

231
237

Señor

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicacion : 00001821 00000005

Folios: 35

Fecha (AMD): 2004-11-17 16:57:16

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción para "SULFONAMIDAS HETEROCICLICAS
NOVEDOSAS".-Clase A.61.-Expediente número 00-001.821.-

Completo en fe

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 26 de Agosto de 2004.

2. Antes de entrar a analizar los argumentos que realzan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que **es deseo del solicitante** modificar levemente el capítulo reivindicatorio que se encuentra actualmente bajo estudio, con el fin de superar las objeciones de claridad de la solicitud y de excepciones de patentabilidad que establece el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **988**. Por lo tanto, debidamente facultada por mi representado, se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se han cancelado las actuales **reivindicaciones 15, 16, 19 y 20**, quedando el capítulo reivindicatorio compuesto por **16** reivindicaciones.
- Se han reenumerado las actuales reivindicaciones 17 y 18 como nuevas reivindicaciones 15 y 16.

Por otra parte, es deseo del solicitante realizar una leve modificación en los pasos e) y g) de la actual reivindicación 17 (nueva reivindicación 15) de la presente solicitud, con el fin de corregir dos errores de transcripción del texto ocurridos al momento de prepararlo para su presentación. En el paso e) de dicho proceso, se ha reemplazado la expresión incorrecta " R^2 es $-Y-OR^{22}$ ", por la expresión correcta " **R^2 es $-OR^{22}$** ", el sustento para esta modificación se encuentra en la página 22, líneas 1 a 7 de la descripción. Igualmente se ha reemplazado en el paso g) de la misma reivindicación la expresión incorrecta "un residuo $-Y-R^{21}$ "

por la expresión correcta "**un residuo $-R^{21}$** ", en donde dicha modificación encuentra sustento en la descripción, en particular en la página 26, líneas 10 y 11.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna manera el alcance de la invención, sino que por el contrario tienen como fin aclarar el significado del sustituyente R^2 en la nueva reivindicación 15 (anterior reivindicación 17), con el fin propiciar un mejor entendimiento de la materia objeto de la presente invención.

3. Con el fin de realzar la novedad y el nivel inventivo de la presente invención, se realizó un estudio más detallado de la presente solicitud como de las solicitudes citadas como referencia y se encontraron los siguientes hechos:

A. PRESENTE INVENCION

La presente invención tiene como finalidad aportar al estado de la técnica novedosos compuestos de fórmula (I) con una actividad mejorada como inhibidores de los receptores de endotelina, lo que les permite ser útiles para el tratamiento de trastornos asociados con el tono vascular anormal y la disfunción endotelial. Con lo anterior, el solicitante proporciona **una nueva y mejorada alternativa** de compuestos útiles en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la endotelina.

B. REFERENCIAS CITADAS

anterioridades

El señor Examinador cita los documentos **EP 0713875 (D1)** y **WO 9619459 (D2)** como relevantes para desvirtuar la novedad y el nivel inventivo de la presente invención. Dichos documentos se refieren a:

- El documento **EP 0713875 (D1)**, se encuentra dirigido a proteger una amplia clase de compuestos de fórmula

239
233

general I que actúan como inhibidores de los receptores de endotelina.

- El documento **WO 9619459 (D2)** se encuentra dirigido a compuestos de fórmula general I que son agentes inhibidores de la endotelina.

Si bien los documentos citados por el señor Examinador revelan una amplia gama de compuestos, es claro que ninguno de dichos documentos resulta relevante para desvirtuar la novedad y el nivel inventivo de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, toda vez que ninguno de dichos documentos enseña en forma directa y explícita los compuestos específicos reivindicados que son objeto de la presente invención y mucho menos enseñan o sugieren que tales compuestos específicos puedan presentar la sorprendente actividad mejorada que si presentan los compuestos ahora reivindicados.

C. **NOVEDAD**

El señor Examinador objeta la novedad de la presente invención con base en los documentos: (i) **EP 0713875 (D1)**, dirigido a proteger una gran cantidad de compuestos que corresponden a sulfonamidas con actividad para el tratamiento de condiciones relacionadas con la endotelina; y (ii) **WO 9619459 (D2)**, el cual revela compuestos derivados de sulfonamidas que son agentes inhibidores del receptor de endotelina. Por otra parte, la **presente solicitud** revela en forma particular y específica novedosas sulfonamidas heterocíclicas de fórmula (I), las cuales presentan diferencias técnicas estructurales con los compuestos revelados en los documentos citados por el señor Examinador.

En cuanto al documento **D1**, el cual revela compuestos de fórmula I, que resultan muy similares en su estructura a los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud, una minuciosa lectura de dicho documento permite establecer

Si el documento D1 no se modifica no se puede hacer

De los documentos D1 y D2 se concluye que son similares

claramente que sus enseñanzas **no revelan en forma directa y específica ninguno de los compuestos particulares que son objeto de la presente invención.** Dicho documento no se encuentra dirigido a revelar ningún compuesto específico con las características propias de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente solicitud resultan completamente novedosos sobre las enseñanzas de **D1.**

Por otra parte, los compuestos de fórmula general I revelados en el documento **D2** no se superponen con aquellos de la presente solicitud, debido a que el sustituyente R^3 de los compuestos ahora reivindicados, resulta completamente diferente del sustituyente que ocupa la misma posición en los compuestos de **D2.** Por lo que, es claro que los compuestos de la presente solicitud presentan diferencias estructurales con los compuestos revelados en **D2**, lo cual hace novedosos los compuestos reivindicados, sobre aquellos compuestos revelados en el documento citado **D2.**

En cuanto al proceso de obtención de los compuestos de la presente solicitud, es claro que tampoco resulta relevante para desvirtuar su novedad, ninguno de los documentos citados, toda vez que los procedimientos enseñados en **D1** o **D2**, no permiten llegar a obtener específicamente los novedosos compuestos de la presente invención. Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que el hecho de que el procedimiento reivindicado en la presente invención involucre pasos o etapas de síntesis conocidas en el ámbito de la síntesis química, no es un argumento lo suficientemente relevante para desvirtuar la novedad del procedimiento en cuestión, debido a que dicho procedimiento al ser puesto en marcha bajo las condiciones y con los reactivos que se reivindican específicamente en la reivindicación 17 (nueva reivindicación 15), permite llegar a obtener productos novedosos, los cuales no eran conocidos en el estado del arte antes de la presente invención.

241
235

En vista de lo anterior, es claro que **ninguna de las referencias citadas revela en forma explícita y nada ambigua exactamente cada uno de los compuestos y su procedimiento de obtención, que son objeto de la presente invención.** Por ende, ninguno de ellos resulta en lo absoluto relevante para desvirtuar su novedad. Si bien, es cierto que las referencias citadas enseñan compuestos del tipo sulfonamida, ninguno de ellos enseña **las sulfonamidas heterocíclicas específicas de fórmula (I) que son reveladas en la presente solicitud.** De aquí que las enseñanzas generales de los documentos citados por el señor Examinador no son suficientes para desvirtuar la novedad de los compuestos de la presente invención. Además, como se expuso anteriormente, no existe evidencia dentro de los documentos citados que demuestre que los compuestos de la presente invención fueran previamente conocidos y caracterizados.

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho a lo que expresa el Manual Andino de Patentes, en algunos de sus apartes. Este documento de gran relevancia, ha sido preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina. Establece, el Manual Andino en su acápite: "Análisis de la Novedad", varios aspectos que pueden ser útiles para demostrar en forma contundente que la presente invención si se ajusta al sentir de los países Andinos en lo que se relaciona con el requisito de novedad que deben cumplir todas y cada una de las invenciones, al afirmar lo siguiente: *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan **explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención.** El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica¹".* (el resaltado es mío).

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Noviembre de 2003, Lima, Perú, página 61.

242
236

De acuerdo con las enseñanzas del Manual Andino, es claro que el análisis de novedad realizado cita dos documentos que no enseñan en forma explícita todas y cada una de las características técnicas esenciales de los compuestos reivindicados, en particular el sustituyente R³ seleccionado. Es decir, que el señor Examinador realizó un examen de novedad con base en documentos que a pesar de que se desarrollan en el mismo campo de aplicación de la presente invención, no constituyen una anticipación relevante de los compuestos ahora reivindicados, como para desvirtuar su novedad.

Adicionalmente, el mismo Manual Andino, establece en otro de sus apartes que: "**Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva²**". (el resaltado es mío). En este sentido, es evidente que los compuestos específicos que se reivindican en la presente invención resultan novedosos sobre las referencias citadas **D1** y **D2**. En vista de que ninguno de dichos documentos enseña las sulfonamidas heterocíclicas específicas de fórmula (I), que se diferencian de los compuestos conocidos en **D1** y **D2**, por el sustituyente R³ de la presente solicitud, dichos compuestos resultan novedosos sobre las enseñanzas de los documentos citados.

A este respecto, el mismo Manual, establece: "*Un compuesto químico se considera conocido si está mencionado en un antecedente Debe estar mencionado por su nombre, su fórmula, sus parámetros o su proceso de fabricación³*". (resaltado fuera de texto). En el presente caso, en ninguno de los apartes de los documentos citados se enseñan por su nombre, estructura o sus parámetros de fabricación ninguna de las novedosas sulfonamidas heterocíclicas específicas que son reivindicadas en la presente solicitud. Además, como se puede apreciar los compuestos revelados en **D2** no llegarían a ser los más cercanos a los de la presente invención, toda vez que son los que mayores diferencias estructurales presentan con los

² Ibid, página 62.

³ Ibid, página 67.

Debe estar mencionado por su nombre, su fórmula, sus parámetros o su proceso de fabricación

*Examine Mr. K. Carpenter
under Patent to
Cannon & Howell
the
Comptrols
expected*

*Examine Mr. K. Carpenter
under Patent to
Cannon & Howell
the
Comptrols
expected*

[illegible]

⁴ Ibid, página 63.

244
238

En consecuencia, todo lo expuesto demuestra el carácter novedoso de la presente invención con respecto a las enseñanzas de los documentos citados D1 y D2, toda vez que ninguno de estos documentos revela de manera directa y nada ambigua las sulfonamidas heterocíclicas específicas de fórmula (I) de la presente invención.

D. NIVEL INVENTIVO

El señor Examinador, basa su objeción de nivel inventivo en las enseñanzas del documento **WO 9619459 (D2)**. Dicho documento, no resulta relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que allí no existe ninguna enseñanza o sugerencia de la cual se pueda desprender de manera obvia o evidente como se puede llegar a los compuestos específicos ahora reivindicados, así como tampoco se encuentra sugerencia alguna de la sorprendente actividad mejorada como inhibidores del receptor de endotelina que se obtiene.

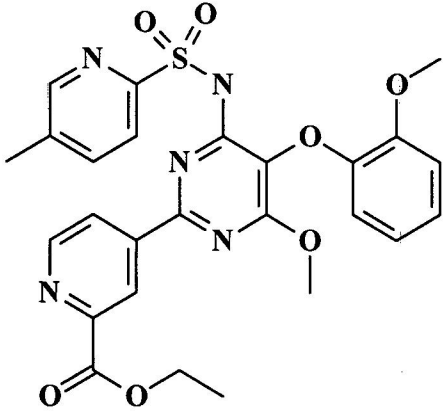
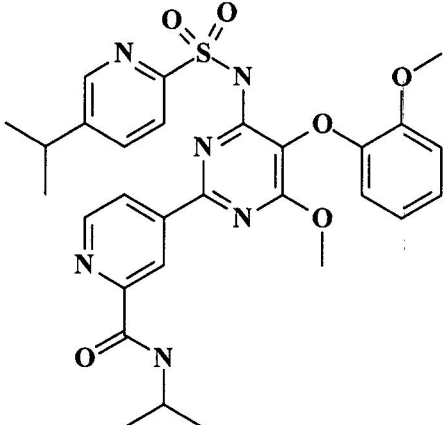
Adicionalmente, me permito manifestar a ese Despacho que el solicitante de la presente invención considera que el arte anterior más cercano a la materia objeto de la presente invención es únicamente **D1**, y no **D1** y **D2** como lo considera el señor Examinador. Lo anterior se debe a que el documento **D1** revela compuestos que resultan ser muy similares estructuralmente a aquellos de la presente solicitud y los cuales, además, son útiles como antagonistas del receptor de endotelina. Por el contrario, los compuestos revelados en **D2** presentan claras diferencias técnicas con aquellos de la presente solicitud como se explicó anteriormente. Por lo tanto, los compuestos de **D2** se alejan de las enseñanzas de la presente solicitud.

Por otra parte, es necesario tener en cuenta para juzgar el nivel inventivo de la presente invención, que el solicitante ha determinado que para alcanzar la efectividad clínica adecuada, es necesario que el compuesto en cuestión tenga a la vez a)

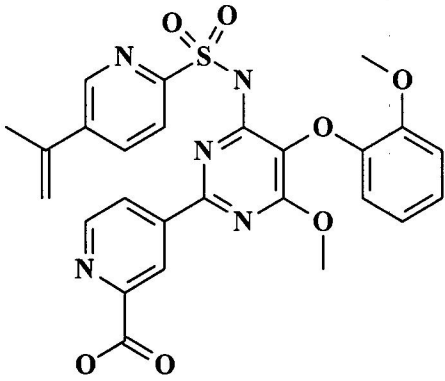
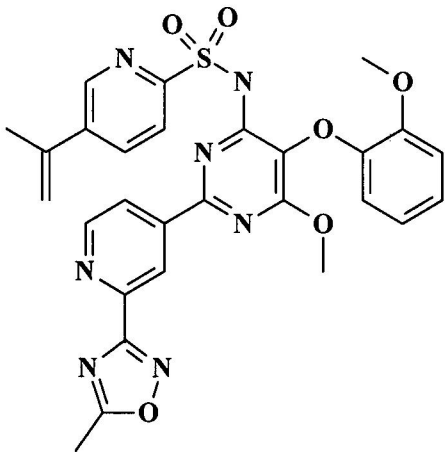
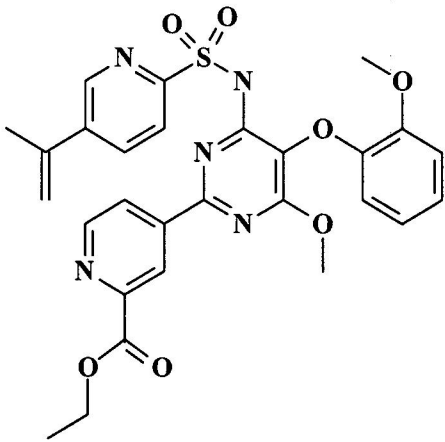
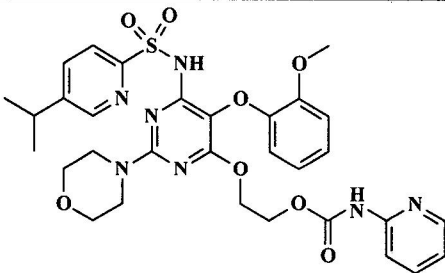
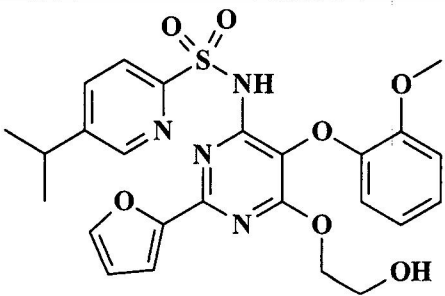
245
239

un valor de pA₂ de al menos 8.0 y b) una alta concentración en plasma. Por lo tanto, el problema de disponer de nuevos y mejores compuestos inhibidores de la endotelina, es resuelto por la presente invención al proporcionar antagonistas del receptor de endotelina que cumplen con ambos requerimientos, tal y como se puede determinar de los resultados que se presentan en la siguiente tabla:

Tabla I: Datos comparativos de la actividad de los compuestos de **D1** frente a los compuestos de la presente solicitud.

Compuesto / Estructura			Nivel en Plasma Cmax [ng/mL]	Dosis [mg/Kg de peso corporal] y pA ₂
#1	Presente solicitud Ejemplo 23		4'800	- Dosis: 5 - pA ₂ = ≥ 8.2
#2	Presente solicitud Ejemplo 50		7'100	- Dosis: 5 - pA ₂ = ≥ 8.2

246
240

#3	Presente solicitud Ejemplo 66		6'000	- Dosis: 5 - $pA_2 = \geq 8.2$
#4	Presente solicitud Ejemplo 70		11'000	- Dosis: 5 - $pA_2 = \geq 8.2$
#5	Presente solicitud Ejemplo 74		7'400	- Dosis: 5 - $pA_2 = \geq 8.2$
#6	EP071387 5 Ejemplo 34		1'500 - 2'000	- Dosis: 8 - $pA_2 = 9.7$
#7	EP 0713875		< 2'000	- Dosis: 5 - $pA_2 = 8.3$

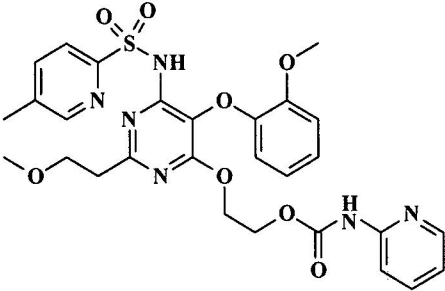
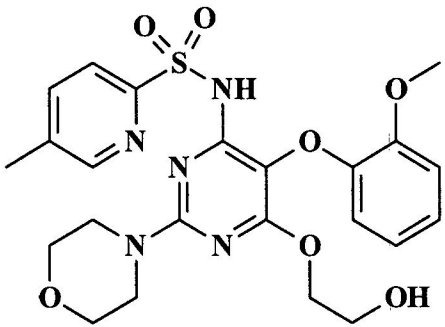
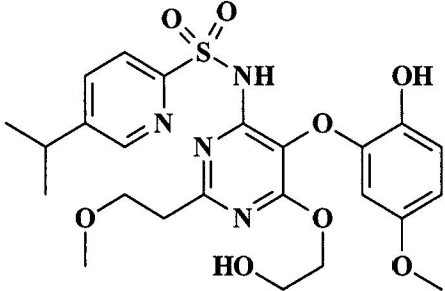
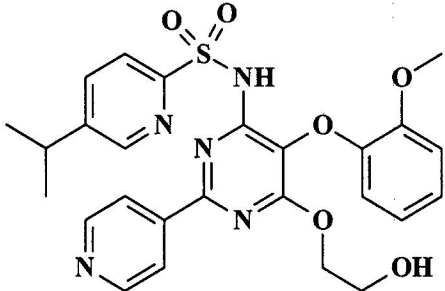
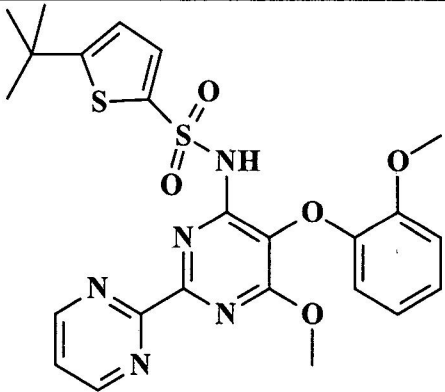
= 246
11

= 211

= 246

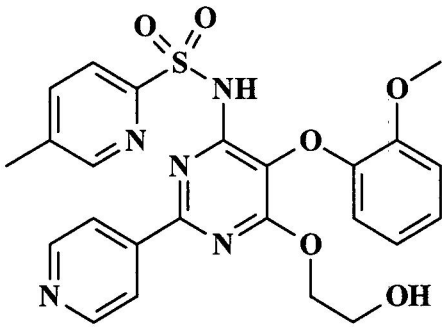
= 246

247
241

#8	EP 0713875		< 200	- Dosis: 5 - pA ₂ = 8.8
#9	EP 0713875		2'000 - 3'000	- Dosis: 5 - pA ₂ = 7.6
#10	EP 0713875		< 200	- Dosis: 5 - pA ₂ = n/d
#11	EP 0713875		> 2'000 pero < 10'000	- Dosis: 5 - pA ₂ = 7.9
#12	EP 0713875		n/d	- Dosis: 5 - pA ₂ = 7.1

247
241
los
solcitu

248
242

#13	EP 0713875		n/d	- Dosis: 5 - pA ₂ = 7.2
-----	---------------	--	-----	---------------------------------------

"n/d = No determinado" ** 7' es mejor*

Como se desprende de los datos proporcionados por el solicitante, los resultados obtenidos con los compuestos de **D1** no satisfacen los requerimientos mencionados para alcanzar la efectividad clínica deseada, en términos del nivel de compuestos en plasma, por ejemplo, el compuesto #6 en la tabla I, presenta un valor de **1'500 a 2'000**, que es muy inferior a los valores obtenidos con **los compuestos de la presente invención que son de 4'800, 7'100, 6'000, 11'000 y 7'400**. O en otro caso, tienen un valor de **pA₂ por debajo de 8.0**, como por ejemplo, el compuesto #11 en la tabla I, tiene **un valor de pA₂ de 7.9**. En este punto es necesario tener en cuenta que tal como se indica en la página 31, línea 25 de la descripción de la presente solicitud, **pA₂ es un valor logarítmico**. Por lo tanto, un incremento del valor de pA₂, en una unidad, significa un incremento de 10 veces en la actividad inhibitoria.

3 de la anterior

En contraste con los resultados obtenidos con los compuestos de **D1**, de manera sorprendente los compuestos de la presente invención satisfacen ambos requisitos previamente mencionados para alcanzar la eficacia clínica, es decir, además de un valor pA₂ de **por lo menos 8.2**, los compuestos de la presente invención **presentan niveles de compuesto activo mucho más altos en plasma** comparados con los compuestos de **D1**.

Después el # 11

Estos datos comparativos claramente muestran que los compuestos de la presente invención son superiores a aquellos de **D1**. Por otra parte, nada en el arte anterior sugiere que la

243
243

estructura química empleada en la presente solicitud pueda alcanzar la efectividad clínica antes mencionada. Así, los compuestos de la presente solicitud son inventivos sobre las enseñanzas de **D1**.

Con respecto a las enseñanzas de **D2**, con base en las cuales se objeta el nivel inventivo, el señor Examinador debe observar que los compuestos #7, #9, #10, #11 y #13 mostrados en la tabla I, tienen una estructura química similar a aquellos compuestos revelados en **D2**, debido a que tienen un grupo hidroxialcoxi sobre el grupo pirimidinilo en lugar del grupo metoxi que presentan los compuestos de la presente solicitud. El hecho de que todos estos compuestos no satisfacen los criterios a) y b), mencionados antes, sugiere razonablemente que los compuestos de **D2**, al igual que los compuestos de **D1**, tampoco cumplen tales requerimientos. Por lo tanto, los compuestos específicos enseñados en la presente solicitud, así como su procedimiento de obtención son inventivos sobre las enseñanzas del documento **D2**.

Ahora bien, es claro que las diferencias técnicas, le imprimen un efecto técnico sorprendente a los compuestos resultantes con respecto a los compuestos conocidos en el estado del arte (**D1** y **D2**). Esta apreciación, se ve soportada por el Manual Andino de Patentes, que en su acápite, "c) Inventiones de selección", establece: *"...los miembros del grupo reducido reivindicado exhiben unos efectos técnicos sorprendentes no descritos en el estado de la técnica. **En este caso, el grupo reducido reivindicado es nuevo (selección) y posee altura inventiva si el efecto técnico es sorprendente frente a las indicaciones del estado de la técnica**⁵".* (resaltado fuera de texto).

propio
propio
al estado

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los datos anexados por el solicitante, los cuales demuestran claramente que los cambios realizados en la estructura de compuestos similares, y específicamente los

⁵ Ibid, página 82.

250
244

cambios que se presentan en la estructura de los compuestos reivindicados en la presente invención, llevan a obtener actividades *in vivo* completamente diferentes entre si, y superiores en el caso de los compuestos de la presente solicitud. Comportamiento que naturalmente no puede ser predicho de ninguna forma y al cual únicamente se puede llegar por medio de trabajo experimental.

La tabla I demuestra, que si bien los compuestos de **D1** y **D2** son estructuralmente muy similares a los de la presente invención, **la actividad biológica de estos compuestos varia en forma significativa e inesperada**. Además, demuestra que las similitudes estructurales existentes entre tales compuestos **no conllevan de ninguna manera la obtención de sustancias con la misma actividad biológica**, como pretende hacerlo entender el señor Examinador. Aún más, estos datos demuestran que **inclusive el cambio más pequeño a nivel estructural que se realiza sobre una molécula puede conducir a variaciones ampliamente significativas en la actividad biológica**.

Al realizar una comparación de los resultados obtenidos para los compuestos del estado del arte más cercano, con los de la presente solicitud, el señor Examinador podrá apreciar claramente que existen grandes diferencias en lo referente a la actividad biológica resultante. Es decir que **los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud resultan ser mucho mas efectivos como inhibidores del receptor de endotelina, en comparación con los compuestos del arte anterior citado (D1 y D2)**, a pesar de que estos compuestos presenten una gran similitud estructural con los compuestos reivindicados.

Como ya se había establecido, la anterior es una prueba más de que incluso el cambio estructural mas pequeño conlleva diferencias altamente significativas sobre la actividad biológica *in vivo* de compuestos químicos estructuralmente muy similares. En consecuencia, las diferencias estructurales

existentes entre los compuestos de la presente invención y los del estado de la técnica se pueden evidenciar claramente en la sorprendente e inesperada actividad mejorada que presentan como inhibidores del receptor de endotelina los compuestos de la presente invención. Por lo cual, se constituyen en un aporte al estado la técnica y un salto en la regla técnica, para su aplicación como medicamentos mucho más eficaces en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la actividad de la endotelina.

En efecto, me permito llamar la atención del señor Examinador a que antes de la presente invención **no eran conocidos, ni podría haberse predicho cuales serían los compuestos específicos revelados, y mucho menos, cuales de estos compuestos podrían ser biológicamente más activos.**

Aún más, no existe dentro del campo técnico relacionado con compuestos inhibidores del receptor de endotelina, ni dentro de las ciencias farmacéuticas o químicas en sí, un método o procedimiento que le permita predecir a la persona versada en la materia cual será en realidad la actividad y la utilidad resultante de cada uno de los compuestos resultantes de las múltiples y diferentes modificaciones estructurales que se puedan realizar en la estructura de una molécula en particular.

En consecuencia, es claro que ni los compuestos revelados por la presente solicitud, ni sus sorprendentes resultados de actividad como inhibidores del receptor de endotelina, podrían resultar obvios o evidentes para una persona versada en la materia que tomara como base las enseñanzas del documento **WO 9619459 (D2)**, toda vez que dicho documento describe una variedad de compuestos estructuralmente diferentes a los de la presente solicitud. Además, en ningún momento enseña o siquiera sugiere alguno de los compuestos específicos reivindicados, ni su procedimiento de obtención, y mucho menos que tales compuestos puedan presentar la actividad farmacéutica mejorada que se obtiene. Por lo tanto, la presente invención es completamente **INVENTIVA** sobre las

252
246

enseñanzas de los documentos citados, particularmente, sobre las enseñanzas del documento **D2**.

ARGUMENTOS DEL EXAMINADOR

El señor Examinador argumenta la falta de novedad de la presente invención de la siguiente manera: "*La anterioridad **D1** describe los compuestos derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de fórmula (I)...- La anterioridad **D2** describe derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de la fórmula (I)*".

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar que la anterior es una apreciación muy subjetiva y equivocada por parte del señor Examinador, toda vez que como ya se ha demostrado, las sulfonamidas heterocíclicas de la presente solicitud son compuestos específicos, que no son particularmente revelados por el documento **D1**, el cual enseña en forma muy general una gran cantidad de compuestos, pero no enseña en ninguno de sus apartes los compuestos ahora reivindicados. Además, con respecto al documento **D2**, se ha demostrado en forma contundente que las diferencias técnicas existentes no habían sido reveladas en forma directa y explícita en ninguno de los apartes de dicho documento.

Por lo tanto, el señor Examinador incurre en el error de afirmar en forma categórica que los compuestos de la presente invención han sido anticipados por las enseñanzas de los documentos citados **D1** y **D2**. Para afirmar esto, es necesario que el señor Examinador sustente la falta de novedad indicando en forma precisa cada uno de los apartes de los documentos citados en los cuales se enseñan en forma directa y nada ambigua cada uno de los compuestos de fórmula (I), por su nombre, estructura, condiciones de preparación, etc, tal como lo enseña el Manual Andino de Patentes.

En conexión con lo anterior, el citado Manual Andino establece lo siguiente: "*En caso de ausencia de novedad, el informe técnico deberá citar el antecedente que contiene todos los*

253
249

elementos de la reivindicación indicando los pasajes donde se encuentra cada uno de ellos⁶". (resaltado fuera de texto). Por lo tanto, el señor Examinador no se debe limitar simplemente a listar los posibles sustituyentes que menciona cada uno de los documentos citados, sin demostrar la previa revelación de los compuestos específicos de fórmula (I), en los documentos citados.

En cuanto al procedimiento de preparación de los novedosos compuestos de fórmula (I) de la presente invención, el señor Examinador objeta su novedad al afirmar lo siguiente: *"...porque el procedimiento comprende las mismas etapas, que el de la solicitud en estudio, por lo tanto en el proceso son iguales"*.

A este respecto, atentamente dirijo la atención de ese Despacho a la lectura de algunos párrafos de Breuer, en donde se establece lo siguiente: **"La novedad de los procedimientos, es decir, el invento, puede consistir: a) en la agregación de alguna nueva etapa; ... d) en tratar materiales en sí conocidos en forma también conocida en sí, pero que no había sido usada para el tratamiento de esos materiales.....En forma general, puede decirse que el nuevo procedimiento puede caracterizarse como invención: a) en la manera de operar; b) por los materiales que son operados, y c) por ambas cosas a la vez. En todos los casos - y como ocurre respecto de todas las demás invenciones - la pauta acerca de si existe o no invención nos la dará el resultado.....El procedimiento químico puede producir un nuevo resultado y ser, por consiguiente, patentable: ...(c) cuando mediante una o más reacciones practicadas en forma conocida, se tratan productos que nunca habían sido empleados para obtener el resultado perseguido"**⁷". (resaltado fuera de texto).

⁶ Ibid, página 62.

⁷ Breuer, C.M. Tratado de Patentes de Invención. Vol. I. Abeledo-Perrot Editores. Buenos Aires. Argentina. 1957. págs. 158 y 161.

254
248

En el presente caso, el modo de operar mediante las etapas del procedimiento de la presente invención y las materias primas empleadas con las condiciones adecuadas permiten llegar a obtener las sulfonamidas heterocíclicas de fórmula (I) específicas que presentan una actividad como inhibidores del receptor de endotelina mejorada, como lo demuestran los datos anexos en la tabla I, esto es, **un resultado novedoso e inventivo**. Por lo tanto, es evidente que el procedimiento para obtener los compuestos de fórmula (I) de la presente invención también es novedoso, toda vez que permite llegar a un resultado nuevo, no conocido hasta el momento en el estado de la técnica.

Por otra parte, el señor Examinador objeta también el nivel inventivo de la presente solicitud con respecto al documento **D2**, argumentando que: **"...para una persona normalmente versada en la materia, puede reemplazar un alcoxilo por otro, mediante el proceso de síntesis descrito en la misma anterioridad.....se obtienen los compuestos de la solicitud en estudio sin que se modifique el efecto terapéutico, por tal cambio, no se observa un efecto inesperado, por lo que la oficina considera que la invención no tiene nivel inventivo en los compuestos"**.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que la anterior es una apreciación equivocada del objeto de la presente invención, debido a que claramente se ha demostrado anteriormente que no existe dentro del documento **D2**, ninguna enseñanza que le permita a una persona versada en la materia llegar a obtener los compuestos de la presente invención. Los compuestos enseñados en **D2**, presentan una única y exclusiva posibilidad de sustituyente R^3 , que es un grupo hidroxialcoxi, mientras que en la presente solicitud corresponde solamente a un grupo metoxi. Por lo tanto, no existe dentro de dicho documento ninguna enseñanza que le permita a la persona versada en la materia reemplazar un grupo tan diferente como un hidroxialcoxi, por un grupo metoxi, como equivocadamente pretende hacerlo el señor

255
249

Examinador, aún más, cuando el documento **D2**, ni siquiera contempla dicho grupo metoxi como una posibilidad del sustituyente R³.

Adicionalmente, la afirmación del señor Examinador de que no se observa un efecto inesperado, resulta completamente irrelevante frente a los datos que aporta el solicitante en la tabla I del presente escrito. Mediante los cuales se demuestra en forma irrefutable que si existe un efecto técnico sorprendente y mejorado que se obtiene con los compuestos de la presente invención, el cual no podía haberse predicho a partir de las enseñanzas del estado de la técnica (**D1 y D2**).

En consecuencia, tanto el procedimiento, como los compuestos obtenidos mediante este, que son el objeto de la presente solicitud resultan completamente inventivos frente a las enseñanzas del documento **D2**, debido a que no resultan obvios o evidentes y además presentan un efecto técnico sorprendente e inesperado que no podía haberse predicho a partir de las enseñanzas del estado de la técnica.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo que establece la Interpretación Prejudicial 21-IP-2000 del 27 de Octubre de 2000, en la cual se dice lo siguiente: **"...el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales**

256
250

circunstancias de cada caso⁸". (el subrayado es mío). En la presente solicitud, tanto el procedimiento, como los novedosos compuestos de fórmula (I), son el producto de la creatividad y de un amplio trabajo de investigación por parte del solicitante. Además, para una persona normalmente versada en la materia no habría sido obvio que los compuestos específicos que ahora son reivindicados pudieran exhibir una efectiva actividad mejorada (ver tabla I) como para proporcionar una alternativa efectiva para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la endotelina.

En conclusión, de acuerdo con los argumentos expuestos anteriormente es completamente claro que **las sulfonamidas heterocíclicas de fórmula (I) de la presente solicitud, poseen la novedad y el nivel inventivo** requerido sobre las enseñanzas de los documentos citados como referencia **D1** y **D2**. Debido a que ninguno de dichos documentos enseña en forma específica las sulfonamidas heterocíclicas de la presente solicitud, y mucho menos sugieren la sorprendente e inesperada actividad mejorada como inhibidores de la endotelina, que exhiben los novedosos e inventivos compuestos de la presente invención.

4. Anexo me permito presentar:

- (i) Sustitución de Poder a mí conferida para obrar en el presente asunto;
- (ii) Recibo número 04-81,466 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (iii) Copia de las páginas 93 a 104 del nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplazan las que se encuentran actualmente bajo estudio, en las cuales se han modificado las reivindicaciones como se expuso anteriormente.

⁸ Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena. No. 631. Lima, 10 de Enero de 2001. Capítulo I. p. 29.36

257
257

5. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **17 NOV 2004**
 Ante mi PABLO MENDEZ BARAJAS
 NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ
 Comparacion:
Alicia Lloreda Ricaurte
 quien (es) exhibió(eron) la(s)
C.C. 39.690.713
53.215
 y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto. En constan-
 cia se firma esta diligencia.

Alicia Lloreda Ricaurte

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



258
252

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.,-Expediente No. 00-001.821.-

Yo, **GUSTAVO TAMAYO ARANGO**, mayor de edad y vecino de esta ciudad, abogado titulado e inscrito, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad industrial de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basle, Suiza, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mí conferido a la doctora **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, abogada titulada e inscrita, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, para que continúe representándola en el trámite de la referencia.

La mencionada apoderada tendrá las mismas facultades a mí conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistir, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

Atentamente,

Gustavo Tamayo
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
C.C. No. 79'152.549 de Usaquén
T.P. No. 37.172

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **17 NOV 2004**
Ante mí **PABLO MENDEZ BARAJAS**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
Comparacionaron:
[Firmas]
quien (es) exhibió(n) **C.C. 79'152.549**
79'152.549
37.172
y declararon que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

Gustavo Tamayo
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
C.C. No. 79'152.549 de Usaquén



259
253

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00001821 00000005

Folios: 35

Fecha (AMD): 2004-11-17 16:57:16

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

NIT : 800176089-2

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 81,466
FECHA : OCTUBRE 14 DE 2004

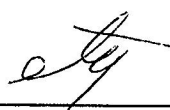
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713710	14/10/2004	1,122,000.00

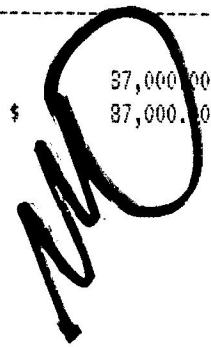
***** CONCEPTO *****

INT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	37,000.00
	TOTAL :	\$ 37,000.00
OCHENTA Y SIETE MIL PESOS		

RESPONSABLE :



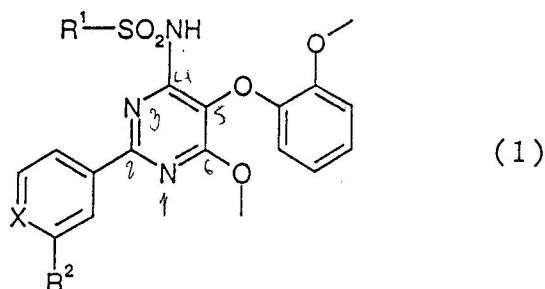
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



260
254

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I)



donde

R^1 es piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiazolinilo u oxazolilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_7 , hidroxialquilo- C_1-C_7 , o alquenoilo C_1-C_7 ;

R^2 es R^{21} , $-Y-R^{22}$ o heterociclilo, donde heterociclilo puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, con hidroxilo, alquenoilo C_1-C_7 , amino, alcanoilamino C_1-C_7 , alcoxycarbonilamino C_1-C_7 , alquilo C_1-C_7 o hidroxialquilo- C_1-C_7 ;

R^{21} es ciano, hidroxialquilo- C_1-C_7 , carboxi, $-C(O)NR^aR^b$, $-(CH_2)_{1-4}NHR^c$, $-(CH_2)_{1-4}NHC(O)NH(CH_2)_{0-3}CH_3$, amidino, hidroxiamidino, alcoxycarbonilo C_1-C_7 o hidroxialcoxycarbonilo- C_1-C_7 ;

R^{22} es hidrógeno, alcanoililo C_1-C_7 , carboxialquilo- C_1-C_7 , alcoxycarbonilo C_1-C_7 , alcoxycarbonilo- C_1-C_7 -alquilo- C_1-C_7 , carbamoilalquilo- C_1-C_7 , di-alquilcarbamoilo- C_1-C_7 -alquilo- C_1-C_7 , alilo, alquilo

261
25

C₁-C₇ o hidroxi-alquilo-C₁-C₇;

R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₇, sustituido opcionalmente con hidroxilo o alcoxi C₁-C₇;

R^b es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

5 R^c es hidrógeno, acetilo o alquilsulfonilo C₁-C₇;

X es -CH- o -N-; e

Y es -O-, -NH-;

y las sales y los ésteres derivados farmacéuticamente aceptables.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es piridilo o tiazolilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo-C₁-C₇, o alquenilo C₁-C₇.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es piridilo o tiazolilo, sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₇, o alquenilo C₁-C₇.

4. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, donde R²¹ es ciano, hidroxi-alquilo-C₁-C₇, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-C₇, -C(O)NR^aR^b,
20 -CH₂NHR^c, amidino, hidroxiamidino o -CH₂NHC(O)NHCH₂CH₃, y R^a, R^b y R^c tal como se define en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1-3, donde R²¹ es ciano, carboxi, carbamoilo, alcóxicarbonilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo-C₁-C₇, aceti-
25 laminometilo o metilsulfonilaminometilo.

6. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 5 donde R² es R²¹, -Y-R²² o heterociclilo seleccionado a partir de 2-pirimidinilo, 2-imidazolilo,

262
256

[1,2,4]oxadiazol-3-il, 2-oxazolilo o 2-tiazolilo, opcional-
mente mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, con
alquilo : C₁-C₇, hidroxialquilo-C₁-C₇, alquenilo
C₁-C₇, alcoxycarbonilamino C₁-C₇, alcanoilamino C₁-C₇,
5 hidroxio amino.

7. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivin-
dicaciones 1-5 donde R² es R²¹, -Y-R²² o heterociclico se-
leccionado a partir de 2-pirimidinilo, 2-imidazolilo o
[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, sustituido opcionalmente con
10 alquilo C₁-C₇, isopropenilo, t-butoxicarbonilamino, for-
milamino, acetilamino, hidroxio, amino o hidroximetilo.

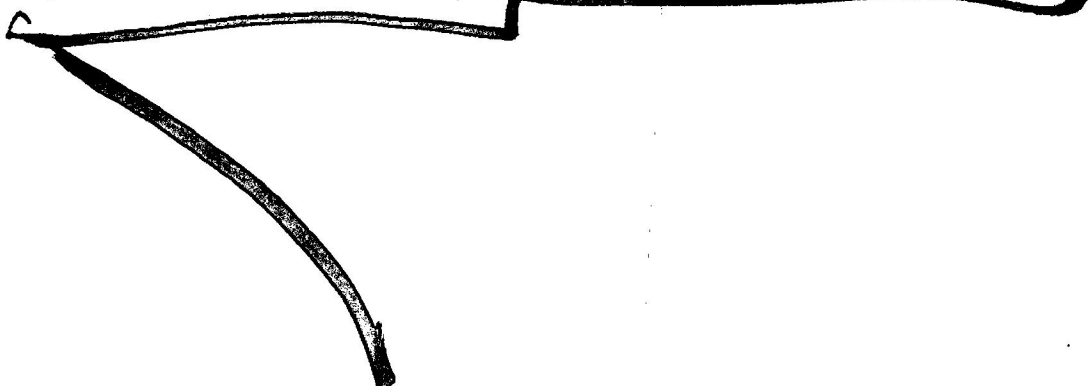
8. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivin-
dicaciones 1-7, donde R²² es hidrógeno, alquilo C₁-C₇,
carboximetilo, alcoxycarbonilo-C₁-C₇, -alquilo-C₁-C₇,
15 carbamoilmetilo, dimetilcarbamoilmetilo, hidroxialquilo-
C₁-C₇ o acetilo.

9. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivin-
dicaciones 1-7, donde R²² es hidrógeno, alquilo C₁-C₇,
alcoxycarbonilo-C₁-C₇, -alquilo-C₁-C₇, o hidroxio-
20 alquilo-C₁-C₇.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccio-
nadao del grupo que consiste en:

ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-
piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-
25 carboxílico,

éster metílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-
fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-
il]-piridin-2-carboxílico,



263
257

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

éster etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

10 N-hidroxi-4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamida,

15 ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2[2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida,

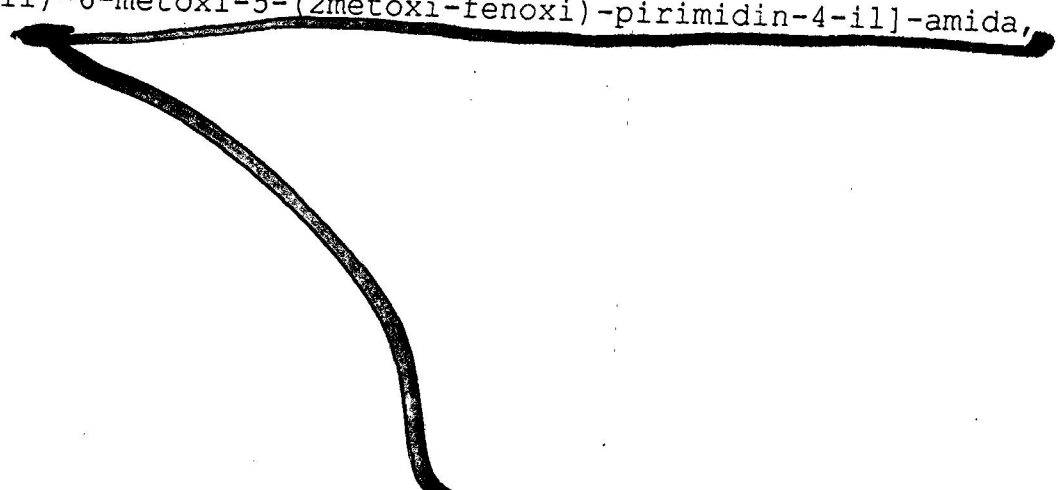
ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(metanosulfonilamino-metil)piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

20 ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-[2-metanosulfonilaminometil)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)2-[2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida,

25 ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,



264
258

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida y

5 ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-4-il]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

10 éster etílico del ácido {3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenoxi}-acético,

15 ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

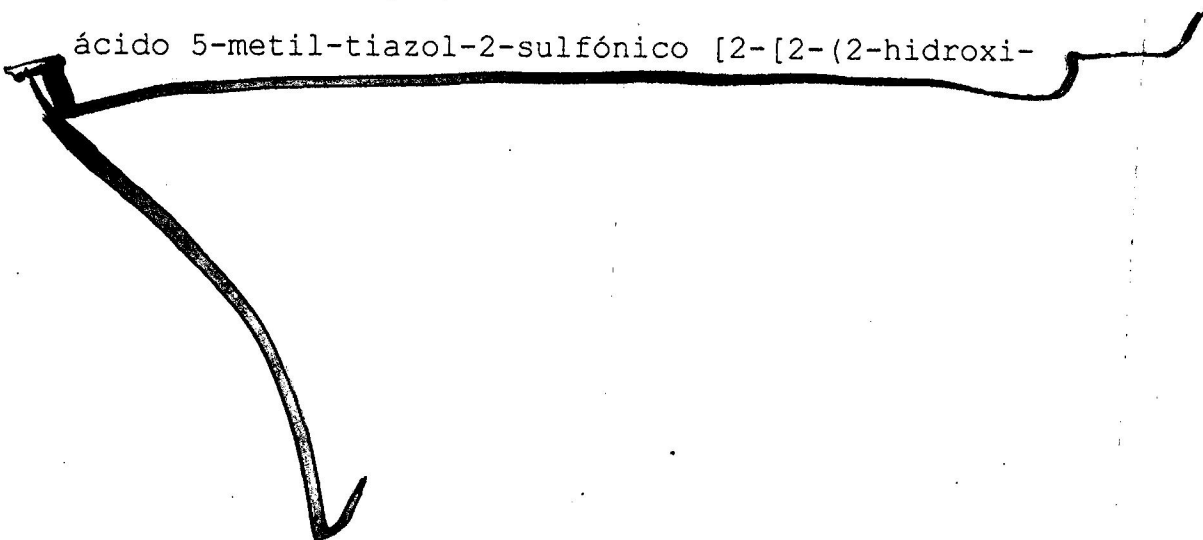
N-{4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil-acetamida,

20 ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster isopropílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

25 éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

ácido 5-metil-tiazol-2-sulfónico [2-[2-(2-hidroxi-



265
259

etoxi)-piridin-4-il]6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

amida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

N-hidroxi-4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxamidina,

ácido acético 3-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-fenil éster,

éster metílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico y

éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-ciano-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

éster metílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

5 ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

éster etílico del ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

10 amida del ácido 5-isopropil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

amida del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

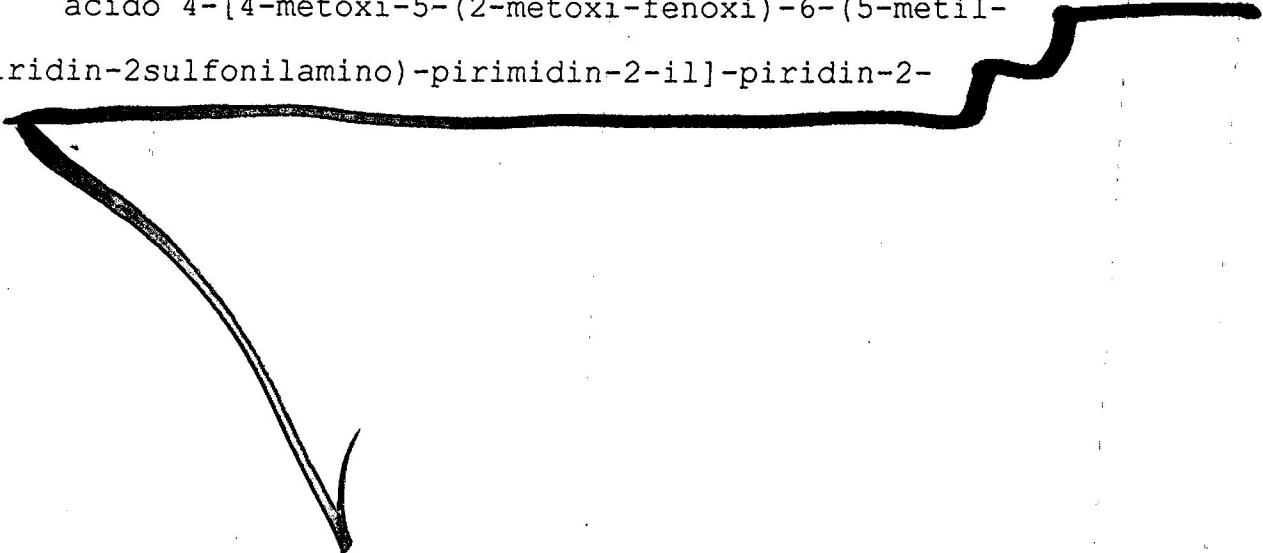
éster etílico del ácido 4-[4-(5-isopropil-piridin-2-sulfonilamino)-6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico,

20 ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico {6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-2[2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-4-il]-pirimidin-4-il}-amida y

éster 1-acetoxi-etílico del ácido 4-[4-Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

25 12. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 4-[4-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2-sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-



267
261

carboxílico,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(3-hidroxi-fenil)-6-metoxi-5-(2metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

ácido 5-metil-piridin-2-sulfónico [2-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-6-metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-il]-amida,

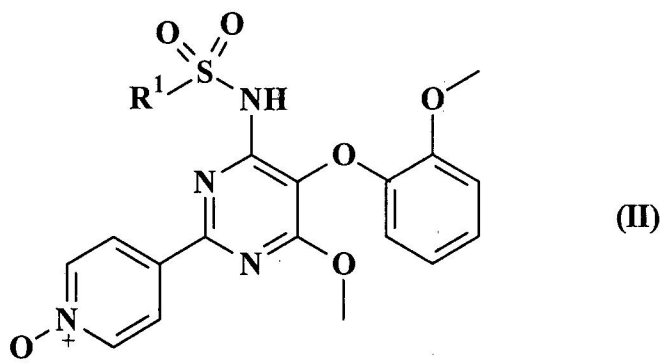
éster 1-acetoxi-etílico de ácido 4-[4-Metoxi-5-(2-metoxi-fenoxi)-6-(5-metil-piridin-2sulfonilamino)-pirimidin-2-il]-piridin-2-carboxílico.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que adicionalmente comprende cualquiera de los compuestos activos seleccionados de fármacos antihipertensivos, antiarrítmicos, antianginosos, antitrombóticos y agentes que reducen los lípidos así como antioxidantes.

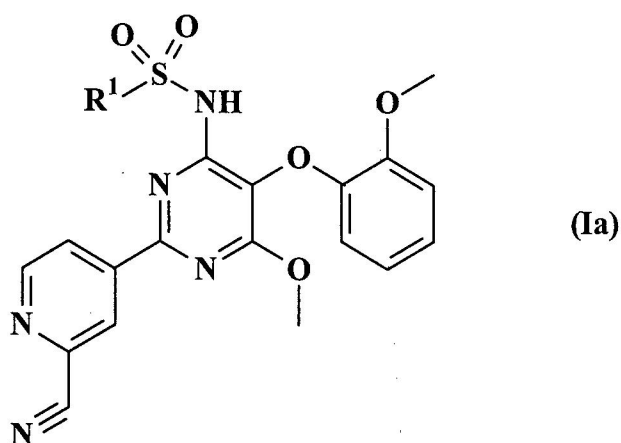
15. Un proceso para la preparación de compuestos descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, el cual proceso comprende:

a) La reacción de un compuesto de la fórmula (II)

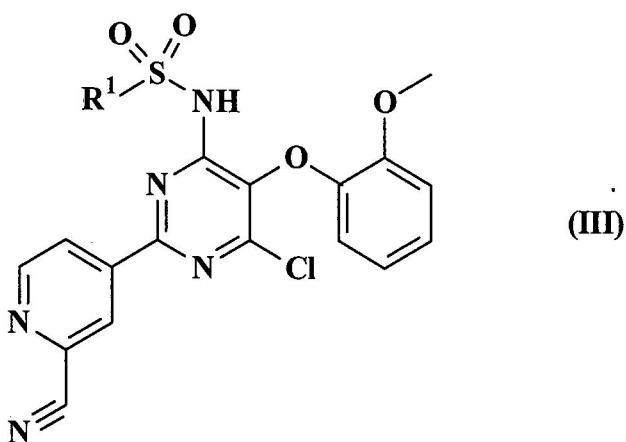


donde R¹ es como se define en la reivindicación 1, con cianuro de trialquilsililo y una trialquilamina para dar un compuesto de la fórmula (Ia)

268
262



donde R^1 es como se define en la reivindicación 1; o
b) La reacción de un compuesto de la fórmula (III)



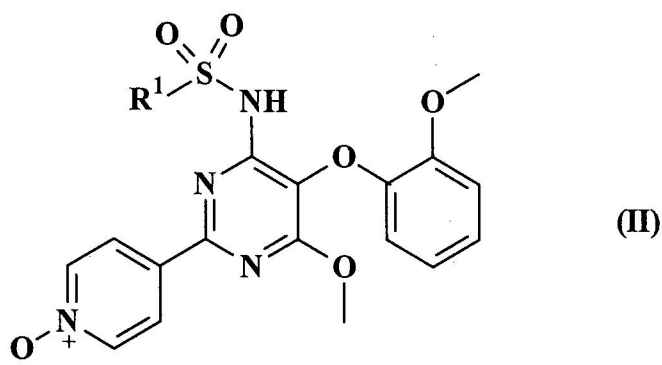
donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, con metilato sódico en metanol para dar el intermediario iminoéter correspondiente, seguido, si se desea, por tratamiento con una base tal como NaH para dar un compuesto de la fórmula (Ia), en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1; o

c) Las reacciones de acuerdo con los pasos a) o b) anteriores, seguidas por la conversión posterior del compuesto de la fórmula (Ia) en un compuesto de la fórmula (I), donde R^2 es un residuo R^{21} y R^{21} es como se define en la reivindicación 1; o

269
263

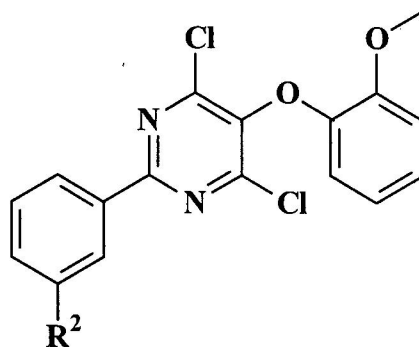
d) La conversión de un compuesto de la fórmula (I), donde X se define en la reivindicación 1, R^2 es un residuo R^{21} y R^{21} es hidroxiamidino, en un compuesto de la fórmula (I), donde R^2 es una (1,2,4)-oxadiazol sustituido opcionalmente, mediante cierre del anillo con un grupo funcional adecuado capaz de suministrar un átomo de carbono al anillo heterocíclico, y/o sus formas activadas correspondientes; o

e) La reacción de un compuesto de la fórmula (II)



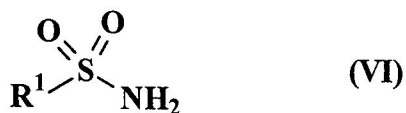
donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, con un alcohol con un grupo funcional correspondiente, con cloruro de tosilo como reactivo, en presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula (I), donde R^2 es $-OR^{22}$ y R^1 y R^{22} son como se definen en la reivindicación 1; o

f) La reacción de un compuesto de la fórmula

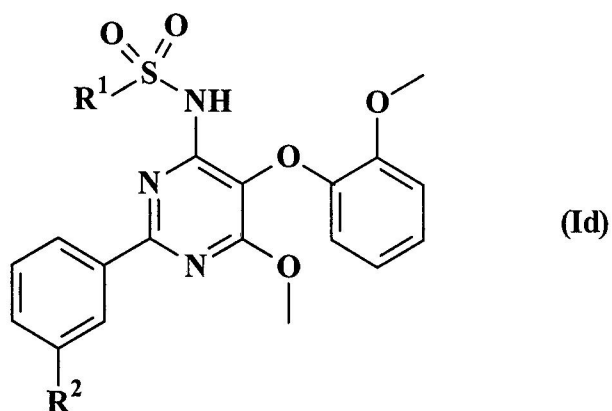


270
264

en donde R^2 es como se define en la reivindicación 1, con una sulfonamida de la fórmula (VI)



donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, en un solvente adecuado en presencia de una base adecuada, seguida por el tratamiento con metanol para dar un compuesto de la fórmula (Id)



donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1; o

g) La reacción de acuerdo con el paso f) anterior, donde R^2 es ciano y R^1 es como se define en la reivindicación 1, seguido por la conversión posterior del producto en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es heterociclilo o un residuo $-R^{21}$; o

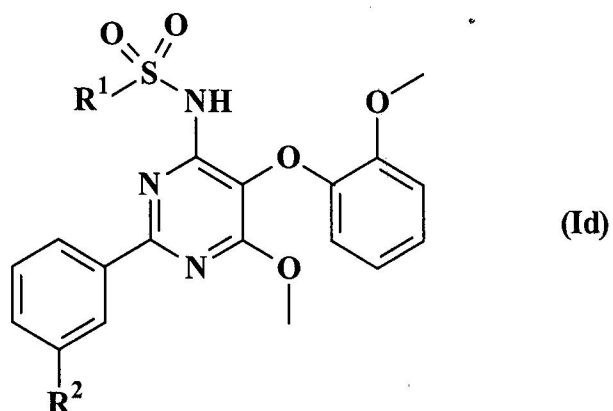
h) La reacción de acuerdo con el paso f) anterior, donde R^1 es como se define en la reivindicación 1 y

(i) R^2 es ciano, seguido por la conversión posterior del producto en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es heterociclilo o un residuo R^{21} ; o

(ii) R^2 es $-Y-H$, seguido por la conversión posterior del producto en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es $-Y-R^{22}$; o

27
265

i) La conversión de un compuesto de la fórmula (Id)



donde R^1 son como se definen en la reivindicación 1 y

(i) R^2 es alcoxycarbonilo- C_1-C_7 , -alquilo- C_1-C_7 , en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es carboxialquilo- C_1-C_7 o hidroxialquilo- C_1-C_7 ; o

(ii) R^2 es carboxialquilo- C_1-C_7 , en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es di-alquilcarbamoilo- C_1-C_7 , -alquilo- C_1-C_7 ; o

(iii) R^2 es hidroxilo o amino, en un compuesto de la fórmula (Id), donde R^2 es un residuo Y-alcanoilo- C_1-C_7 , o -Y-alcoxycarbonilo- C_1-C_7 .

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, siempre que se preparen por el proceso de la reivindicación 15.

272
266

379
2004.12.10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No.0-1821

Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/18

Concepto Técnico No.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- capítulo descriptivo, folios 6 a 97;
- capítulo reivindicatorio completamente modificado, folios 260 a 271;
- 1° examen de forma, folio 117 y 118;
- respuesta técnica al 1° examen de forma, folios 182 a 184;
- solicitud de la cual se reivindica prioridad, y la traducción exigida 122 a 180;
- 2° examen de forma, folio 195;
- Solicitud del examen de patentabilidad, folios 197 y 198;
- examen de patentabilidad, folios 199 a 118;
- Examen de patentabilidad, folios 199 a 229;
- Respuesta al examen de patentabilidad, 232 a 271;

Objeto de la invención:

El título de la invención es "SULFONAMIDAS HETEROCICLICAS NOVEDOSAS"
El objeto de la presente solicitud se refiere al compuesto derivados pirimidinsulfonamino fenil eter, proceso de obtención y composiciones que los contienen; este compuesto.

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

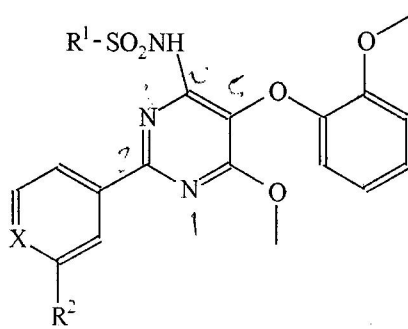
En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer

273
267

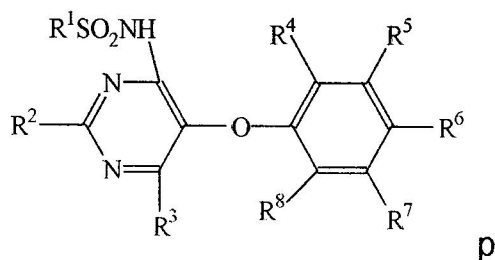
la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio. Reivindicaciones 1 a 16, folios 260 a 271, consultada la fuente de información con que cuenta este despacho, se encontró documentos relacionados y que fueron citados en examen de patentabilidad, por lo cual fue modificado y restringido el capítulo reivindicatorio, dichas solicitudes son EP0713875 y WO9619459

Evaluación de Novedad:

Esta se evaluó por comparación entre lo reclamado como nuevo y los documentos citados arriba y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y se determinó la solicitud en estudio basa su novedad en los compuestos derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de fórmula (I):

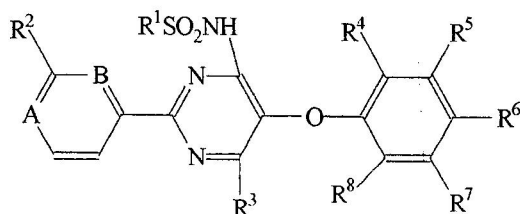


-La anterioridad D1 describe los compuestos derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de formula (I):



Por **ejemplo** cuando R1 significa 2-piridilo, tiazolilo o pirrollo; R2 =fenil R3=alcoxilo C₁-C₇; R4=alcoxilo C₁-C₇; R5-R8= hidrogeno. Igual estos compuestos son utilizados para preparar medicamentos, para el tratamiento de desordenes asociados con las actividades de la endotelina.

-La anterioridad D2 describe derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de la formula (I):



Por **ejemplo** cuando R1 significa piridilo, tiazolil o pirrollo; R2 =fenil; R3=O(CH₂)OH; R4=alcoxilo, donde el alquil el metilo = -O-metil; R5-R8= hidrogeno, A es N y B es CH; estos compuestos son utilizados para preparar medicamentos, para el tratamiento de desordenes asociados con las actividades de la endotelina. El proceso para su obtención se esta descrito y reivindicado (reivindicación 15) , y como proceso es exactamente igual al que se reclama como nuevo en la solicitud en estudio.

Ahora bien, tal como puede observarse debido a que tal como fue transformado y restringido el capitulo reivindicatorio después del examen de patentabilidad, se puede decir que la incorporación del sustituyente fenil o piridil en la posición 2 del anillo pirimidinico, aparenta ser unos compuestos no descritos específicamente en la publicación EP 0713875, por lo tanto esta oficina puede considerar nuevos los compuestos reclamados en el nuevo capitulo reivindicatorio de la presente solicitud.

Evaluación del Nivel Inventivo:

El art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"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."*

Los derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de formula de formula (I) de la solicitud no se encuentran igual en el estado de la técnica y para una persona del nivel medio no le era factible prever posibles los efectos "mejorados" mostrados en la tabla adjunta en el memorial de respuesta técnica al examen de patentabilidad tomando los compuestos ya conocidos, por lo tanto la oficina considera que la invención tiene nivel inventivo, cumpliendo con el requisito del art. 16.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El art. 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria, la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios."*

275
269

Los derivados pirimidinsulfonamino fenil eter de formula de la presente solicitud son susceptibles de ser obtenidos por los procedimientos de síntesis reclamados, en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, para producir medicamentos, por lo tanto se considera que tiene aplicación industrial.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** el privilegio solicitado para las nuevas reivindicaciones 1 a **16**, folios 260 a 271; y de acuerdo con la materia concedida el titulo debe quedar " DERIVADOS DE 5-FENOXI-PIRIMIDIN-4-AMIDA ".

Bogotá, D. C., 10 de diciembre de 2004.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1630	JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202012
-------------------------------------	---	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

270

RADICACIÓN: 0-1821

EDICTO No. 311

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 32028 de 27-DIC-2004**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" DERIVADOS DE 5-FENOXI-PIRIMIDIN-4-AMIDA "

Clasificación IPC: A 61 K 31/18.

Reivindicación(es): 1 a 16 **Folio(s):** 260 a 271.

Titular(es): F. HOFFMANN – LA ROCHE A.G.

Domicilio(s): Basle, Suiza.

Inventor(es): Volker Breu, Philippe Coassolo, Rolf Huber, Werner Neidhart, Henri Ramuz, Sébastien Roux y Hans Peter Wessel.

Prioridad Nº 99100784.0 **Fecha:** 18 de enero de 1999 **País:** CH.

Vigente desde: 14 de enero de 2000 **Hasta:** 14 de enero de 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

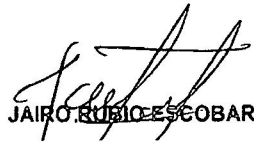
ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de F. Hoffmann – La Roche A.G., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

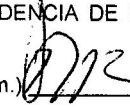
NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

27 DIC. 2004

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 12-ENE-2005  Este edicto se desfija hoy 25-ENE-2005 a las cinco (5:00 p.m.) 
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 311