

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-046163- -00005-0000

Fecha: 2010-12-22 14:16:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado:

✓ **DILIA MARIA RODRIGUEZ**

ASUNTO:	Radicación No.	07 046 163
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	3473

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 comunica:

Documentos estudiados:

Descripción: Folios 17 a 45 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 46 a 49 como se radicó inicialmente.

Prioridad: MI2004 A001963 (15.10.2004) IT

Objeto de la Invención

Título de la invención: "ANTAGONISTAS DE BRADICININA NO PEPTÍDICA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS"

Problema Técnico Planteado: "necesidad de compuestos que contienen un grupo amonio cuaternario, que tiene actividad como antagonistas específicos del receptor B2 de bradicinina (BK)"

Solución: "Proveer los compuestos de la formula I"

IPC: A61K 031/047, A61P 029/000, C07D 215/026

Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

Se observa que las reivindicaciones 6 a 10 reclaman un uso del compuesto que se reclama, lo cual no es patentable. Se sugiere la eliminación de dichas reivindicaciones.

Análisis de la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Claridad, Concisión y Soporte en la Descripción:

La reivindicación 1, presenta compuestos de fórmula I, en donde dicha estructura posee un grupo W que está ubicado sobre una línea que representa un enlace entre carbonos. La estructura presentada no es clara, se sugiere que se modifique a una forma mejor definida.

Por otro lado, en la reivindicación 1 hay un gran número de posibilidades para los compuestos derivados de la fórmula I, por que los radicales X y Y tienen un alcance amplio y además esta reivindicación reclaman sales, enantiómeros y mezclas enantioméricas entre ellos. De lo anterior se concluye que la reivindicación 1 no es clara, concisa ni tiene Soporte en la Descripción, pues hay muchas opciones reclamadas que no tienen debido sustento en la descripción.

Se sugiere restringir el alcance de la reivindicación 1 a aquellas formas que encuentran debido Soporte en la Descripción.

La reivindicación 2, reclama un número elevado de sales del compuesto, lo cual no es conciso ni tiene entero Soporte en la Descripción. Se concluye que esta reivindicación carece de Concisión y Soporte en la Descripción.

Se sugiere restringir el alcance de esta reivindicación.

Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de prioridad 15.10.2004 de la solicitud de patente y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO03103671	<i>Basic non-peptide bradykinin antagonist and pharmaceutical compositions therefrom</i>	18.12.2003

Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 reclama los compuestos de fórmula I. (folio 46)

D1 enseña compuestos antagonistas de bradicinina, con actividad específica sobre el receptor de bradicinina B2 (portada, f. 185).

La solicitud se diferencia de D1 en la sustitución específica sobre el grupo $-S(=O)_2$.

El Efecto Técnico Logrado es una actividad biológica aumentada en comparación con el documento de la técnica.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de antagonistas del receptor de bradicinina (BK) B2.

La persona versada al enfrentarse al problema planteado no habría sido motivada por D1 para modificar los sustituyentes sobre el grupo $-S(=O)_2-$ y lograr un efecto biológico aumentado.

Se concluye entonces que la materia descrita en la presente solicitud puede ser inventiva.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
 Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 123 DIC. 2000

CONCEPTO TÉCNICO NUMERO: 4555	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202092
----------------------------------	--------------------------------------

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 December 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/103671 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/47**,
C07D 215/26, 401/12, A61P 29/00

Pomezia (IT). **ROSSI, Cristina** [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT). **TERRACCIANO, Rosa** [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT).

(21) International Application Number: PCT/EP03/05893

(74) Agents: **MINOJA, Fabrizio** et al.; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).

(22) International Filing Date: 5 June 2003 (05.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
MI2002A 001247 7 June 2002 (07.06.2002) IT

(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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **MENARINI RICERCHE S.P.A.** [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT).

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

(72) Inventors; and

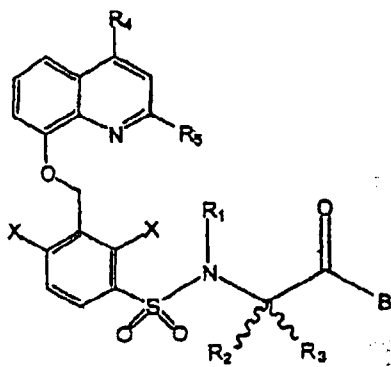
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **CALVANI, Federico** [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT). **CATRAMBONE, Fernando** [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT). **FELICETTI, Patrizia** [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT). **FINCHAM, Christopher, Ingo** [GB/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 POMEZIA (IT). **GIOLITTI, Alessandro** [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT). **MAGGI, Carlo, Alberto** [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT). **QUARTARA, Laura** [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040

Published:

— with international search 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.

(54) Title: BASIC NON-PEPTIDE BRADYKININ ANTAGONISTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREFROM



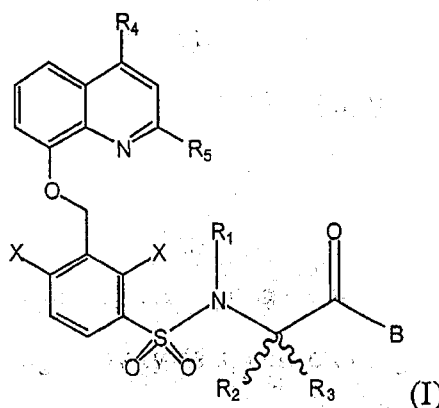
(57) Abstract: Non-peptide compounds of formula (I) having activity as specific antagonists of bradykinin (BK) B2 receptor. The compounds are chemically characterized by the presence of an alpha, alpha-disubstituted amino acid at least one amino group, free or salified, or the corresponding ammonium quaternary salt. These BK receptor antagonists are a novel class of medicaments which can be used in all the disorders in which said receptors are involved.

BASIC NON-PEPTIDE BRADYKININ ANTAGONISTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREFROM

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to non-peptide, basic compounds and the derivatives thereof, having activity as specific antagonists of bradykinin (BK) B2 receptor. The BK receptors antagonists are a novel class of medicaments which can be used in all the conditions in which said receptors are involved.

More particularly, the present invention relates to non-peptide compounds which show high affinity and antagonistic activity towards B2 receptor, having general formula (I):



in which

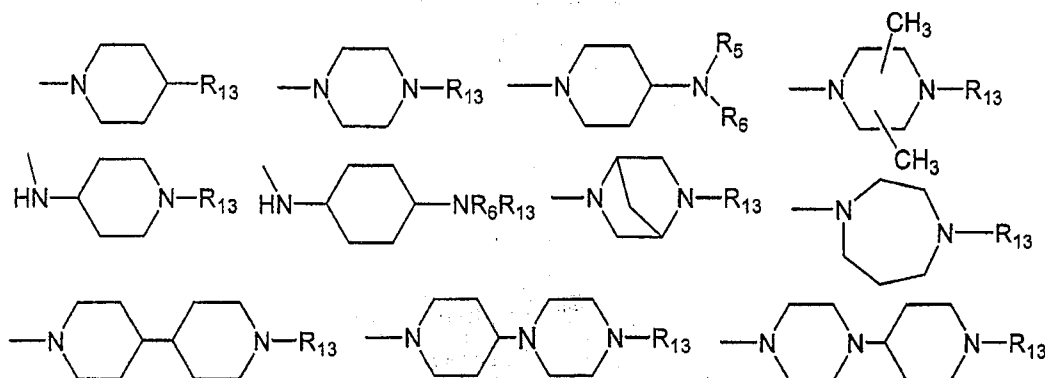
- R_1 is a hydrogen atom or a C_1 - C_4 alkyl group;
- R_2 and R_3 , which can be the same or different, are a C_1 - C_4 alkyl group, or R_2 and R_3 , together with the carbon atom which they are linked to, form a cyclic aliphatic group having 3 to 7 carbon atoms or a heterocyclic aliphatic group having 3 to 7 atoms, one or two of which are selected from the group N, O, S and the others being C atoms;
- R_4 and R_5 , which can be the same or different, are a hydrogen atom or a C_1 - C_4 alkyl group;
- X is selected from the group consisting of halogen, OR_1 , SR_1 , CN,

C₁-C₄ alkyl;

- B has at least one amino group with basic characteristics or a tetraalkylammonium group and can be selected from the group consisting of:

- NR₆(CH₂)_nNHCOY, NR₆(CH₂)_nN(R₆)-Y, NR₆(CH₂)_nN(Y)₂, NR₆Y, N(Y)₂,

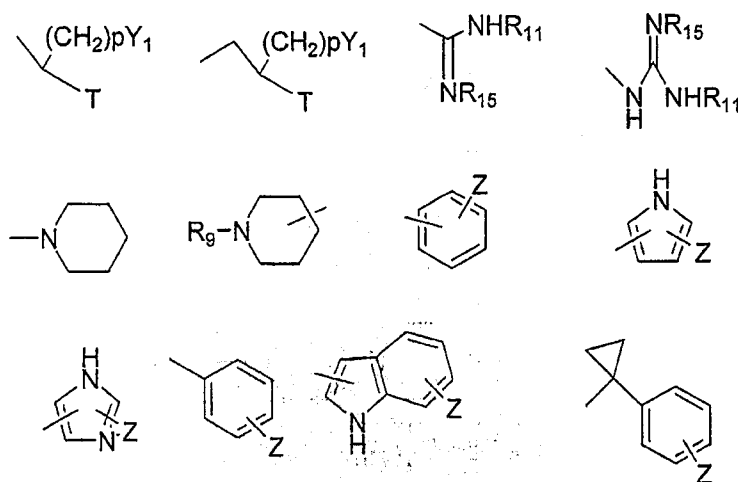
5 N(Y)(CH₂)_pY₁ and from the residues:



- R₆ is a hydrogen atom, C₁-C₆ alkyl;

- n = 1-12;

10 - Y is selected from: hydrogen, (CH₂)_pY₁, (CH₂)_pNR₆Y₁, (CH₂)_pN(Y)₂, NR₅R₆, -NR₆(CH₂)_qY₁ or from the following residues:



- T is selected from the group of -NR₇R₈, -NR₁₄R₁₈R₁₉, -OR₆;

15 - R₇ and R₈, which can be the same or different, are a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group, a cyclohexyl group, or NR₇R₈ together are a group selected from :i) guanidine optionally substituted with 1 or 2 C₁-C₄ alkyl or cyclohexyl

Example 107

[4-(S)-Amino-6-(4-{1-[2,4-dichloro-3-(2,4-dimethyl-quinolin-8-yloxymethyl)-benzenesulfonylamino]-cyclopentanecarbonyl}-piperazin-1-yl)-6-oxohexyl]-trimethylammonium bis trifluoroacetate.

5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.27 (1H, s), 8.08-7.99 (1H, m), 7.95-7.72 (4H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.47-7.37 (2H, m), 5.68 (2H, m), 3.76-3.48 (8H, m), 3.37-3.24 (2H, m), 3.13-3.06 (9H, m), 2.92-2.79 (1H, m), 2.76-2.63 (7H, m), 2.13-1.99 (2H, m), 1.93-1.74 (3H, m), 1.73-1.60 (2H, m), 1.56-1.42 (4H, m).
HPLC: t_R = 10.26 min. MS: [M+H]⁺ 761

10 **Biological Activity**

The evaluation of the B2 receptor affinity of the compounds of the present invention was carried out with studies of binding to the human B2 receptor expressed in human fibroblasts W138, following the procedure described by Phagoo et al., Br. J. Pharmacol. (1996) 119: 863-868. In the
15 following the binding values are reported expressed as pKi.

The in vivo activity of the compounds of the present invention was evaluated as effectiveness in inhibiting BK-induced bronchospasm in the guinea pig, following the procedure described by Tramontana et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 296:1051-1057, 2001. The compounds of the
20 present invention show higher potency and longer-lasting action than those of molecules of a similar class which however do not contain alpha,alpha dialkyl amino acids.

	Compound (Example N)	pKi	Compound (Example N)	pKi
5	25	9.27	26	9.3
	31	9.4	29	9.2
	30	9.1	20	9.2
	45	9.2	46	9.3
	48	9.2	51	9.4
10	57	9.0	59	9.0
	93	9.0	61	9.3
	94	9.0	62	9.0
	64	9.2	65	9.1
	66	9.1	67	9.1
15	95	9.3	96	9.1
	68	9.0	70	9.2
	71	9.4	72	9.4
	73	9.2	74	9.1
	98	9.2	80	9.2
20	81	9.2	38	9.3
	39	9.0	100	9.4
	105	9.0	82	9.2
	83	9.4	84	9.2
	85	9.3	106	9.4
25	86	9.4	107	9.7
	88	9.7	90	9.9
	91	9.3	40	9.7
	41	9.3	42	9.4
	43	9.4	44	10.1
	79	9.2		