

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

530 N

- 2 -

1. En atención a la primera observación del Examinador Técnico, dirigida al uso del término “profármaco” en las reivindicaciones, me permito aclarar que el término “profármaco” es comúnmente utilizado por aquellos versados en el arte por lo que sería fácil para aquellos establecer inequívocamente los compuestos a los que se hace referencia. Adicionalmente, me permito señalar que el término “profármaco” se encuentra inequívocamente definido en la página 39, líneas 9 a 14, del Capítulo Descriptivo, a la luz del cual deben ser interpretadas las reivindicaciones, según Art. 34 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena. Dicha definición es la siguiente:

“un ‘profármaco’ es un precursor de fármaco que, después de la administración, libera el fármaco *in vivo* por medio de algunos procesos químicos o fisiológicos (por ejemplo, un profármaco, cuando se lleva al pH fisiológico o por medio de una acción enzimática se convierte en la forma de fármaco deseada).”

Dicha ilustración, es suficiente para que una persona versada en la técnica pueda entender inequívocamente los compuestos a los que se refiere el Capítulo Reivindicatorio. Adicionalmente, los profármacos de los compuestos de la presente invención son una parte indispensable para su adecuada protección. Puede imaginarse el Examinador la situación en la que un compuesto con una estructura diferente a los compuestos de la presente invención es convertido *in vivo*, mediante una acción fisiológica, a un compuesto de la presente invención, proporcionando el efecto biológico concebido en la presente invención y usurpando de manera perspicaz e injusta el concepto inventivo de la presente solicitud. Adicionalmente ha sido practica reiterada de ese Despacho aceptar reivindicaciones para sales de compuestos farmacéuticos, que en últimas son una especie de profármaco en cuanto la sal se disocia y libera el ingrediente activo. Consecuentemente, comedidamente insisto sobre el uso de dicho término en el Capítulo Reivindicatorio.

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

531 2

- 3 -

Sin embargo en el evento que el Examinador insista en su posición, ruego que simplemente considere eliminada la frase que contiene la palabra “profármaco” del Capítulo Reivindicatorio, mas no considerar que la presente constituya una respuesta inadecuada y dé lugar a una declaración de abandono. Para facilidad del Examinador Técnico, adjunto un Capítulo Reivindicatorio el cual contiene la frase en la que aparece la palabra “profármaco” entre corchetes.

2. En atención a la segunda observación del Examinador Técnico, dirigida a las Reivindicaciones 27 y 28, me permito modificar dicha reivindicación de tal forma que no se reivindica un estuche (kit), sino una “presentación”. Se espera que con esta modificación se aclare que el objeto de estas reivindicaciones es proteger otra modalidad del concepto inventivo, donde los componentes de la composición reclamada no necesariamente se encuentran mezclados, y que por el contrario, es el usuario final quien los combina. El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene este cambio.

3. En atención a la cuarta observación del Examinador Técnico, dirigida al Extracto para Publicación y a la Tarjeta de Archivo Temático, y acogiendo la amable sugerencia de éste, adjunto Nuevo Extracto para Publicación y Nueva Tarjeta de Archivo Temático, los cuales contienen un resumen donde aparece la estructura de fórmula I junto con sus sustituyentes. Para tal efecto también adjunto recibo por excedente de palabras sobre 150 por un monto de \$356.000,00 pesos.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

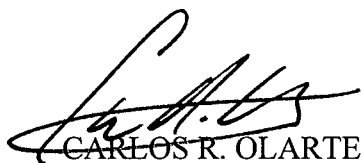
BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

- 4 -

4. En atención a la ultima observación del Examinador Técnico, adjunto el arte final en tamaños 12 x 12 cm (duplicado) y 6 x 6 cm en papel mantequilla.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

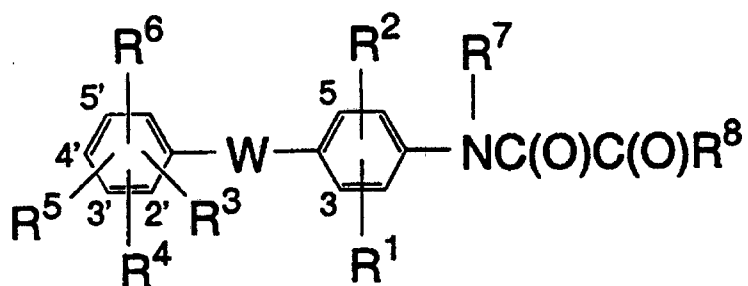
Anexos: Arte Final.
 Capítulo Reivindicatorio Modificado.
 Nuevo Extracto para la Publicación.
 Nuevas Tarjetas para el Archivo Temático -
 Recibo por Excedente de Palabras.

533

~~533~~
L

Nota:
Se retira arte final de
12x12 cm para anexar al
extracto para publicación
2020-40

C



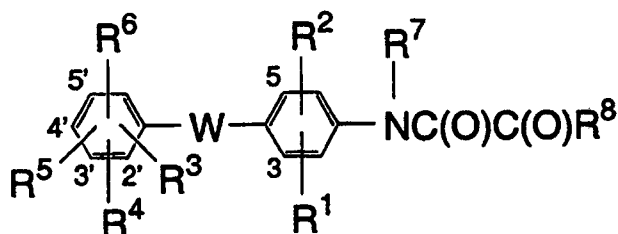
(I) ,

535-010
7

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de Fórmula



(I)

un "profármaco" del mismo, un isómero geométrico u óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, de dicho "profármaco" o de dicho isómero, en la que:

cada uno de R1, R2 y R3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, trifluorometilo, -CN, -OCF3 u -O-alquilo C1-6;

15 R4 es hidrógeno, alquilo C1-12 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo Z, alqueno C2-12, halógeno, -CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-10, heterocicloalquilo, -S(O)2NR9R10, -C(O)NR9R10, -(alquilo C1-6)-NR9R10, -NR9C(O)R10, -NR9C(O)NR9R10, -NR9S(O)2R10, -(alquilo C1-6)-OR11, -OR11 o -S(O)aR12, con la condición de que, cuando R5 no es flúor, R4 es -S(O)2NR9R10, -C(O)NR9R10, -(alquilo C1-6)-NR9R10, -NR9C(O)R10, -NR9C(O)NR9R10, -NR9S(O)2R10, -(alquilo C1-6)-OR11, -OR11 o -S(O)aR12;

o R3 y R4 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo carbocíclico A de fórmula -(CH2)b- o un anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por -

536
874
A

Q-(CH₂)_c y -(CH₂)_j-Q-(CH₂)_k-, en los que Q es O, S o NR₁₇, estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-4, haluro u oxo;

R₅ es flúor, hidroxilo, alcoxi C1-4 o OC(O)R₉;

o R₄ y R₅ pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por -CR₉=CR₁₀-NH-, -N=CR₉-NH-, -CR₉=CH-O- y -CR₉=CH-S-;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o trifluorometilo;

R₇ es hidrógeno o alquilo C1-6;

R₈ es -OR₉ o -NR₁₉R₂₀;

R₉ y R₁₀, cada vez que aparecen, son independientemente (A) hidrógeno, (B) alquilo C1-12 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, (C) alqueno C2-12, (D) cicloalquilo C3-10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-6, alqueno C2-5, cicloalquilo C3-10, -CN, -NR₁₃R₁₄, oxo, -OR₁₈, -COOR₁₈ o arilo opcionalmente sustituido con X e Y, (E) arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o (F) het opcionalmente sustituido con X e Y;

o R₉ y R₁₀, cada vez que aparecen, pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C que además contiene opcionalmente un segundo heterogrupa seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, -NR₁₃- y -S-, y además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-5, oxo, -NR₁₃R₁₄, -OR₁₈, -C(O)R₁₈, -CN, -C(O)R₉, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, espirocicloalquilo C5-6

537 540
4

y un anillo carbocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros, parcial y totalmente saturados, e insaturados, incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo carbocíclico B esté condensado con un anillo carbocíclico C seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados;

10 R11 es alquilo C1-12 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C2-12, cicloalquilo C3-10, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -C(O)NR9R10 o -C(O)R9;

15 R12 es alquilo C1-12 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C2-12, cicloalquilo C3-10, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o het opcionalmente sustituido con X e Y;

20 R13 y R14, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, alquenilo C2-6, -(alquilo C1-6)-alcoxi C1-6, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -
25 (alquil C1-4)-hidroxi, -(alquil C1-4)-halo, -(alquil C1-4)-poli-halo, -(alquil C1-4)-CONR15R16 o cicloalquilo C3-10;

R15 y R16, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10 o arilo opcionalmente sustituido con X e Y;

R17 es hidrógeno, alquilo C1-6, -COR9 o -SO2R9;

R18 es hidrógeno, alquilo C1-6, alquenilo C2-6, -
(alquil

538 ~~541~~
4

C1-6)-alcoxi C1-6, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-hidroxi, -(alquil C1-4)-halo, -(alquil C1-4)-poli-halo, -(alquil C1-4)-CONR15R16, -(alquil C1-4)-(alcoxi C1-4) o cicloalquilo C3-10;

R19 es hidrógeno o alquilo C1-6;

R20 es hidrógeno o alquilo C1-6;

10 W es O, S(O)d, CH2 o NR9;

El Grupo Z es alqueno C2-6, alquino C2-6, halógeno, -CF3, -OCF3, hidroxi, oxo, -CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-10, heterocicloalquilo, -S(O)ar12, -S(O)2NR9R10, -C(O)R9R10 y -NR9R10;

15 El Grupo V es halógeno, -NR13R14, -OCF3, -OR9, oxo, trifluorometilo, -CN, cicloalquilo C3-10, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, y het opcionalmente sustituido con X e Y;

het, cada vez que aparece, es un anillo heterocíclico D
20 seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S, y que incluye cualquier
25 grupo bicíclico en el que dicho anillo heterocíclico D esté condensado con un anillo de benceno o un anillo heterocíclico E seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a
30 cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S;

X e Y, cada vez que aparecen, son independientemente
(A) hidrógeno, (B) halógeno, (C) trifluorometilo, (D) -

OCF₃, (E) -CN, (F) alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, -OCF₃, -CF₃ y fenilo, (G) alcoxi C1-6, (H) arilo
5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, -OCF₃, -CF₃, alquilo C1-4 y alcoxi C1-4, (I) -C(O)R₁₃, (J) -C(O)NR₁₃R₁₄, (K) -C(O)R₁₃, (L) -NR₁₃C(O)NR₁₃R₁₄ y (M) -NR₁₃C(O)R₁₄;

10 o X e Y, cada vez que aparecen en la misma variable, pueden tomarse conjuntamente para formar (a) un anillo carbocíclico D de fórmula -(CH₂)_e- o (b) un anillo heterocíclico F seleccionado entre el grupo compuesto por -O(CH₂)fO-, (CH₂)gNH- y -CH=CHNH-;

15 cada uno de a y d son independientemente 0, 1 ó 2;
b es 3, 4, 5, 6 ó 7;
cada uno de c, f, g, j y k son independientemente 2, 3, 4, 5, ó 6; y
e es 3, 4, 5, 6 ó 7.

20

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, en el que W es oxígeno.

3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se
25 define en la reivindicación 2, en el que R₁ se localiza en la posición 3, R₂ se localiza en la posición 5, R₃ se localiza en la posición 2', R₄ se localiza en la posición 3', R₅ se localiza en la posición 4' y R₆ se localiza en la posición 5'.

30

4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 3, en el que cada uno de R₁ y R₂ es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, bromo o

540 ~~3~~
~~4~~

cloro, R3 es hidrógeno, R4 es -C(O)NR9R10, -S(O)2NR9R10 o S(O)aR12, o R3 y R4 se toman conjuntamente para formar dicho anillo carbocíclico A de fórmula -(CH2)b- o dicho anillo heterocíclico A seleccionado entre el grupo
5 compuesto por -Q-(CH2)c- y -(CH2)j-Q-(CH2)k-, en los que Q es O, S o NR17, estando dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-4, haluro
10 u oxo, R5 es flúor o hidroxí, R8 es hidroxí, metoxí, etoxí, isopropoxí, NH2 o NH(CH3), y tanto R6 como R7 son hidrógeno.

5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se
15 define en la reivindicación 4, en el que R3 y R4 se toman conjuntamente para formar dicho anillo carbocíclico A de fórmula -(CH2)b- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-4, haluro u oxo.

20

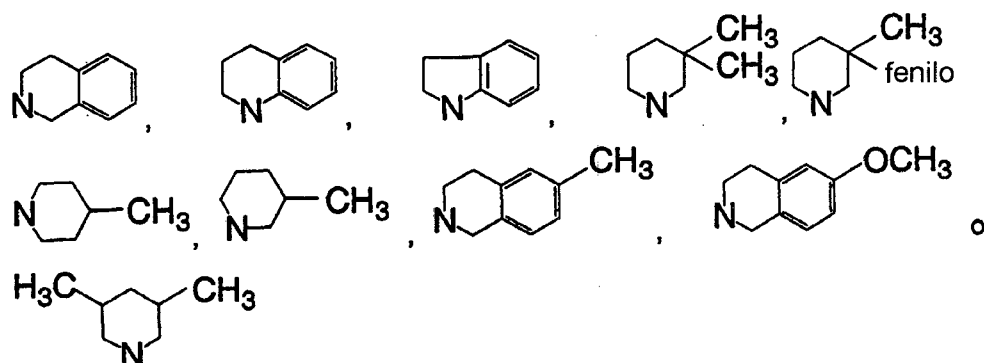
6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 5, en el que cada uno de R1 y R2 es independientemente metilo o cloro, R3 y R4 tomados conjuntamente forman -(CH2)3-, -CH2-C(CH3)2-CH2- o -(CH2)4-
25 , R5 es hidroxí y R8 es hidroxí o etoxí.

7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 4, en el que R4 es -C(O)NR9R10.

30 8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 7, en el que cada uno de R1 y R2 es independientemente metilo o cloro, R5 es hidroxí, R8 es hidroxí o etoxí, R9 es metilo, etilo, isopropilo, n-

541 002
X

propilo, isobutilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 4-
fluorofenilo, -CH₂-2-tienilo, ciclopropilo, -CH₂-
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂-
ciclohexilo, endo-2-norbornilo, exo-2-norbornilo, (S)-1-
5 feniletilo, (R)-1-feniletilo, -CH₂-2-clorofenilo, -CH₂-4-
clorofenilo, -CH₂-4-fluorofenilo, -CH₂-3-cloro-4-
fluorofenilo, -CH₂-2-cloro-4-fluorofenilo, -CH₂-2-fluoro-4-
clorofenilo, -CH₂-3,4-difluorofenilo, -CH₂-4-
isopropilfenilo, -CH₂-2,3-diclorofenilo, -CH₂-2,4-
10 diclorofenilo, -CH₂-3,4-diclorofenilo,
-CH₂-3-trifluorometil-4-clorofenilo, 4-fenilfenilo, 3-(2,4-
dimetil)pentilo, (R)-1-(1-naftil)etilo, 1,1-dimetilpropilo,
1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, (R)-1-(2-
naftil)etilo, (R)-2-(1-naftil)etilo, -CH₂-(1-naftilo), (R)-
15 1-ciclohexiletilo, (S)-1-ciclohexiletilo, -CH₂-3,4-
metilenodioxifenilo, -CH₂-4-t-butilfenilo, -CH₂-2,3-
diclorofenilo, 1-indanilo, (R)-1-indanilo, (S)-1-indanilo,
5-indanilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo) o (R)-1-
ciclohexiletilo, y R10 es hidrógeno, metilo o etilo, o R9 y
20 R10 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que
están unidos para formar N(CH₂)₇, N(CH₂)₆, N(CH₂)₅,
N(CH₂)₄, morfolina,

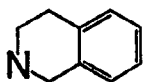


25 9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se
define en la reivindicación 4, en el que R4 es -
S(O)₂NR₉R₁₀.

542

~~542~~
7

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 9, en el que cada uno de R1 y R2 es independientemente metilo o cloro, R8 es hidroxilo, isopropoxi o etoxi, R9 es hidrógeno, isopropilo, -CH2-2-tienilo, -CH2-ciclopropilo, ciclopropilo, -(CH2)2OH, exo-2-norbornilo, metilo, etilo, 4-fluorofenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-octilo o n-decilo, y R10 es hidrógeno o metilo, o R9 y R10 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar N(CH2)4, N(CH2)5, morfolina o



11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 4, en el que R4 es -S(O)aR12.

12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 11, en el que cada uno de R1 y R2 son independientemente metilo o cloro, R8 es hidroxilo o etoxi, y R12 es 4-clorofenilo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, CH2-ciclopropilo, isopropilo, CH2-ciclobutilo, CH2-ciclohexilo, ciclopentilo, CH2-4-fluorofenilo, 4-tolilo, metilo, etilo, n-butilo, CH2-fenilo o n-propilo.

13. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 6, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

14. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 8, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

543 504
28

15. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 10, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

5 16. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 12, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

10 17. Un compuesto, "profármaco", isómero o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, seleccionándose dicho compuesto entre el grupo compuesto por:

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico;

15 ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,

20 ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,

ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,

25 ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

30 ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico;

ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

544 ~~500~~
/

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

5 ácido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

10 ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

15 ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

ácido N-[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

20 ácido N-{4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, y

ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluoro-bencenosulfonil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico.

18. Una sal farmacéuticamente aceptable como se define en
25 la reivindicación 17, siendo dicha sal una sal de sodio o una sal de potasio.

19. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 1, seleccionándose dicho
30 compuesto entre el grupo compuesto por:

éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

045 ~~006~~
2

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilsulfamoil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-{4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico,

5 éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(7-hidroxi-indan-4-iloxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

10 éster etílico del ácido N-{3,5-dicloro-4-[3-(ciclobutil-metil-carbamoil)-4-hidroxi-fenoxi]-fenil}-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

15 éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-fenil]-oxámico;

20 éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopropilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

25 éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclobutilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

30 éster etílico del ácido N-[3-cloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxi-fenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

546 ~~504~~
7

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclopentilmetanosulfonil-4-hidroxifenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxifenoxi)-3,5-dimetil-fenil]-oxámico,

éster etílico del N-[3-cloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxifenoxi)-5-metil-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-(3-ciclohexilmetanosulfonil-4-hidroxifenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-[3,5-dicloro-4-[3-(4-fluorobencenosulfonil)-4-hidroxifenoxi)-fenil]-oxámico,

éster etílico del ácido N-{4-[3-(4-fluorobencenosulfonil)-4-hidroxifenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-oxámico, y

éster etílico del ácido N-{3-cloro-4-[3-(4-fluorobencenosulfonil)-4-hidroxifenoxi]-5-metil-fenil}-oxámico.

20. Un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de tratamiento eficaz de un compuesto, "profármaco", isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación 1.

21. Un procedimiento como se define en la reivindicación 20, en el que dicha afección es la obesidad.

547

308

24

22. Un procedimiento como se define en la reivindicación 20, que incluye además la administración de un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa.

5 23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, "profármaco", isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación 1, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

24. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, en un mamífero, que comprende un compuesto, "profármaco", isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la
15 reivindicación 1, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

25. Una composición como se ha definido en la reivindicación 24, en la que dicha afección es la obesidad.

25

26. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 24 que incluye además un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa.

30

27. Una presentación para el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por obesidad, hiperlipidemia, glaucoma, arritmia cardíaca, trastornos de la piel, enfermedad del tiroides, hipotiroidismo, diabetes

~~559~~
548

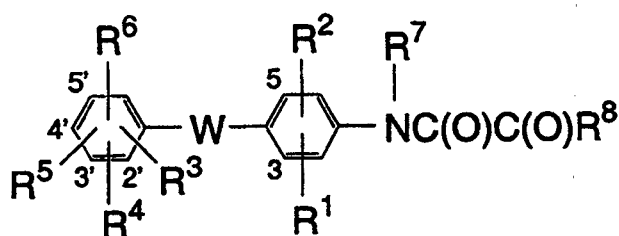
mellitus, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, depresión y osteoporosis, que comprende: un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto, "profármaco", isómero o sal farmacéuticamente aceptable como los definidos en la reivindicación 1, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria; un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente anorexígeno o un inhibidor de lipasa, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente.

28. Una presentación como la definida en la reivindicación 27 en la que dicha afección es la obesidad.

549 560

RESUMEN

La presente invención proporciona nuevos compuestos de
5 Fórmula



(I)

y profármacos de los mismos, isómeros geométricos y ópticos
de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de tales
10 compuestos, profármacos e isómeros, en los que:

cada uno de R1, R2 y R3 es independientemente
hidrógeno, halógeno, alquilo C1-6, trifluorometilo, -CN, -
OCF3 u -O-alquilo C1-6;

R4 es hidrógeno, alquilo C1-12 opcionalmente sustituido
15 con uno a tres sustituyentes seleccionados
independientemente entre el Grupo Z, alqueno C2-12,
halógeno, -CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-10,
heterocicloalquilo, -S(O)2NR9R10, -C(O)NR9R10, -(alquilo
C1-6)-NR9R10, -NR9C(O)R10, -NR9C(O)NR9R10, -NR9S(O)2R10, -
20 (alquilo C1-6)-OR11, -OR11 o -S(O)aR12, con la condición de
que, cuando R5 no es flúor, R4 es -S(O)2NR9R10, -
C(O)NR9R10, -(alquilo C1-6)-NR9R10, -NR9C(O)R10, -
NR9C(O)NR9R10, -NR9S(O)2R10, -(alquilo C1-6)-OR11, -OR11 o
-S(O)aR12;

o R3 y R4 pueden tomarse conjuntamente para formar un
25 anillo carbocíclico A de fórmula -(CH2)b- o un anillo
heterocíclico A seleccionado entre el grupo compuesto por -
Q-(CH2)c y -(CH2)j-Q-(CH2)k-, en los que Q es O, S o NR17,

estando cada uno de dichos anillos carbocíclico A y heterocíclico A opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-4, haluro u oxo;

5 R5 es flúor, hidroxí, alcoxi C1-4 o OC(O)R9;

o R4 y R5 pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico B seleccionado entre el grupo compuesto por -CR9=CR10-NH-, -N=CR9-NH-, -CR9=CH-O- y -CR9=CH-S-;

10 R6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o trifluorometilo;

R7 es hidrógeno o alquilo C1-6;

R8 es -OR9 o -NR19R20;

R9 y R10, cada vez que aparecen, son independientemente
15 (A) hidrógeno, (B) alquilo C1-12 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, (C) alquénilo C2-12, (D) cicloalquilo C3-10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre
20 alquilo C1-6, alquínilo C2-5, cicloalquilo C3-10, -CN, -NR13R14, oxo, -OR18, -COOR18 o arilo opcionalmente sustituido con X e Y, (E) arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o (F) het opcionalmente sustituido con X e Y;

o R9 y R10, cada vez que aparecen, pueden tomarse
25 conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C que además contiene opcionalmente un segundo heterogrupo seleccionado entre el grupo compuesto por -O-, -NR13- y -S-, y además está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre
30 alquilo C1-5, oxo, -NR13R14, -OR18, -C(O)2R18, -CN, -C(O)R9, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, espirocicloalquilo C5-6 y un anillo carbocíclico B seleccionado entre el grupo

551 ~~562~~
H

compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros, parcial y totalmente saturados, e insaturados, incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que dicho anillo carbocíclico B esté condensado con un anillo carbocíclico C seleccionado entre el grupo compuesto por anillos carbocíclicos de 5, 6, 7 u 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados;

10 R11 es alquilo C1-12 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C2-12, cicloalquilo C3-10, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -C(O)NR9R10 o -C(O)R9;

15 R12 es alquilo C1-12 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el Grupo V, alquenilo C2-12, cicloalquilo C3-10, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, o het opcionalmente sustituido con X e Y;

20 R13 y R14, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, alquenilo C2-6, -(alquilo C1-6)-alcoxi C1-6, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -
25 (alquil C1-4)-hidroxi, -(alquil C1-4)-halo, -(alquil C1-4)-poli-halo, -(alquil C1-4)-CONR15R16 o cicloalquilo C3-10;

R15 y R16, cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C3-10 o arilo opcionalmente sustituido con X e Y;

30 R17 es hidrógeno, alquilo C1-6, -COR9 o -SO2R9;

R18 es hidrógeno, alquilo C1-6, alquenilo C2-6, -(alquil

C1-6)-alcoxi C1-6, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, het opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-arilo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-heterociclo opcionalmente sustituido con X e Y, -(alquil C1-4)-hidroxi, -(alquil C1-4)-halo, -(alquil C1-4)-poli-halo, -(alquil C1-4)-CONR15R16, -(alquil C1-4)-(alcoxi C1-4) o cicloalquilo C3-10;

R19 es hidrógeno o alquilo C1-6;

R20 es hidrógeno o alquilo C1-6;

10 W es O, S(O)d, CH2 o NR9;

El Grupo Z es alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, halógeno, -CF3, -OCF3, hidroxi, oxo, -CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C3-10, heterocicloalquilo, -S(O)aR12, -S(O)2NR9R10, -C(O)R9R10 y -NR9R10;

15 El Grupo V es halógeno, -NR13R14, -OCF3, -OR9, oxo, trifluorometilo, -CN, cicloalquilo C3-10, arilo opcionalmente sustituido con X e Y, y het opcionalmente sustituido con X e Y;

het, cada vez que aparece, es un anillo heterocíclico D
20 seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S, y que incluye cualquier
25 grupo bicíclico en el que dicho anillo heterocíclico D esté condensado con un anillo de benceno o un anillo heterocíclico E seleccionado entre el grupo compuesto por anillos heterocíclicos de 4, 5, 6, 7 y 8 miembros parcial y totalmente saturados, e insaturados, que contiene de uno a
30 cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por N, O y S;

X e Y, cada vez que aparecen, son independientemente
(A) hidrógeno, (B) halógeno, (C) trifluorometilo, (D) -

- OCF₃, (E) -CN, (F) alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, -OCF₃, -CF₃ y fenilo, (G) alcoxi C1-6, (H) arilo
- 5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, -OCF₃, -CF₃, alquilo C1-4 y alcoxi C1-4, (I) -C(O)R₁₃, (J) -C(O)NR₁₃R₁₄, (K) -C(O)R₁₃, (L) -NR₁₃C(O)NR₁₃R₁₄ y (M) -NR₁₃C(O)R₁₄;
- 10 o X e Y, cada vez que aparecen en la misma variable, pueden tomarse conjuntamente para formar (a) un anillo carbocíclico D de fórmula -(CH₂)_e- o (b) un anillo heterocíclico F seleccionado entre el grupo compuesto por -O(CH₂)_fO-, (CH₂)_gNH- y -CH=CHNH-;
- 15 cada uno de a y d son independientemente 0, 1 ó 2;
b es 3, 4, 5, 6 ó 7;
cada uno de c, f, g, j y k son independientemente 2, 3, 4, 5, ó 6; y
e es 3, 4, 5, 6 ó 7.

554

NIT : 8000171039 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 38,523
FECHA : JUNIO 20 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUCUTAL	CUENTA	Nº. PAGO	VA. PAGO
ALVARO CORREA CRDNEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2931130	25,110,000.00

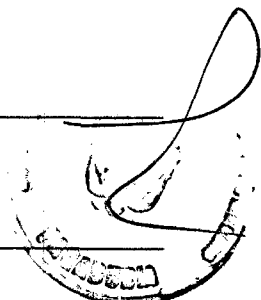
***** CONCEPTOS *****

CANT.	VENTISTIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-05	TITULOS	
12	160005-01-05	LENGUAS Y LENGAS COMERCIALES	153,000.00
1	50005-01-05	TITULOS	
14	160005-01-05	PUBLICACION DE TITULO	23,000.00
TOTAL :			176,000.00

CON: CIENTO SETENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



555 566

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00014839 00000001 Folios: 35

Fecha (AMD): 2000-03-01 17:28:48

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 229
FECHA : ENERO 4 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	871962	04/01/2000	53,815,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	45,000.00
	TOTAL :	\$ 45,000.00

SON: CUARENTA Y CINCO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



556 567
Z

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 02014639 02200001

Folios: 35

Fecha (REC): 2000-03-01 17:28:48

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 230
FECHA : ENERO 4 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	871982	04/01/2000	53,815,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	45,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	45,000.00
		TOTAL :	\$ 45,000.00

SON: CUARENTA Y CINCO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 11
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



557-560
24

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 231
FECHA : ENERO 4 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	871962	04/01/2000	53,815,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	45,000.00
TOTAL :			\$ 45,000.00

SON: CUARENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



558 569

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 232
FECHA : ENERO 4 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

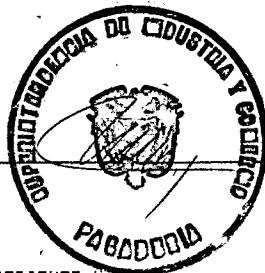
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDOÑEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	871962	04/01/2000	53,815,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	45,000.00
31		PRORROGA DE TERMINOS	45,000.00
		TOTAL :	45,000.00

SON: CUARENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SEGUNDO EXAMEN DE FORMA

Radicación No. CO-148291
IPC AGIK 31/A
Concepto Técnico No. 297.

1. La prioridad no coincide con la materia reivindicada por cuanto la primera cubre un menor número de grupos sustituyentes. Por ejemplo, la prioridad no incluye, en la reivindicación 1 el grupo -o- alquilo C₁₋₆, cuando habla de cada uno de R₁, R₂ y R₃; El R₄ por su parte, puede abarcar más grupos sustituyentes en el capítulo reivindicatorio que en la prioridad.
2. Respecto a la primera observación del examinador técnico en el primer examen de forma, el solicitante insiste en el uso del término "proformaco" en el capítulo reivindicatorio.
3. En atención a la segunda observación del examinador técnico, dirigida a las reivindicaciones 27 y 28, el solicitante modifica dichas reivindicaciones de tal forma que no se reivindica un catuche (kit), sino una presentación.
4. Se adjunta nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta de archivo termográfico, así como los artes finales de la estructura química correspondiente. Consecuentemente con los cambios realizados, se anexa también, un capítulo reivindicatorio modificado.

EXAMINADOR TECNICO
202040

Bogotá, Febrero 28, 2002.

Folio 572

2020
Bogotá, D.C.

416
2002-04-29

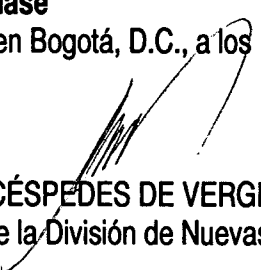
Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-14839
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	439
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los **11 MAR 2002**


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., **Sept 04** El extracto de esta solicitud fue publicado en el número **515** de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha **29-04-02**. El término hábil señalado por la ley expiró el **29-07-02** y SI ☐ NO ☐ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202040