



Bogotá, D.C., 30 de octubre de 2015

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

REFERENCIA: SOLICITANTE: REVIVA PHARMACEUTICALS, INC  
TITULO: "COMPOSICIONES, SÍNTESIS Y MÉTODOS PARA EL  
USO DE DERIVADOS DE FENILCICLOALQUIL  
METILAMINO".  
EXPEDIENTE: 2014-141800

**RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 025**  
**OFICIO NO. 6805**

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad **REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

**1. PRIORIDAD DE LA SOLICITUD**

No se acepta la reivindicación de prioridad para la materia reclamada cuando X es NR6 o SO2, ya que estos sustituyentes no fueron considerados en el documento de prioridad US61/582.201 del 30/diciembre/2011.

El solicitante presenta nuevo capítulo reivindicatorio donde se ha borrado la alternativa donde X es igual a NR6 o SO2. En consecuencia, la totalidad de la invención que ahora se reivindica tiene prioridad en la solicitud provisional US61/582.201 del 30 de diciembre de 2011.

**2. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO.**

Aunque las reivindicaciones 10 y 11 están encabezadas como una composición farmacéutica estas están relacionadas con un uso de la misma para tratar o prevenir la obesidad y la depresión, estas reivindicaciones no son patentables, de acuerdo con el Art 14.

El solicitante ha decidido eliminar del capítulo reivindicatorio las reivindicaciones en cuestión.

**3. DE LA SOLICITUD DE PATENTE**

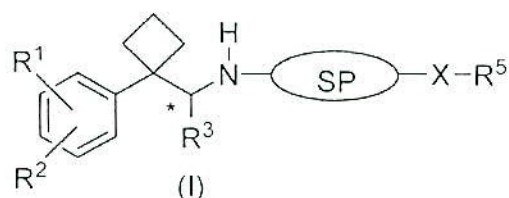
**3.1. Reivindicaciones**

El examinador argumenta que el capítulo reivindicatorio presenta las siguientes deficiencias:

- La reivindicación 1 carece de concisión debido a que abarca un ilimitado número de agente dada la amplitud contemplada en la definición de los sustituyentes R1, R2, R3, R4, y R5, para los cuales se utilizan los siguientes términos que no están limitados: aril, arilalquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, aciloalquiloxycarbonil, aciloxialquiloxycarbonil, aciloalquilaminocarbonilo, aciloxialquilaminocarbonilo, alcoxycarbonil, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilamino, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilalcoxi, arilalcoxycarbonilalquilamino, ariloxycarbonil, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino, heteroariloxycarbonil. Se sugiere a la solicitante realizar una generalización racional del alcance de la solicitud conforme la materia ejemplificada y ensayada en la solicitud, que evidencia ser una solicitud al problema técnico planteado.
- Sumado a lo anterior, en la acción oficial se indica que la reivindicación 2 tiene un error de digitación ya que se indican los sustituyentes "holo" e "hidroxil", esto debe ser corregido.
- Finalmente, en relación con la claridad y la unidad de invención, el examinador considera que la invención no se guarda un concepto común inventivo ya que las modificaciones dan lugar a compuestos que están dentro de clasificaciones internacionales diferentes y adicionalmente la solicitud no posee una estructura esencial para la actividad común, lo que obliga a diversas búsquedas en el estado de la técnica.

En respuesta a las observaciones del Examinador se presenta un Capítulo Reivindicatorio Modificado el cual consta de 19 reivindicaciones. En dicho capítulo se han efectuado los siguientes cambios:

- El alcance de la invención reclamada en la reivindicación 1 se ha limitado al compuesto de Formula (I):



donde X es O ó S;

SP es butileno (Espaciador de 4-carbonos);

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o halógeno;

R<sup>3</sup> es isobutil; y

R<sup>5</sup> es un alquil C<sub>1-6</sub>.

Dadas las limitaciones incluidas en la nueva reivindicación 1, el solicitante considera que cualquier objeción sobre la claridad, la concisión y la unidad de invención de dicha reivindicación ha sido superada.

- Adicionalmente, se eliminaron de la reivindicación 2 los sustituyentes "holo" e "hidroxil".

De esta manera, consideramos que con las modificaciones quedan superadas las objeciones de falta de claridad, ya que se han tratado de eliminar los términos y

expresiones cuestionadas por ese Despacho y se ha limitado el alcance de los sustituyentes. No obstante, el solicitante considera que el alcance de las reivindicaciones, tal como se anexan al presente memorial, es absolutamente claro y que las reivindicaciones son aceptable según las disposiciones de la normativa Andina.

Adicionalmente, hacemos énfasis en que los cambios incluidos no suponen adición de materia y está convenientemente soportado por la solicitud original. Siendo así, la modificación propuesta cumple con los parámetros establecidos en el artículo 34, pues las enmiendas efectuadas no amplían el alcance de la divulgación original.

#### 4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TECNICA

El Examinador considera que las reivindicaciones de la solicitud de patente de invención no cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, debido a las siguientes divulgaciones:

| Ítem | Documento    | Título                                                                                             | Fecha de Publicación |
|------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2008034142 | "Synthesis, methods of using, and compositions of cycloalkylmethyamines"                           | 2/octubre/2008       |
| D2   | EP0111994    | "(1-arylcyclobutyl) alkylamine derivatives, their preparation and their use as therapeutic agents" | 26/febrero/1986      |
| D3   | WO2007081857 | "Cycloalkylamines as monoamine reuptake"                                                           | 8/noviembre/2007     |
| D4   | WO2012003501 | "Compositions, synthesis, and methods of using cycloalkylmethyamine derivatives"                   | 29/marzo/2012*       |
| D5   | EP1595873    | "Substituted cycloalkyl derivatives for the treatment of respiratory diseases"                     | 16/noviembre/2005    |

\*Afecta las reivindicaciones cuando X es NR<sup>n</sup> o SO<sub>2</sub>

Después de un análisis de cada una de las partes de la presente invención y la propuesta por los documentos D1 a D5, el Examinador concluye que los documentos citados afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

##### 4.1. Argumentos a favor de la patentabilidad de la invención como se propone en el capítulo reivindicatorio modificado que ahora se solicita.

4.1.1. Comparación de la presente invención con las referencias citadas según la acción oficial pendiente.

En primer lugar el solicitante desea hacer énfasis en la enorme restricción que se efectuó en el capítulo reivindicatorio. Considerando la materia que ahora se reivindica, el solicitante argumenta que ninguno de los documentos citados divulga un compuesto igual al que ahora se reclama. Siendo así, cualquier objeción relativa a la falta de novedad debe ser retirada por las razones que se exponen a continuación:

4.1.2. Novedad y nivel inventivo

Así las cosas, es imprescindible señalar que la invención cuya patente se solicita es novedosa pues no existe en el estado de la técnica una compuesto que reúna la totalidad de las características que se definen en la reivindicación 1 de la presente invención, tal como ahora se reclama, puesto que:

## D2. EP111994 (Boots Company)

En la acción oficial, todos los compuestos de D2 citados por el examinador tienen como SP un etileno (espaciador de 2 carbonos). Además, en muchos de los compuestos citados R3 es n-propil o i-propil, y sólo un compuesto tiene R3 igual a isobutil.

Para demostrar las ventajas de nuestros compuestos (SP= 4 carbonos, R3= isobutil) en su actividad farmacológica, el solicitante proporciona datos comparativos, donde se analizan compuestos que tienen espaciadores (SP) de diferentes longitudes de carbonos o diferentes R3, y se establece su inhibición de las actividades de unión al receptor para transportadores monoamina, dopamina (DAT), norepinefrina (NET) y serotonina (SERT).

Un compuesto o medicamento que inhibe concomitantemente la recaptación neuronal de neurotransmisores dopamina monoamino (DA), norepinefrina (NA) y serotonina (5-HT) mediante el bloqueo de la acción del transportador de dopamina (DAT), transportador de norepinefrina (NET) y el transportador de serotonina (SERT), respectivamente, se conoce comúnmente como inhibidor de la recaptación triple (TRI).

El desequilibrio de estos tres neurotransmisores clave en el cuerpo puede afectar el apetito, el estado de ánimo, la atención y la cognición y también puede causar una variedad de desórdenes psicológicos, neurológicos y metabólicos diferentes, desórdenes psicológicos (por ejemplo, depresión, ansiedad, ADHD/ADD), neurológicos (por ejemplo, Parkinson) y trastornos metabólicos (por ejemplo, la obesidad).

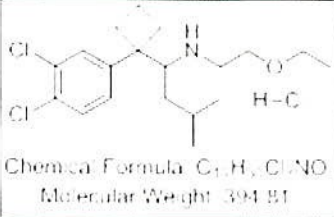
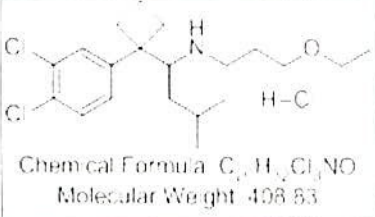
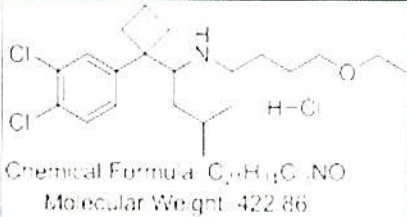
Por ejemplo, Marks et al describir que el TRI puede tener un papel en el tratamiento de trastornos depresivos y la obesidad (Psychiatry Invest, 5:142-147, 2008, Vea resumen, se adjunta copia). Es una tarea difícil sintetizar moléculas farmacéuticamente aceptables y seguras que inhiban de forma apreciable los tres transportadores de monoamina y también exhiben óptima selectividad en estos tres sitios transportadores. Los compuestos de la presente invención muestran no sólo una afinidad de unión potente sino también una óptima selectividad por todos los tres transportadores de monoamina.

### a. Importancia de la longitud de la cadena de carbonos del espaciador (SP) para la actividad biológica.

La longitud de la cadena del espaciador juega un papel importante en la modulación de las actividades de unión al receptor para transportadores de monoamina, dopamina (DAT) norepinefrina (NET) y serotonina (SERT), como se muestra en la Tabla 1.

Compuestos 8a (véase la presente solicitud PCT en el Ejemplo 29, **espaciador de 2 carbonos**), 8d' (preparado de acuerdo con el protocolo del Ejemplo 32, **espaciador de 3 carbonos**), y 8j (véase el Ejemplo 38, **espaciador de 4 carbonos**) se ensayaron para determinar las afinidades de unión por los receptores, de acuerdo con los protocolos descritos en el Ejemplo 86 de la solicitud, excepto que 100 nM de cada compuesto se ensayó por duplicado para evaluar el porcentaje de inhibición. Las afinidades de unión al receptor se reportan el promedio del % de inhibición y se resume en la Tabla 1.

Tabla 1

| Compuesto                                                                                                                                                                                                                | DAT<br>(% Inhibición) | NET<br>(% Inhibición) | SERT<br>(% Inhibición) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
|  <p>Chemical Formula: <math>C_{17}H_{21}Cl_2NO</math><br/>Molecular Weight: 394.81</p> <p>Compuesto 8a, espaciador de 2-carbonos.</p>   | 72.46                 | 72.93                 | 46.23                  |
|  <p>Chemical Formula: <math>C_{19}H_{25}Cl_2NO</math><br/>Molecular Weight: 408.83</p> <p>Compuesto 8d', espaciador de 3-carbonos.</p> | 89.94                 | 73.33                 | 68.44                  |
|  <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{29}Cl_2NO</math><br/>Molecular Weight: 422.86</p> <p>Compuesto 8j, espaciador de 4-carbonos.</p> | 98.04                 | 95.18                 | 92.88                  |

Los compuestos probados (8a, 8d', y 8j) tienen las mismas estructuras del núcleo y sustituyentes pero tienen separadores (SP) con diferentes longitudes de cadena. Los resultados mostraron que el compuesto con el separador de 2 carbonos (Compuesto 8a) tenía menos afinidades comparado con el compuesto con el separador de 3 carbonos (Compuesto 8d'), el cual a su vez tenía menos afinidades de enlace que el compuesto con el separador de 4 carbonos (Compuesto 8j) para los tres transportadores.

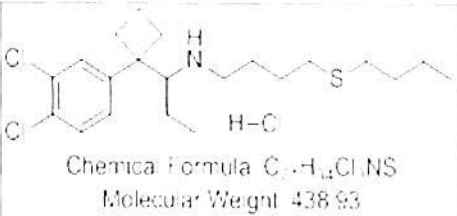
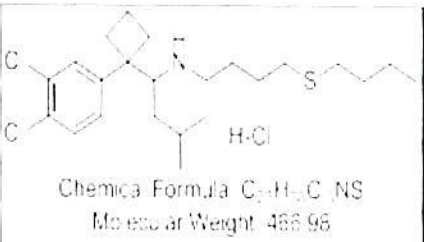
Por lo tanto, nuestros compuestos reivindicados que tienen un SP que es butileno (separador de 4 carbonos) tienen ventajas inesperadas por sobre los compuestos del arte previo citado que tienen un SP que es etileno (separador de 2 carbonos) en términos de actividades de enlace con el receptor.

#### b. Importancia del sustituyente $R^3$ para la actividad biológica

Las siguientes muestras fueron probadas para determinar el efecto de cambiar la cadena lateral  $R^3$  de etilo a isobutilo.

Los compuestos 13g (ver Ejemplo 58,  $R^3$  es etilo) y 13d (ver Ejemplo 55,  $R^3$  es isobutilo), fueron probados para determinar las afinidades de enlace al receptor de acuerdo con los protocolos descritos en el párrafo a arriba. Las afinidades de enlace al receptor se reportan como % de inhibición y se resumen en la Tabla 2.

Table 2

| Compound                                                                                                                                                                                                                | DAT<br>(% Inhibición)* | NET<br>(% Inhibición)* | SERT<br>(% Inhibición)* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
|  <p>Chemical Formula <math>C_{17}H_{14}Cl_2NS</math><br/>Molecular Weight 438.93</p> <p>compuesto 13g, R<sup>3</sup> es etilo</p>      | 33.58                  | 24.31                  | 21.15                   |
|  <p>Chemical Formula <math>C_{19}H_{18}Cl_2NS</math><br/>Molecular Weight 466.96</p> <p>compuesto 13d, R<sup>3</sup> es isobutilo</p> | 51.91                  | 58.53                  | 33.59                   |

Los resultados muestran que si R<sup>3</sup> es isobutilo se tienen mejores afinidades de enlace a receptores DAT, NET y SERT que si R<sup>3</sup> es etilo.

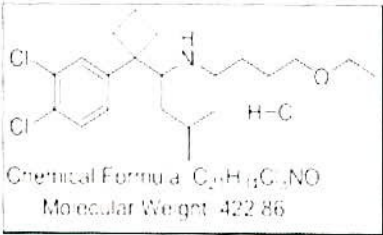
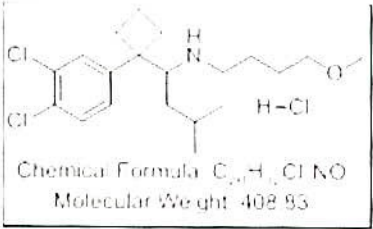
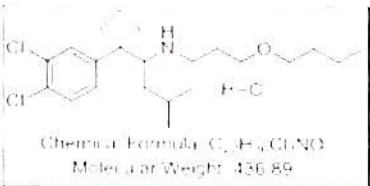
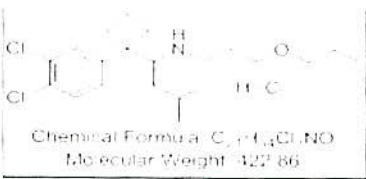
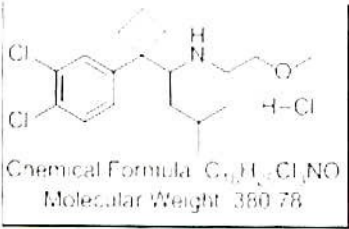
En resumen, los resultados de los párrafos a y b han demostrado que nuestros compuestos reclamados con las características combinadas de que SP sea butileno y R<sup>3</sup> sea isobutilo da como resultado muchas mejores afinidades de enlace para receptores DAT, NET y SERT, que aquellos compuestos citados de D2.

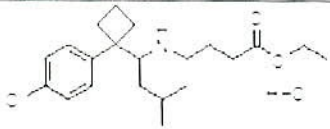
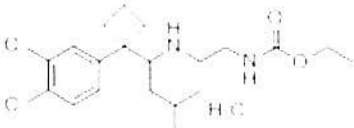
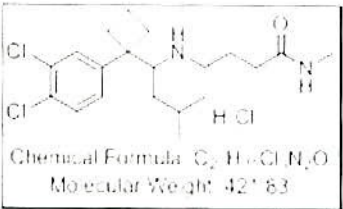
#### D1. WO2008/034142 (Reviva) y D4.WO2012/003501 (Reviva)

D1 y D4 divulgan compuestos que tienen un grupo funcional de COO- (éster) o CON- (amida). D1 y D4 no divulgan compuestos que tienen grupos funcionales de -O- (éter) o -S- (tioéter); por lo tanto, los compuestos de la presente solicitud son novedosos por sobre los compuestos de D1 y D4.

La Tabla 3 muestra los datos comparativos de los compuestos de éter reclamado vs los compuestos de éster y de amida divulgados en D1 y D4, en términos de (i) afinidad de enlace a transportadores de monoamina, dopamina (DAT), norepinefrina (NET) y serotonina (SERT), y (ii) estabilidad microsomal. Las afinidades de enlace a los receptores se probaron de acuerdo a los protocolos descritos en el Ejemplo 86 de la presente solicitud. La estabilidad microsomal se probó mediante los protocolos proporcionados en el Apéndice 1.

Tabla 3

|   | Compuesto                                                                                                                                                                                                              | Afinidad de Enlace<br>Ki en nM |        |       | Estabilidad<br>Microsomal<br>(humano) |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------|-------|---------------------------------------|
|   |                                                                                                                                                                                                                        | DAT                            | NET    | SERT  | Vida media (T1/2)                     |
| 1 |  <p>Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NO<br/>Molecular Weight: 422.86</p> <p>Ejemplo 38, Compuesto 8j</p>   | 1.16                           | 11.01  | 0.80  | 12 min                                |
| 2 |  <p>Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NO<br/>Molecular Weight: 408.83</p> <p>Ejemplo 36, Compuesto 8h</p>  | 2.39                           | 12.69  | 1.19  | 16 min                                |
| 3 |  <p>Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NO<br/>Molecular Weight: 436.89</p> <p>Ejemplo 34, Compuesto 8f</p> | 8.08                           | 153.06 | 3.06  | 9 min                                 |
| 4 |  <p>Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NO<br/>Molecular Weight: 422.86</p> <p>Ejemplo 32, Compuesto 8d</p> | 5.45                           | 72.05  | 3.80  | 9 min                                 |
| 5 |  <p>Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>NO<br/>Molecular Weight: 380.78</p> <p>Ejemplo 29, Compuesto 8a</p> | 2.38                           | 46.72  | 1.40  | 13 min                                |
|   |                                                                                                                                                                                                                        | 45.20                          | 120.00 | 22.80 | 4 min                                 |

|   |                                                                                                                                                                                                       |       |       |      |       |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------|-------|
| 6 |  <p>Chemical Formula: <math>C_{15}H_{22}Cl_2O_3</math><br/>Molecular Weight: 402.85</p> <p>Compuesto de D1</p>       |       |       |      |       |
| 7 |  <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{27}Cl_2N_2O_4</math><br/>Molecular Weight: 437.83</p> <p>D4: Compuesto 21a</p>  | 38.40 | 13.40 | 1.00 | 1 min |
| 8 |  <p>Chemical Formula: <math>C_{21}H_{27}Cl_2N_2O_4</math><br/>Molecular Weight: 421.83</p> <p>D4: Compuesto 33c</p> | 26.60 | 33.00 | 7.50 | 6 min |

Es de conocimiento general que los compuestos que tienen un enlace éter son más estables que los compuestos que tienen un enlace éster o amida porque los ésteres o las amidas son susceptibles de metabolizarse rápidamente en condiciones fisiológicas. La prueba de estabilidad microsomal in vitro es el método estándar dorado utilizado en el desarrollo de drogas para evaluar la estabilidad de un compuesto en condiciones fisiológicas. La longitud de la cadena de carbono de un compuesto tiene un impacto mínimo sobre la estabilidad microsomal del compuesto. La Tabla 3 muestra que todos los compuestos de éter exhibieron un perfil de estabilidad metabólica mejorada en microsomas humanos comparados con los compuestos divulgados en D1 y D4. Las series de éter de los compuestos reclamados 8h (Ejemplo 36) y 8j (Ejemplo 38) exhibieron 3 a 4 veces la estabilidad en el tiempo que los compuestos de éster (D1); 10 a 15 veces más que el carbamato, compuesto 21<sup>a</sup> (D4); y 2 veces por encima de la amida, compuesto 33c (D4).

Las ventajas de mejorar la estabilidad metabólica incluyen:

- Biodisponibilidad mejorada y vida media más larga, lo cual a su vez debe permitir una dosificación más baja y menos frecuente promoviendo así un mejor cumplimiento por parte del paciente.
- Mejor congruencia entre la dosis y la concentración en plasma, de tal forma que se reduce o incluso se elimina la necesidad de un monitoreo terapéutico costoso.
- Reducción de las tasas de entrega en diferentes especies lo que, a su vez, puede permitir una mejor extrapolación de los datos animales a los humanos.
- Menor variabilidad en los niveles de la droga de un paciente a otro y entre pacientes, ya que esto se basa en gran medida en la capacidad metabólica de la droga.

- Se reduce el número y la significancia de los metabolitos activos y así se reduce la necesidad de estudios adicionales sobre metabolitos de drogas tanto en animales como humanos.

La Tabla 3 también muestra que los compuestos reclamados (8j y 8h) exhiben un perfil farmacológico superior comparados con los compuestos divulgados en D1 y D4.

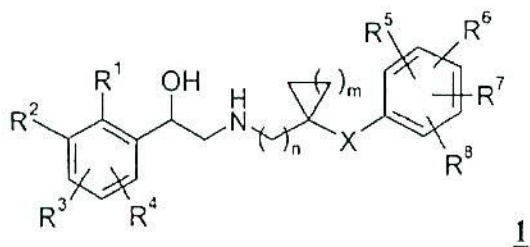
Por lo tanto, los compuestos de éter reclamados tienen ventajas inesperadas sobre los compuestos de éster y amida de D1 y D4 tanto en actividades farmacológicas como en estabildades metabólicas.

### D3. WO2007/081857

D3 divulga un derivado de cicloalquilo, el cual es ciclopentilo (anillo de 5 miembros), ciclohexilo (anillo de 6 miembros), o cicloheptilo (anillo de 7 miembros). La estructura del núcleo de D3 es diferente a la de los compuestos de las reivindicaciones corregidas, las cuales incluyen un ciclobutilo (anillo de 4 miembros).

### D5. EP1595873 (Boehringer Ingelheim)

D5 divulga:



Con el fin de que los compuestos de D5 sean similares a compuestos los actualmente reclamados, X= enlace directo, m=2, n=1.

Sin embargo, D5 es aún muy diferente de los compuestos actuales ya que SP=CH<sub>2</sub>-CH(OH) y no tiene éter (-O-) o tioéter (-S-) entre N y R<sup>5</sup>, de acuerdo con la nomenclatura de los compeustos actuales.

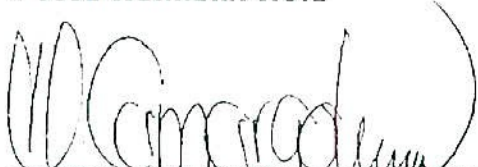
El examinador ha interpretado erróneamente que D5 tiene -NH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)- entre N y R<sup>5</sup> de acuerdo con la nomenclatura de los compeustos actuales, porque el examinador ha contado N dos veces.

La estructura del núcleo de D5 es muy diferente de la de los compuestos reclamados. Además, D5 no divulga R<sup>3</sup> como isobutilo y R<sup>5</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo.

- Después de haber modificado las reivindicaciones según las observaciones y sugerencias del Examinador, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Del Señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ



HELENA CAMARGO WILLIAMSON  
C.C 35.455.268 de Bogotá  
T.P, 76985

Anexos:      Nuevo capítulo reivindicatorio.  
                  Formulario de modificación de solicitud en trámite.  
                  Apéndice: Protocolo de ensayo de estabilidad microsomal

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Personas Naturales ☐

Persona Jurídica ☒

**REVIVA PHARMACEUTICALS, INC**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

|                                   |                                   |                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Nacionalidad/País de constitución | Dirección y domicilio del titular | Ciudad            |
| Estados Unidos                    |                                   |                   |
| Dirección electrónica             | No. Fax                           | Número telefónico |
|                                   |                                   |                   |



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

**CAMARGO WILLIAMSON HELENA**

**35.455.268 de Bogotá**

**76985**

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

|                                      |         |                   |
|--------------------------------------|---------|-------------------|
| Dirección y domicilio                | Ciudad  |                   |
| Carrera 7 No. 71 – 52 Torre A Piso 5 | Bogotá  |                   |
| Dirección electrónica                | No. Fax | Número telefónico |
| helena.camargo@phrlegal.com          | 3257313 | 3257300           |

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No \_\_\_\_\_  
Aparece \_\_\_\_\_  
Debe ser \_\_\_\_\_

Modificación:

Expediente No 2014-141800  
Título COMPOSICIONES, SÍNTESIS Y MÉTODOS PARA EL USO DE DERIVADOS DE FENILCICLOALQUIL

- ☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.  
VER ANEXO ADJUNTO
- ☐ Modificación al capítulo descriptivo.  
\_\_\_\_\_
- ☐ Modificación al resumen.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- ☐ Modificación a los dibujos.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- ☐ Modificación al solicitante.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☒ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

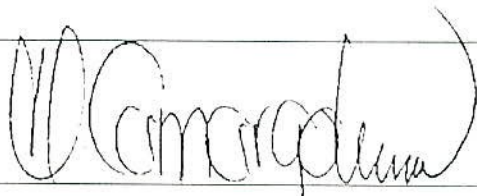
6. Firma

Nombre y apellidos

HELENA CAMARGO WILLIAMSON

C.C 35.455.268 de Bogotá

Firma

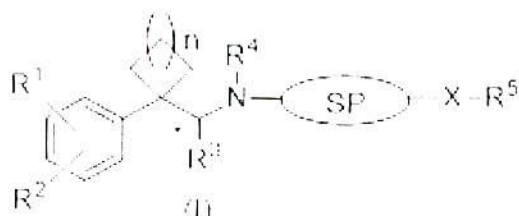


Tarjeta Profesional

76985

# REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula estructural (I):



o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos, en donde:

n es 1

SP es un espaciador de alquileo C4 (butileno)

X es O ó S;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, C<sub>1-6</sub> alcoxy, o halogeno;

R<sup>3</sup> es isobutil;

R<sup>4</sup> es H;

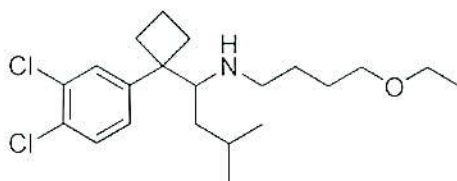
R<sup>5</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo;

Opcionalmente, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> es sustituido con <sup>2</sup>H (deuterium) y

“\*” denota un carbón capaz de ser ópticamente activo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R1 y R2 son independientemente C<sub>1-6</sub> alcoxy o halógeno.
3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevenir la obesidad en un paciente mamífero que comprende el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevenir la depresión en un paciente mamífero que comprende el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $X=O$
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R^1$  es H y  $R^2$  es un halógeno o un alcoxy.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R^5$  es etil
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es



10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es al menos 95% en exceso de la forma R sobre la forma S.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ópticamente la forma R pura.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es al menos 95% en exceso de la forma S sobre la forma R.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ópticamente la forma S pura.

#### Apéndice: Protocolo de ensayo de estabilidad microsomal

Se utilizaron microsomas del hígado humano de géneros mezclados en el ensayo de estabilidad microsomal para determinar la estabilidad del compuesto hacia las enzimas P450 del citocroma humano. Se emplearon propanolol y testosterona como controles positivos para monitorear la actividad enzimática de los microsomas hepáticos. Se prepararon soluciones base (50  $\mu$ M) de los compuestos de prueba y los compuestos de control en dimetilsulfoxido (DMSO) y se diluyeron con metanol. Las soluciones de incubación se prepararon con un contenido de microsomas en un buffer de fosfato y un sistema generador de NADP. Todas las incubaciones se realizaron por duplicado. En breve, 0,5 mg/mL de microsomas se agregaron al buffer de fosfato de potasio que contenía  $MgCl_2$  y NADPH. Estas muestras fueron previamente incubadas a 37°C por 5 minutos y luego se inició la reacción de metabolismo adicionando 1  $\mu$ M del compuesto de prueba o de control. Se retiraron alícuotas para análisis LC/MS/MS a 0, 10, 30 y 60 minutos después de iniciada la reacción de metabolismo. El metabolismo fue terminado agregando cada alícuota a un pozo en una microplaca que contenía 3 veces los volúmenes de la solución templada (acetonitrilo enfriado con hielo que contenía 5 ng/mL de difenilhidramina) y las muestras fueron centrifugadas. La muestras fueron analizadas en búsqueda de los compuestos de prueba y los compuestos de control empleando condiciones de LC/MS/MS. Los porcentajes (%) restantes fueron medidos dividiendo la proporción del área del pico del analito/estándar interno en el pico de tiempo designado para la muestra contra la proporción del área del pico en 0. La difenilhidramina sirvió como el IS para los compuestos de prueba y de control. La vida media ( $T_{1/2}$ ) metabólica se calculó utilizando todos los puntos de tiempo a menos que se anotara lo contrario. Los valores de  $T_{1/2}$  se calcularon como  $0,6937k$ , donde  $k$  es la pendiente de la proporción de área del pico para el analito/estándar interno contra el tiempo.

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



## RECIBO DE CAJA

No. 15 - 119496

Bogotá D.C., Noviembre 03 de 2015 - 14:44:35

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA &amp; RUIZ S.A.

NI 830.022.196

RE

## \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO            | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PAGO | VR. PAGO  |
|--------------|------------------|-----------|----------|------------|-----------|
| RECIBO DE CA | SIC ** RECIBO ** | 999999999 | 112662   | 14/10/2015 | 32.000.00 |
| RECIBO DE CA | SIC ** RECIBO ** | 999999999 | 112663   | 14/10/2015 | 32.000.00 |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                                        | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| 2 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 32.000.00    | 64.000.00   |
|                           |                                                                 |              | \$64.000.00 |

SON: \*\*SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-141800- -00008-0000

Fecha: 2015-11-03 14:53:06 Dep 2020 DIR NUEVASCI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

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

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

Noviembre 3 de 2015 - 14:44:38