

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - :
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-122625- -00007-0000

Fecha: 2011-07-29 17:36:29
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 16

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07122625
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS FLUORADOS DE 4-(AMINO-1-HIDROXIETIL)-FENOL COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR β 2-ADRENÉRGICO**
Solicitante : ALMIRALL, S.A.
Fecha solicitud : 20 de noviembre de 2007

1. Yo, Oscar CORREA, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **8767** notificado por fijación en lista del 27 de mayo de 2011.

2. Mediante oficio No. **8767** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 Excepción a la patentabilidad

Indica el Examinador que el objeto de las reivindicaciones 22 a 28 relacionado con un procedimiento para tratar una enfermedad o un estado patológico, corresponde a un método de tratamiento que no es patentable de acuerdo con el artículo 20, literal d) de la Decisión 486.

2.2 Reivindicaciones

En primer lugar se objeta el término “grupos de C_{1-4} ”, por cuanto se considera que no es claro a qué tipo de grupos funcionales se refiere. Por otra parte se objeta la expresión “al menos uno” presente en las reivindicaciones 1 y 2.

Las reivindicaciones 16 y 17 han sido objetadas al contener la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, la cual no permite comparar la invención con el arte previo.

Igualmente los “uno o más agentes terapéuticos” mencionados en las reivindicaciones 17, 18, 20 y 21 no resultan específicos según el Examinador.

Finalmente se afirma que los solvatos o esteroisómeros mencionados en las reivindicaciones 1 y 15 no se encuentran debidamente soportados en la descripción.

2.3 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requisito, el Examinador ha citado los documentos D1: GB2140800, titulado “PHENETHANOLAMINE DERIVATIVES” y D2: Journal of Fluorine Chemistry, titulado “REVIEW: IMPORTANT FLUORINATED DRUGS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL USE”.

El Examinador considera el documento D1 como el estado de la técnica más cercano y que el problema técnico a resolver es: cómo modificar los derivados de fenetanolamina del documento D1. Posteriormente afirma que la adición de sustituyentes diflúor en diferentes moléculas activas se encuentra divulgado en D2, el cual enseña que dicha adición o cambio permite la modulación de parámetros estéricos, electrónicos y lipofílicos que influyen en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los fármacos y que asimismo, el cambio bioisostérico de hidrógeno por flúor permite entre otros, que la interacción fármaco-receptor se refuerce. En consecuencia, el Examinador afirma que la combinación de las enseñanzas del documento D1 con las enseñanzas del documento D2 hace obvia la presente solicitud.

3. Respuesta a las objeciones

Con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones. Las modificaciones realizadas en el pliego reivindicatorio son las siguientes:

- No se incluyen en esta oportunidad las reivindicaciones 22 a 28, objetadas por encontrarse relacionadas con métodos de tratamiento

- Por otra parte y para presentar un pliego reivindicatorio más conciso, tampoco se incluyen en esta oportunidad las reivindicaciones 17, 18, 20 y 21
- La reivindicación 14 tampoco ha sido incluida
- Las reivindicaciones restantes han sido reenumeradas y las dependencias corregidas respectivamente
- El término "solvatos" ha sido removido de las reivindicaciones 1 y 15
- La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de la reivindicación 16 (nueva reivindicación 15) ha sido modificada para indicar el rango: "1 µg a 100 µg" de conformidad con el contenido de la descripción, página 88, línea 5

Las anteriores modificaciones permiten presentar la materia de la invención de manera más clara. Sin embargo, no se han realizado modificaciones adicionales respecto a las expresiones o términos "grupos de C₁₋₄", "al menos uno" y "estereoisómeros" presentes en las reivindicaciones 1, 2 y/o 15, por las razones que se manifiestan a continuación:

La expresión "grupos de C₁₋₄" nunca se encuentra sola en la reivindicación 1. Esta reivindicación siempre indica la funcionalidad de los grupos bien sea alquilo o alcoxi C₁₋₄, resultando claro para la persona medianamente versada en la materia. Específicamente la reivindicación 1 señala:

1. Un compuesto de fórmula (I) [...] en la que:

[...]

- R^3 se selecciona de hidrógeno y átomos de halógeno o grupos seleccionados de $-SO-R^5$, $-SO_2-R^5$, $-NH-CO-NH_2$, $-CO-NH_2$, hidantoíno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y $-SO_2NR_5R_6$
- R^4 se selecciona de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C₁₋₄

[...]

- R^6 se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄

[subrayado fuera del texto]

Por consiguiente el grupo de 1 a 4 carbonos está siempre acompañado por el grupo funcional específico, bien sea alquilo o alcoxi y resultando claro, de conformidad con la práctica actual.

De otro lado, la expresión "al menos uno" presente en las reivindicaciones 1 y 2, no ha sido modificada, toda vez que ésta resulta clara y limita el alcance de la invención. En efecto la

expresión “al menos uno” limita el alcance de protección para los valores de m y r definidos en la reivindicación 1 y se utiliza como un disclaimer para referirse a una condición aún más limitada para dichos valores de m y r.

En las definiciones descritas en la reivindicación 1, los valores para m y r están definidos con un rango concreto, a saber:

- m representa un valor que puede ser 0, 1, 2 ó 3
- r representa un valor que puede ser 0, 1 ó 2

De esta manera, la expresión “al menos uno” en la reivindicaciones 1 significa que los dos rangos concretos mencionados arriba no incluyen la alternativa para la cual m y r son a la vez 0, es decir que al menos uno de m y r debe ser distinto de 0.

Por su parte, la reivindicación 2 resulta aún más limitativa al incluir una condición adicional, mediante la cual por lo menos uno de m y r debe tener el valor 1. Consecuentemente, según la reivindicación 2, se deben cumplir las siguientes condiciones:

- $m = 1$ y $r = 0, 1 \text{ ó } 2$; o bien
- $m = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$ y $r = 1$

En vista de las anteriores razones, se solicita tener en cuenta que el término “al menos uno” tiene un objetivo limitativo en dichas reivindicaciones y resulta claro, tal como se demuestra con las respectivas alternativas.

Finalmente, el término “estereoisómeros” presente en la reivindicación 1 no se ha eliminado, ya que éste se encuentra debidamente soportado en la descripción. Particularmente, la estructura química de los compuestos de la presente invención tiene un centro quiral (el átomo de carbono que tiene el radical -OH como sustituyente) y por lo tanto, los compuestos reivindicados pueden presentarse tanto en forma racémica como en forma de uno de sus enantiómeros. Adicionalmente, la memoria descriptiva describe estos isómeros en los ejemplos (ver ejemplos 1 a 6, 8 a 13, entre otros, que son compuestos racémicos con la configuración (R,S) y los ejemplos 7, 14, 15 y 17 que tienen la configuración (R)).

Sin embargo, en caso de que el Examinador considere necesario realizar modificaciones adicionales respecto a estos términos, solicitamos atentamente y en virtud del artículo 45 de la Decisión 486, la expedición de una nueva acción oficial para atenderlas.

3.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Siguiendo las directrices de la Decisión 486 y, específicamente, del artículo 18, se considera que una invención es inventiva cuando no resulta evidente a la vista de las enseñanzas de la técnica anterior, para una persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina: “Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad. Lo evidente consiste en la certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda (véase proceso 13-IP-2010) (subrayado fuera del texto).

Por consiguiente, para que una anterioridad pueda afectar el nivel inventivo de una solicitud de patente, debe comprender enseñanzas claras y directas (obvias) para que la persona medianamente versada en la materia pueda considerarlas y aplicarlas para un fin determinado.

Lo anterior es corroborado por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina cuando establece: “En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado” (véase proceso 13-IP-2010) (subrayado fuera del texto).

3.2.1 No obviedad de la presente solicitud

Afirma el Examinador que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio adicionar átomos de flúor como se describe en el documento D2, dentro de los compuestos descritos en D1.

Ahora bien, aunque el documento D1 se refiere a agonistas β_2 el documento D2 no hace referencia a estos compuestos. Lo que puede determinar la persona medianamente versada en la materia es que el documento D2 se refiere a fosfodiesterasas, inhibidores de la

absorción de colesterol, inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, derivados de quinona y artemisinina, inhibidores de ornitina descarboxilasa, inhibidores microtubulares de plantas, quinasas y antibacterianos, pero no a agonistas $\beta 2$. Adicionalmente ninguno de los compuestos fluorados ejemplificados en D2 tiene un grupo $-CF_2$ en una cadena alquilo. De hecho, la mayoría de los compuestos descritos en D2 son grupos cíclicos monofluorados (ver por ejemplo los compuestos 1, 2, 4 a 7, 10 a 12, 20 y 26) o grupos cíclicos tri-fluorados (ver por ejemplos los compuestos 8, 9, 13 a 19, 21, 22, 24, 30 y 34).

Consecuentemente, no se entiende por qué la persona medianamente versada en la materia recurriría a un documento que claramente no se relaciona con la presente invención para solucionar el problema técnico de la invención, con el ánimo de reemplazar los grupos $-CH_2-$ por los grupos $-CF_2-$. A partir de las enseñanzas y el campo de la invención de D1, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a emplear el documento D2.

En este sentido, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina siguiendo los criterios de las Cámaras de Recursos dice: "el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo es normalmente un documento del estado de la técnica que divulga un objeto concebido en el mismo campo, o que está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y que presenta, en lo esencial, características técnicas similares, o que remite poco a modificaciones de estructura" (véase proceso 129-IP-2007) (subrayado fuera del texto).

Claramente el anterior no es el caso del documento D2, el cual difiere técnicamente de la presente invención y no sería considerado por la persona medianamente versada en la materia, en el momento de buscar la solución al problema técnico de la presente solicitud. Por consiguiente el documento D2 no puede ser considerado como un estado de la técnica válido para la evaluación del nivel inventivo de la presente invención.

A pesar de lo anterior, en el supuesto caso que una persona medianamente versada en la materia hubiera considerado combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, no hubiera llegado de manera obvia a la presente invención, por cuanto D2 hubiera simplemente confirmado a dicho técnico que la incorporación de átomos de flúor en una molécula resulta en efectos altamente impredecibles, en cuanto a las propiedades biológicas.

Efectivamente, D2 simplemente enseña que la incorporación de flúor en un compuesto activo permite la modulación de los parámetros electrónicos, estéricos y lipofílicos. Por otra

parte, D2 demuestra que mientras en algunos compuestos activos el flúor incorporado ha resultado en éxito clínico, en otros casos se observa pérdida de potencia o efectos secundarios indeseados.

Por ejemplo, la página 28 de D2 describe cómo el Cerivastatin (5), el cual es un compuesto sustituido con flúor, ha sido retirado del mercado debido a sus efectos adversos sobre el tejido muscular. Igualmente, la página 29 describe el descenso de la actividad biológica de un compuesto bis-quinolina antimalárico sustituido por un grupo trifluoromerilo (compuesto 16). Esta misma página describe que la Mefloquina (compuesto 17), que contiene dos grupos trifluorometilo en el grupo quinolina, produce síntomas neuropsiquiátricos. La página 29 también menciona que la halofantrina (compuesto 18), el cual es otro ejemplo de un compuesto que contiene un grupo trifluorometilo, resulta ser cardiotoxico, causando incluso mortalidad inesperada. De otro lado, la página 30 describe cómo el reemplazo bioisostérico de un átomo de cloro por un átomo de flúor en inhibidores topoisomerasa II genera la pérdida drástica e inesperada en potencia de los análogos 4-anilino-2-fluoro-4'-dimetilpodofilotoxina, debido a una probable interacción ADN-flúor.

Por lo tanto, es evidente que a partir de D2 la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a reemplazar un grupo $-CH_2-$ en los compuestos revelados en D1, por un grupo $-CF_2-$, ya que el documento D2 sugiere que dicho cambio podría afectar significativamente las propiedades biológicas de los compuestos y específicamente podría generar pérdida de potencia o efectos secundarios no deseados.

3.2.2 Efecto sorprendente o ventaja

De acuerdo con el Examinador, no se evidencia un efecto sorprendente o una ventaja de los compuestos reivindicados con respecto a lo divulgado en el estado de la técnica (compuestos de la misma naturaleza sin los átomos de flúor).

A este respecto y para atender este comentario del Examinador, se presenta junto con este memorial el Anexo A, el cual contiene una tabla comparativa de datos biológicos, en donde se compara la selectividad de los compuestos etanolamina de las fórmulas generales reveladas en D1, con respecto a los análogos fluorados, los cuales están ejemplificados en la presente solicitud. Así, se han comparado los ejemplos 1, 3 y 4 de la presente invención con el ejemplo 2 de D1 (Salmeterol). Vale anotar que el ejemplo 2 de D1 es conocido con el nombre Salmeterol, siendo uno de los agonistas β_2 adrenérgicos de larga duración, comercialmente disponible y ampliamente conocido por la persona medianamente versada en la materia.

Se han medido entonces las actividades funcionales *in vitro* de estos compuestos en el corazón y en la tráquea. El efecto cardiaco de los compuestos ha sido posteriormente evaluado en la aurícula izquierda del ratón. El valor de la actividad se expresa como la concentración requerida para obtener un 20% de contracción cardiaca (EC20). Lo anterior quiere decir que a valores elevados de EC20, más baja resulta la probabilidad de tener efectos secundarios no deseados.

El efecto broncodilatador de los compuestos ha sido estudiado en la tráquea en cobaya. El valor de la actividad ha sido expresado como la concentración requerida para obtener un 50% de relajación (EC50). Lo anterior quiere decir que a valores bajos de EC50, más elevada es la potencia del compuesto en cuanto a la inducción de la broncodilatación, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

El índice terapéutico de los compuestos se define como la proporción entre el valor EC20 en la aurícula izquierda y el valor EC50 en la tráquea. El índice terapéutico es un índice de la selectividad del compuesto activo. Por consiguiente, a valores elevados de esta proporción, más selectivo resulta el compuesto y más elevado el margen de seguridad.

Los resultados experimentales demuestran de modo muy evidente y claro que los compuestos fluorados de la presente invención son mucho más selectivos respecto a los receptores β_2 , al ser comparados con sus equivalentes no fluorados. Tal como se puede apreciar en la tabla del anexo A, los valores EC20 en la aurícula izquierda y el índice terapéutico de los compuestos de la presente invención son mucho más elevados que aquellos del correspondiente compuesto no fluorado en D1. Más aún, estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención son potentes y selectivos agonistas del receptor adrenérgico β_2 de larga duración, independientemente de la posición de los átomos de flúor en la cadena metileno, con un perfil de margen de seguridad mejorado en comparación con los compuestos descritos en el arte previo.

Dado que ni D1 ni D2 o su combinación enseñan que la selectividad superior al receptor β_2 se puede obtener reemplazando los grupos $-\text{CH}_2-$ con grupos $-\text{CF}_2-$, el incremento en la selectividad constituye un efecto técnico inesperado, superior y una ventaja, respecto a los compuestos del arte previo.

3.2.3 Conclusión

Los argumentos y resultados experimentales presentados permiten concluir que:

- D2 no resulta un documento válido para la afectación del requerimiento de nivel inventivo, ya que la persona medianamente versada en la materia no recurriría a éste al momento de buscar la solución técnica de la presente invención. D2 se relaciona con otro tipo de compuestos
- Por lo anterior, D2 aleja a la persona a la persona medianamente versada en la materia de la presente solicitud, al enseñar efectos secundarios indeseados y pérdida de potencia de los compuestos allí divulgados
- De conformidad con lo anterior, la persona medianamente versada en la materia no podría derivar de manera evidente u obvia la presente invención, ya que necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que en concordancia con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado
- Los compuestos de la presente invención proveen un efecto técnico inesperado y una ventaja con respecto a los compuestos revelados en D1

Por consiguiente, la presente invención goza de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 y la objeción formulada a este respecto, se ve superada.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. Anexos

- Anexo A
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Recibo por concepto de presentación de seis (6) reivindicaciones adicionales a la décima por valor de \$162.000

Señor Director,



OSCAR CORREA

C.C. 79.524.634 de Bogotá

T.P.A. No. 71.027

COLO-17153-845-001-5
COLO-06734-841-004-3
JMS\JMS\ID-197587\WPC17153
No. M-2011-197587\JMS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: ALMIRALL, S.A.
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Oscar CORREA

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 79.524.634 TP 71.027

4

Número de expediente: 07.122.625

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 16 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. 11-0068151

Fecha: 14 de julio de 2011

7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.
- ☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$162.000.00.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE: OSCAR CORREA

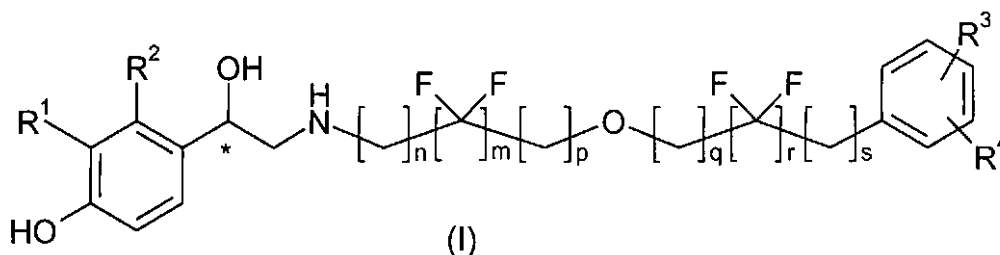
FIRMA: 

C.C. 79.524.634de Usaquén T.P.A. 71.027

JMS

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- R^1 es un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHC(O)H}$ y
- R^2 es un átomo de hidrógeno; o
- R^1 junto con R^2 forman el grupo $-\text{NH}-\text{C(O)}-\text{CH}=\text{CH}-$ en el que el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^1 y el átomo de carbono está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^2
- R^3 se selecciona de hidrógeno y átomos de halógeno o grupos seleccionados de $-\text{SO}-R^5$, $-\text{SO}_2-R^5$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, hidantoíno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$
- R^4 se selecciona de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C_{1-4}
- R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8}
- R^6 se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4}
- n , p y q son, de forma independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4
- m y s son, de forma independiente, 0, 1, 2 ó 3
- r es 0, 1 ó 2

con las condiciones de que:

- al menos uno de m y r no es 0
- la suma $n+m+p+q+r+s$ es 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13
- la suma $q+r+s$ es 2, 3, 4, 5 ó 6

o una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus estereoisómeros.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos uno de m y r es 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que la suma $m+r$ es 1.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $n+m+p+q+r+s$ es 8, 9 ó 10.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $q+r+s$ es 2, 3 ó 4.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que s es un número entero seleccionado de 0 y 1.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $n+p$ es 4, 5 ó 6.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $q+s$ es 1, 2, 3 ó 4.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo.
10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^3 es un átomo de cloro o flúor.
11. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^3 es un grupo metilo.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 es un átomo de hidrógeno.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^4 es un átomo de cloro.
14. Un compuesto seleccionado del grupo consistente en:

(*R,S*)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(*R,S*)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(*R,S*)-4-(2-([4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(*R,S*)-4-(2-([6-(4,4-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(*R,S*)-5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona

(*R,S*)-4-[2-([6-[2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol

4-((1*R*)-2-[[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
 (*R,S*)-2-(Hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-[[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino]etil)fenol
 (*R,S*)-[5-(2-[[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida
 (*R,S*)-4-[2-((6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol
 (*R,S*)-*N*-[3-(1,1-Difluoro-2-[[6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etil)fenil]urea
 3-[3-(1,1-difluoro-2-[[6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
 (*R,S*)-4-[2-((6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol
 5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona
 4-((1*R*)-2-[[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
 (*R,S*)-4-(2-[[6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
 (*R*)-4-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
 (*R,S*)-4-(2-[[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol, hidrocloreto

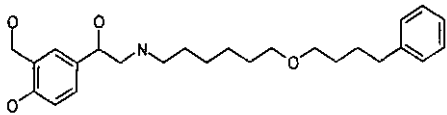
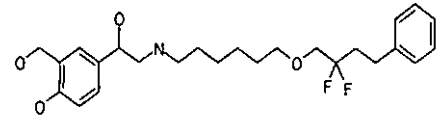
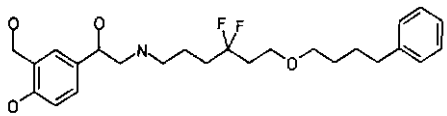
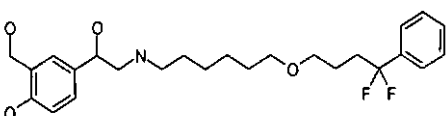
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica que comprende de 1 µg a 100 µg de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que la composición se formula para administración por inhalación.

Anexo A

Los ejemplos 1, 3 y 4 de la presente invención han sido ensayados y comparados con su equivalente no fluorado Ejemplo 2 de D1. Este compuesto es **SALMETEROL**, un agonista $\beta 2$ adrenérgico de larga duración, comercialmente disponible. Los resultados del ensayo se resumen en la siguiente tabla:

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	Aurícula izquierda EC ₂₀ , (nM)	Tráquea EC ₅₀ ,(nM)	Índice Terapéutico [aurícula izquierda EC ₂₀ /Tráquea EC ₅₀]
Ejemplo 2 de D1 (Salmeterol)		4400	2,9	1517
1		43000	9	4778
3		51000	5	10200
4		30000	5	6000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068151

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 15:48:50

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768324	14/07/2011	13.976.000.00

*** Conceptos Pagados ***

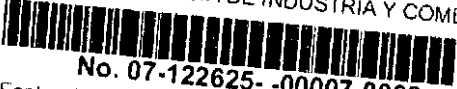
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00
				162.000.00
				\$162.000.00

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-122625- -00007-0000

Fecha: 2011-07-29 17:36:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Calo: 17153-845-001-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 15:48:52