que comprende i) un compuesto de fórmula I y ii) otro compuesto seleccionado de a) esteroides, agentes inmunosupresores c) bloqueantes de receptor de células T, d) fármacos antiinflamatorios e) agonistas β 2-adrenergicos y f) agonistas de receptores muscarínicos M3.
- Existe falta de claridad y concisión al emplear términos generales (grupos farmacológicos) como "esteroides, agentes inmunosupresores, bloqueantes del receptor de células T, fármacos antiinflamatorios, agonistas β 2-adrenergicos y agonistas de receptores muscarínicos M3", lo que no permite reconocer la materia a proteger y el alcance de la misma.
- La expresión "producto de combinación...para uso simultáneo, separado o secuencial" no permite dar claridad a la materia solicitada puesto que puede ser una composición que contenga los dos agentes activos ó composiciones separadas con cada uno de los agentes activos (opción que no tiene unidad de invención porque se trata de composiciones diferentes con activos diferentes).
- Asimismo, existe falta de soporte para tal materia reclamada puesto que en la descripción no se encuentran ejemplificadas composiciones concretas que contengan un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto específico de los grupos farmacológicos señalados, con las que se logre obtener un efecto inesperado; por lo que es recomendable que tal reivindicación sea eliminada,

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

De acuerdo con los artículos anteriores, las reivindicaciones 14-15 relacionadas con el uso de un compuesto y un medicamento, no se consideran objeto de protección porque el uso no es un producto o un procedimiento tecnológico; por lo que es necesario eliminarlas del alcance de la invención.

5. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d)

De acuerdo con el artículo anterior, las reivindicaciones 16-17, relacionadas con un método de tratamiento, están exceptuadas de patentabilidad; por lo que es necesario eliminarlas del alcance de la solicitud.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 21-06-2004, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados.

N°	Documento	Título	Fecha
D1	CO05-62909	Nuevos derivados de piridazin-3(2H)-ona	26-12-2002 Fecha de prioridad

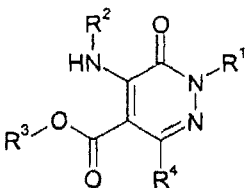
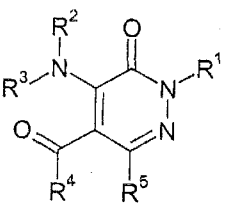
D1 en folios 376-388.

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

- Se solicita en las reivindicaciones 1-12 un compuesto de formula (I) y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables, y en la 13 una composición farmacéutica que lo contiene.

Al comparar elemento por elemento la materia solicitada con el estado de la técnica se encuentra:

SOLICITUD	D1
Un compuesto de formula (I)  (I) Con radicales R¹ a R⁴ de acuerdo al capítulo reivindicatorio	Un compuesto de formula (I)  (I) R¹: H ó alquilo opc. sustituido por uno ó mas de halógeno, ... ó dialquilcarbamoilo (<i>sustituyentes iguales a los de R1 en la solicitud</i>) R²: H R³: heteroarilo monocíclico o policíclico, sustituido por uno ó mas de halógeno, ... ó trifluorometoxi (<i>sustituyentes iguales a los de R2 en la solicitud</i>) R⁴: alcoxi, el cual puede estar sustituido por halógeno, OH ó alcoxi (folio 384; pág. 9) R⁵: arilo o heteroarilo monocíclicos o policíclicos, sustituidos por uno ó mas de halógeno, ... ó trifluorometoxi (<i>sustituyentes iguales a los de R4 en la solicitud</i>) (folios 380-384; pág. 3-6 y 9)

Que el compuesto de formula general I reclamado se encuentra dentro del alcance del compuesto de formula I divulgado por D1, tal como se indica arriba en el cuadro comparativo; por lo que la materia solicitada (compuesto de formula I y composiciones farmacéuticas que lo contienen) no cumple el requisito de novedad.

- Se solicita en la reivindicación 18, un producto de combinación que comprende i) un compuesto de formula I y ii) otro compuesto seleccionado de a) esteroides, agentes inmunosupresores c) bloqueantes de receptor de células T, d) fármacos antiinflamatorios e) agonistas β2-adrenergicos y f) agonistas de receptores muscarínicos M3.

Pero, dado que D1 ya divulga la combinación de un compuesto de formula (I) con otros fármacos conocidos, por ejemplo, con esteroides, agentes inmunosupresores, bloqueadores de receptores de células T, antiácidos y/o fármacos antisecretorios (folio 379 y 387; pág. 2 y 55); tal materia reclamada no cumple el requisito de novedad.

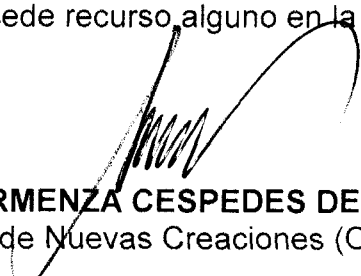
8. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CO05-62909	1-13 y 18	Novedad

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
23 OCT. 2019

CONCEPTO TECNICO No. 3298	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--