

Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA

E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co

BOGOTA, A.A. 92397

317
321

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00041901 00023004

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-12-24 12:03:44

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: SOLICITUD No. : 00041901

SOLICITANTE : METABOLEX INC. - DIATEX, INC

FECHA SOLICITUD : JUNIO 4 DE 1999

PATENTE : NUEVAS COMPOSICIONES DERIVADAS DE ACIDO
(-)-THRIHALOMETILFENOXI (4-HALOFENIL)...

SOLICITUD DE ESTUDIO DE FONDO

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la Sociedad solicitante, por el presente escrito atentamente solicito a Usted que habiéndose surtido la publicación de la presente solicitud, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N°.517 de fecha Junio 27 de 2002 se proceda con el estudio de Fondo.

Para tal fin me permito anexar la tasa correspondiente.

Agradezco continuar con el presente trámite.

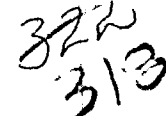
Señor Jefe,

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20824 del C.S.J.

P-341



SUPERINTENDENCIA

Folios: 2

Tracite : 882 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETITION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE PAGO : 42 - 34.025
TECMA : SIGUE HASTA 10 DE 2004

DEPOSITARY	TICK PRICE	SHARES	CLEARING	AC. PRICE	CEMA PRICE	AC. CASH
PLAQUE MARCHE	10.00	1000000	1000000	10.00	10.00	1000000.00
PLAQUE MARCHE	10.00	1000000	1000000	10.00	10.00	1000000.00

100 99 98 97 96 95 94 93 92 91

DATE	INITIALS	CORRECTIONS	TOTAL OF CORRECTIONS
06	EXAMER DE "TET" POLYMER DE THERM		

[illegible]

RESPONSE:

RECIBO DE CASH RELACION AL EXPERIMENTO AL.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

323
319

1

3,517,050

ESTER AND AMIDE DERIVATIVE OF (3-TRIFLUOROMETHYLPHENOXY) (4-HALOPHENYL)ACETIC ACID

William A. Bolhofer, Frederick, Pa., assignor to Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., a corporation of New Jersey

No Drawing. Filed Oct. 3, 1966, Ser. No. 583,937

Int. Cl. C07c 69/76

U.S. Cl. 260-473

12 Claims

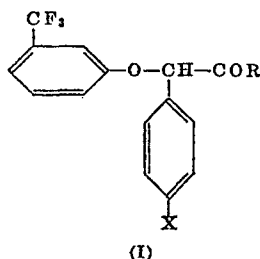
ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

Esters and amides of (3-trifluoromethylphenoxy)(4-halophenyl)acetic acid which are prepared by treating a (3-trifluoromethylphenoxy)(4-halophenyl)acetyl halide with an appropriate alcohol or amine. The products thus obtained reduce the concentration of cholesterol, triglycerides and other lipids in blood serum.

This invention relates to a new class of chemical compounds which can be described generally as ester and amide derivatives of (3-trifluoromethylphenoxy)(4-halophenyl)acetic acid and, also, to a novel method for their preparation.

Studies show that cholesterol and triglycerides play a major role in the formation of atherosclerotic plaques by accelerating the deposition of blood lipids in the arterial wall. It is the purpose of this invention to disclose a new class of chemical compounds which effectively reduce the concentration of cholesterol, triglycerides and other lipids in blood serum and, consequently, ameliorate conditions associated with blood lipid deposition.

The instant (3-trifluoromethylphenoxy)(4-halophenyl)acetic acid esters and amides are products having the following general formula:

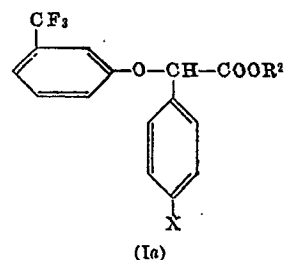


wherein R is mononuclear lower alkoxy, for example, phenyl-lower alkoxy such as benzyloxy, phenethyloxy, etc.; di-lower alkylamino-lower alkoxy and the nontoxic, pharmacologically acceptable acid addition salts thereof, for example, dimethylaminoethoxy, diethylaminoethoxy, diethylaminoethoxy-hydrochloride, diethylaminoethoxy-citrate, diethylaminopropoxy, etc.; lower alkanamido-lower alkoxy, for example, formamidoethoxy, acetamidoethoxy, acetamidopropoxy, etc.; benzamido-lower alkoxy, for example, benzamidoethoxy, benzamidopropoxy; etc.;

2

ureido-lower alkoxy, for example, ureidoethoxy, 1-methyl-2-ureidoethoxy, etc.; N'-lower alkyl-ureido-lower alkoxy, i.e., $R^1NH-CONH-C_nH_{2n}-O-$ wherein R^1 represents lower alkyl and n is an integer having a value of from 1 to about 5, for example, N'-ethyl-ureidoethoxy, N'-ethyl-ureidopropoxy, etc.; carbamoyl-lower alkoxy, for example, carbamoylmethoxy, carbamoylethoxy, etc.; halophenoxy substituted lower alkoxy, for example, 2-(4-chlorophenoxy)ethoxy, 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropoxy, etc.; carbamoyl substituted phenoxy, for example, 2-carbamoylphenoxy, etc.; carboxy-lower alkylamino and the nontoxic, pharmacologically acceptable amine addition salts thereof, for example, carboxymethylamino, carboxymethylamino-cyclohexylamine salt, carboxyethylamine, etc.; N,N-di-lower alkylamino-lower alkylamino and the nontoxic, pharmacologically acceptable acid solution salts thereof, for example, N,N-dimethylaminoethylamino-hydrochloride, N,N-diethylaminoethylamino, N,N-diethylaminoethylamino-citrate, N,N-diethylaminopropylamino-citrate, etc.; halo substituted lower alkylamino, for example, 2-chloroethylamino, 4-chlorobutylamino, etc.; hydroxy substituted lower alkylamino, for example, 2-hydroxyethylamino, 3-hydroxypropylamino, etc.; lower alkanoyloxy substituted lower alkylamino, for example, acetoxyethylamino, acetoxypropylamino, etc.; ureido; lower alkoxy carbonylamino, for example, methoxycarbonylamino (i.e., $-NHCOOCH_3$), ethoxycarbonylamino (i.e., $-NHCOOC_2H_5$), etc.; and X is halogen, for example, chloro, bromo, fluoro or iodo.

A preferred embodiment of this invention relates to (3-trifluoromethylphenoxy)(4-halophenyl)acetic acid esters of the following formula:



wherein R^2 is phenyl-lower alkyl, for example, benzyl, etc.; lower alkanamido-lower alkyl, for example, acetamidoethyl, etc. or benzamido-lower alkyl, for example, benzamidoethyl, etc., and X is as defined above. The foregoing class of compounds exhibits particularly good hypocholesterolemic and hypolipemic activity and represents a preferred subgroup within the scope of this invention.

The products (I) of this invention are conveniently prepared by treating a (3-trifluoromethylphenoxy)(4-halophenyl)acetyl halide with an appropriate alcohol or amine. Preferably, the reaction is conducted in a solvent which is substantially inert with respect to the reactants, as, for example, in ether, dimethylformamide, tetrahydrofuran, etc. In general, the process may be conducted at ambient temperatures but, in some instances, the reaction is facilitated by the application of heat as, for example, by heating at temperatures of about 80-100°

15
EXAMPLE 21

Acetamidoethyl d-(3-trifluoromethylphenoxy)(4-chlorophenyl)acetate

d-(3-trifluoromethylphenoxy)(4-chlorophenyl)acetic acid (7.5 g., 0.0227 mole) and thionyl chloride (15 ml.) are placed in a flask equipped with a reflux condenser and heated at reflux for 20 minutes. Excess thionyl chloride is removed by vacuum distillation on a steam cone and then benzene (20 ml.) is added and evaporated under vacuum. The crude d-(3-trifluoromethylphenoxy)(4-chlorophenyl)acetic acid thus obtained is dissolved in 25 ml. of ether and the resulting solution is added to a solution of 2-acetamidoethanol (3.52 g., 0.0341 mole; maintained at a temperature below 5° C.) and pyridine (3.1 ml.). The solution then is allowed to warm to room temperature and stirred for approximately 16 hours. Water (300 ml.) and ether (100 ml.) are added and the solution is stirred. The water layer then is extracted twice with 100 ml. of ether and the ether extracts are combined, washed three times with 100 ml. of water and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The dried ether solution then is evaporated under vacuum to an oil and the oil is dissolved in isopropyl alcohol (10 ml.) and refrigerated at -20° C. for 72 hours. The resulting mixture is filtered at -20° C. and the product thus obtained is washed with 10 ml. of isopropyl alcohol (maintained at -30° C.). The product thus obtained is dried for 36 hours under vacuum at room temperature to yield 4.0 g. (42.3%) of acetamidoethyl d-(3-trifluoromethylphenoxy)(4-chlorophenyl)acetate, M.P. 77-79° C., $[\alpha]_D^{25} +56.1^\circ$ (c.=0.5 in methyl alcohol).

In a manner similar to that described in Example 1 for the preparation of 2-acetamidoethyl(3-trifluoromethylphenoxy)(4-chlorophenyl)acetate, all of the products of this invention may be obtained. Thus, by substituting an appropriate 4-halophenylacetoneitrile (III) and an appropriate alcohol or amine for the 4-chlorophenylacetoneitrile and acetamidoethanol, Example 1, Steps A and F, respectively, and following substantially the procedure described in Steps A-F of that example, all of the (3-trifluoromethylphenoxy)(4-halophenyl)acetic acid esters and amides of this invention may be obtained. The following equation illustrates the reaction of Example 1, Steps A-F, and, together with Table I (infra), depict the 4-halophenylacetoneitrile and alcohol or amine starting materials of the instant process and the corresponding products derived therefrom:

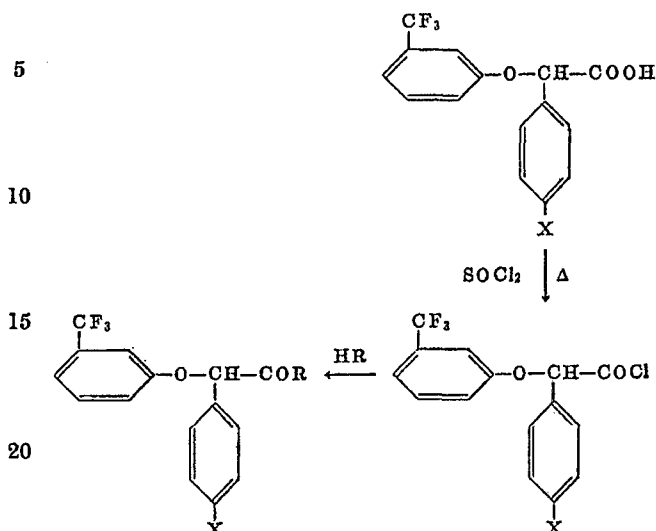
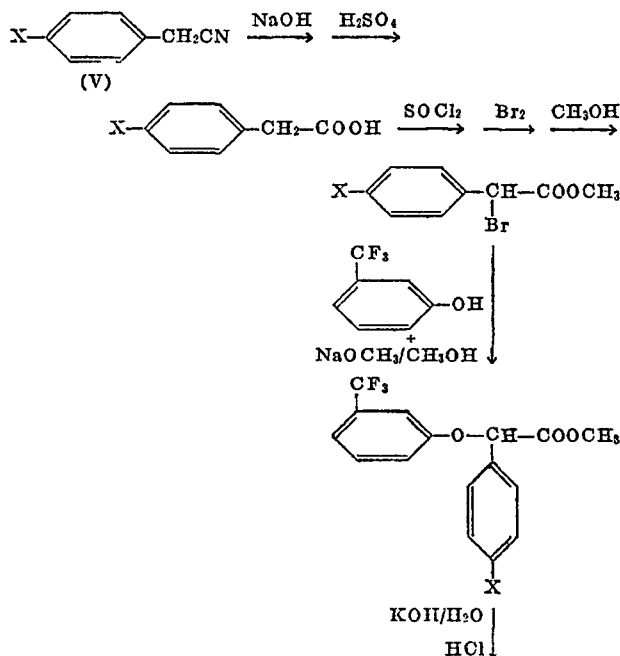


TABLE I

Ex.	R	X
22	-OCH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	Cl
23	-OCH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ ·hydrochloride	Cl
24	-OCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	Br
25	-OCH ₂ -CH ₂ -NHCOH	Cl
26	-OCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NHCOCH ₃	Br
27	-OCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NHCO-C ₆ H ₄ -Cl	Cl
28	-OCH ₂ -CH ₂ -NHCONH ₂	I
29	-OCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NHCONHC ₂ H ₅	Cl
30	-OCH ₂ -CH ₂ -CONH ₂	F
31	-OCH ₂ -CH ₂ -O-C ₆ H ₄ -Cl	F
32	-NH-CH ₂ -CH ₂ -COOH	I
33	-NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ ·hydrochloride	Cl
34	-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ ·citrate	Cl
35	-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ Cl	I
36	-OCH ₂ -CH ₂ -NHCO-CH ₂ -CH ₃	F
37	-NHCOOCH ₃	Cl

The products of the invention can be administered in a wide variety of therapeutic dosages in conventional vehicles as, for example, by oral administration in the form of a capsule or tablet as well as by intravenous injection. Also, the dosage of the products may be varied over a wide range as, for example, in the form of capsules or scored tablets containing 5, 10, 20, 25, 50, 100, 150, 250 and 500 milligrams, i.e., from 5 to about 500 milligrams, of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. These dosages are well below the toxic or lethal dose of the products.

A suitable unit dosage form of the products of this invention can be prepared by mixing 50 mg. of an ester or amide of (3-trifluoromethylphenoxy)(4-halophenyl)acetic acid or a suitable acid addition salt thereof, with 144 mg. of lactose and 6 mg. of magnesium stearate and placing the 200 mg. mixture into a No. 3 gelatin capsule. Similarly, by employing more of the active ingredient and less lactose, other dosage forms can be put up in No. 3 gelatin capsules and, should it be necessary to mix more than 200 mg. of ingredients together, larger capsules may be employed. Compressed tablets, pills or other desired unit dosages can be prepared to incorporate the compounds of this invention by conventional methods and, if desired, can be made as elixirs or as injectable solutions by methods well known to pharmacists.

It is also within the scope of this invention to combine two or more of the compounds of this invention in a unit dosage form or to combine one or more of the compounds

324
320

Nouveaux acides alcanoïques à substituant aryle et procédés pour leur préparation.

Société dite : MERCK & CO., INC. résidant aux Etats-Unis d'Amérique.

Demandé le 19 mars 1965, à 16 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 6 mars 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 15 du 14 avril 1967.)

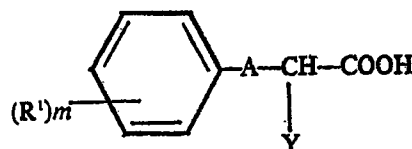
(3 demandes de brevets déposées aux Etats-Unis d'Amérique au nom de M. William Alfred BOLHOFFER : la 1^{re} le 20 mars 1964, sous le n° 353.579 ; les 2^e et 3^e le 29 janvier 1965, sous les n° 429.107 et 429.130.)

La présente invention se rapporte à une nouvelle catégorie d'acides carboxyliques renfermant des substituants phénoxy et phénylthio, en position alpha ainsi qu'à leurs sels d'addition avec des acides et dérivés esters et amides, non toxiques et pharmacologiquement acceptables, qui ont une précieuse activité hypocholestérolémique et présentent de ce fait un grand intérêt dans le traitement de l'artériosclérose.

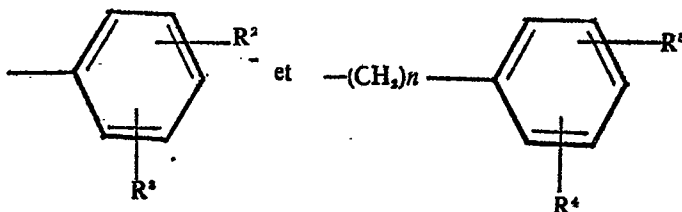
Des études cliniques montrent que le cholestérol joue apparemment un rôle de première importance dans la formation de plaques artériosclérotiques, en accélérant le dépôt des lipides du sang sur les parois des artères. La présente invention a pour but de décrire une nouvelle catégorie de composés chimiques qui abaissent d'une façon frappante la concentration du cholestérol et d'autres lipides dans le sérum san-

guin et ainsi améliore l'état accompagnant habituellement les dépôts de lipides du sang.

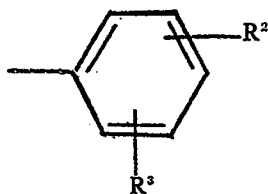
D'une manière générale, les produits de cette invention sont des composés dont la formule développée générale est la suivante :



dans laquelle A représente de l'oxygène ou du soufre ; Y est un radical phényle, benzyle ou phénéthyle, qui peut facultativement porter un ou deux substituants sur le noyau, comme par exemple des radicaux phényle, benzyle ou phénéthyle répondant à la formule :



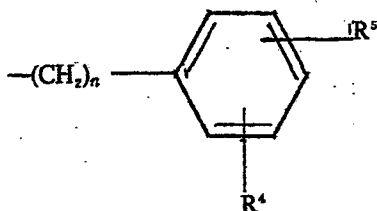
à condition que, lorsque Y représente :



la partie A représente uniquement de l'oxygène, m représente un nombre entier dont la valeur va de 1 à 3 ; R¹ représente des radicaux identiques ou différents choisis parmi les suivants : des radicaux alkényle inférieur, par exemple vinyle, allyle, etc., haloalkyle, par exemple chlorométhyle, trifluorométhyle, etc.,

alkanoyle inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aryle, par exemple aryle mononucléaire tel que phényle, tolyle, xilyle, etc., aralkyle par exemple aralkyle mononucléaire comme benzyle, phénéthyle, etc., aralkyle, par exemple aralkényle mononucléaire comme styryle, 3-phényl-1-propényle, etc., aryloxy, par exemple aryloxy mononucléaire comme phénoxy, etc., aralkoxy, par exemple aralkoxy mononucléaire comme benzyloxy, etc., arylthio, par exemple arylthio mononucléaire comme phénylthio, etc., arylamino, par exemple arylamino mononucléaire comme anilino, toluidino, etc., carboxy, alkyl (inférieur)-thio par exemple méthylthio, éthylthio, etc., alkyl (inférieur)-sulfonyle, par exemple méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, etc., cyano, nitroso, amino et mono- et di-alkylamino, par exemple mono- et di-alkyl (infé-

rieur)-amino, comme éthylamino, diméthyl-amino, diéthylamino, etc., et R^2 et R^3 représentent chacun des substituants identiques ou différents choisis parmi les suivants : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur, haloalkyle, par exemple chlorométhyle, trifluorométhyle, etc., alkoxy inférieur, par exemple méthoxy, éthoxy, etc., alkanoyl inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aryle, par exemple aryle mononucléaire comme phényle, tolyle, xyle, etc., aralkyle comme par exemple aralkyle mononucléaire comme benzyle, phénéthyle, etc., aryloxy, par exemple aryloxy mononucléaire comme phénoxy, etc., aralkoxy, par exemple aralkoxy mononucléaire comme benzyloxy, etc., cyano, carboxy ou alkyl (inférieur)-sulfonyle, par exemple méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, etc., et à condition en outre que lorsque Y représente :

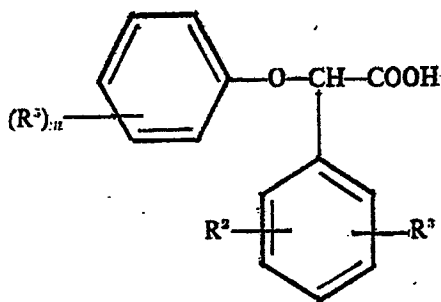


A puisse être de l'oxygène ou du soufre, m est un nombre entier égal à 1, R^1 représente un halogène ou un quelconque des substituants nucléaires indiqués ci-dessus dans le cas de la définition de R^1 ; R^4 et R^5 représentent chacun des substituants identiques ou différents constitués par les suivants : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur, par exemple méthyle, éthyle, etc., ou alkoxy inférieur, par exemple méthoxy, éthoxy, etc., et n est un nombre entier égal à 1 ou à 2.

Cette invention concerne plus particulièrement des acides (phénoxy)-phényl-acétiques dans lesquels le noyau phénoxy porte comme substituants de 1 à 3 représentants identiques ou différents choisis parmi les suivants : des radicaux alkényle inférieur, haloalkyle, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aralkényle, aryloxy, aralkoxy, arylthio, arylamino, carboxy, alkyl (inférieur)-thio, alkyl (inférieur)-sulfonyle, cyano, nitroso, amino, monoalkylamino et dialkylamino et le noyau phényle porte comme substituants 1 ou 2 éléments identiques ou similaires choisis parmi les suivants : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur, haloalkyle, alkoxy inférieur, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkoxy, cyano, carboxy ou alkyl (inférieur)-sulfonyle. Ces acides (phénoxy)-phényl acétiques ont la formule générale suivante :

(Voir formule colonne ci-contre.)

dans laquelle m est un nombre entier dont la valeur va de 1 à 3; R^6 représente des éléments identiques ou différents choisis parmi les suivants: des radicaux alkényle inférieur, par exemple vinyle, allyle, etc., haloalkyle, par exemple chlorométhyle, trifluorométhyle, etc., alkanoyl inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aryle, par exemple aryle



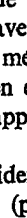
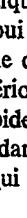
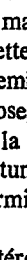
mononucléaire comme phényle, tolyle, xyle, etc., aralkyle, par exemple aralkyle mononucléaire comme benzyle, phénéthyle, etc., aralkényle, par exemple aralkényle mononucléaire comme styryle, 3-phényl-1-propényle, etc., aryloxy par exemple aryloxy mononucléaire comme phénoxy, aralkoxy, par exemple aralkoxy mononucléaire comme benzyloxy, etc., arylthio, par exemple arylthio mononucléaire comme phénylthio, etc., arylamino, par exemple arylamino mononucléaire comme anilino, toluidino, etc., carboxy, alkyl (inférieur)-thio, par exemple méthylthio, éthylthio, etc., alkyl (inférieur)-sulfonyle, par exemple méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, etc., cyano, nitroso, amino et mono- et di-alkylamino, par exemple mono- et di-alkyl (inférieur)- amino, comme éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, etc., et les radicaux R^2 et R^3 représentent chacun des éléments identiques ou différents du groupe constitué par : de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur, haloalkyle, par exemple chlorométhyle, trifluorométhyle, etc., alkoxy inférieur, par exemple méthoxy, éthoxy, etc., alkanoyl inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle, etc., aryle par exemple aryle mononucléaire comme phényle, tolyle, xyle, etc., aralkyle, par exemple aralkyle mononucléaire comme benzyle, phénéthyle, etc., aryloxy, par exemple aryloxy mononucléaire comme phénoxy, etc., aralkoxy, par exemple aralkoxy mononucléaire comme benzyloxy, etc., cyano, carboxy ou alkyl (inférieur)-sulfonyle, par exemple méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, etc.

En outre et en particulier cette invention se rapporte à des acides oméga-phényl-alkanoïques portant en alpha des substituants phénoxy ou phényl-thio, qui renferment un unique substituant sur le cycle phénoxy ou phényl-thio en position alpha, lequel substituant est choisi parmi les suivants : des halogènes, des radicaux alkényle inférieur, haloalkyle, alkanoyl inférieur, aryle, aralkyle, aralkényle, aryloxy, aralkoxy, arylthio, arylamino, carboxy, alkyl (inférieur)-thio, alkyl (inférieur)-sulfonyle, cyano, nitroso, amino, monoalkylamino ou dialkylamino et qui renferme un ou deux substituants identiques ou différents sur le noyau oméga-phényle et qui sont constitués par de l'hydrogène, des halogènes, des radicaux alkyle inférieur ou alkoxy inférieur. Ces produits ont la formule générale suivante :

(Voir formule page suivante.)

dans laquelle A représente de l'oxygène ou du soufre; R^7 représente un halogène, par exemple du chlore, du

327
323

Ex.	A	n	X	R'	R'	R'
49	O	1	Br	4-CH=CH ₂	3-OCH ₃	H
50	O	1	Br	4-SCH ₃	H	H
51	O	2	Cl	2-COOH	4-Cl	3-CH ₃
52	S	1	Cl	4-CH ₃	H	4-CH ₃
53	O	2	Br	4-NH- 	H	4-C ₂ H ₅
54	O	2	Br	4-Cl	2-OCH ₃	3-CH ₃
55	S	2	Cl	3-Cl	H	H
56	O	1	Br	4-SO ₂ CH ₃	H	H
57	O	1	Cl	3-NO	2-CH ₃	H
58	O	2	Br	2-CN	3-CH ₃	4-Cl
59	O	1	Cl	3-NH ₂	H	H
60	O	2	Br	4-S- 	H	4-C ₂ H ₅
61	O	1	Br	3-N(CH ₃) ₂	2-Cl	4-Cl
62	O	1	Cl	4-CH=CH- 	H	H
63	O	1	Br	3-CF ₃	H	4-Cl
64	O	2	Br	3-CF ₃	H	4-Cl

On peut administrer les produits de cette invention en doses thérapeutiques dans des excipients classiques, comme par exemple en les administrant par voie pérorale sous forme de comprimés, tout comme par injections intraveineuses.

On n'est pas nettement d'accord sur le rôle réel de la synthèse du cholestérol dans la localisation des plaques artériosclérotiques, mais de nombreuses études viennent à l'appui de cette idée générale que le cholestérol joue un rôle de première importance dans la pathogène de l'artériosclérose, parce qu'en même temps que d'autres lipides et la fibrine, c'est la substance qui s'accumule dans la tunique interne et sous-interne artérielle et qui détermine la corrosion des artères.

Etant donné que le cholestérol se trouve présent dans une certaine mesure dans tous les régimes alimentaires ordinaires et comme il est également synthétisé par divers organes du corps à partir de produits intermédiaires d'origine métabolique, on a trouvé qu'il était souhaitable d'élaborer quelque agent chimiothérapeutique qui détermine un abaissement important du taux de cholestérol dans le sérum. On a à cet effet étudié les acides (phénoxy)-phénylacétiques et les acides (alpha-phénoxy)- et (alpha-phénylthio)-oméga-phényl-alkanoïques de cette invention et on a trouvé qu'ils présentent une bonne activité hypocholestérolémique. Ainsi, en comparaison avec d'autres composés, les présents produits soutiennent très favorablement la comparaison dans la protection contre l'hypercholestérolémie et ils réunissent les avantages inattendus d'avoir une faible toxicité et de n'exercer aucun effet secondaire indésirable.

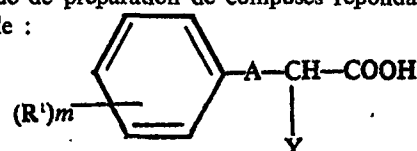
En outre, les produits de cette invention se sont avérés comme étant métaboliquement plus acceptables que de nombreux autres agents chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement de l'artériosclérose et on peut les prendre par voie pérorale sous forme de partie d'un régime alimentaire, l'ingestion par le système du corps étant bonne. A cet effet on peut administrer les composés de cette invention sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, pharmacologiquement acceptable, et en mélange avec un excipient pharmaceutique.

Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

Il est évident, d'après la description ci-dessus, que les acides (phénoxy)-phénylacétiques et les acides (alpha-phénoxy)- et (alpha-phénylthio)-oméga-phényl-alkanoïques de la présente invention, ainsi que leurs sels, leurs esters et leurs amides, constituent une très intéressante catégorie de composés qui n'ont pas encore été préparés jusqu'ici. L'homme de l'art se rendra également compte du fait que les procédés décrits dans les exemples ci-avant ont un caractère purement explicatif et qu'on peut leur apporter des modifications et des changements importants sans s'écarter de l'esprit de l'invention.

RÉSUMÉ

A. Procédé de préparation de composés répondant à la formule :



324
328
2006-01-26
375
8-341

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora
DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00041901
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	011

712

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 215 a 297) y las reivindicaciones 1 a 49 (Folios: 298 a 308).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US9.325997 de 04 de junio de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Nuevas composiciones derivadas de ácido (-)(3-trihalometilfenoxi)(4-halofenil)acéticos y métodos para el tratamiento de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia".

El objeto de la presente solicitud se refiere a al uso de derivados de ácido (-)(3-trialometilfenoxi)(4-halofenil)acético en el tratamiento de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia.

Según la descripción, la diabetes mellitus, comúnmente llamada diabetes, se refiere a los procesos de enfermedades derivados de factores causativos múltiples y caracterizados por niveles elevados de glucosa en plasma, referidos como hiperglicemia. La hiperglicemia no controlada es asociada con el incremento y mortalidad prematura debido a un riesgo de incremento de enfermedades microvasculares y macrovasculares, incluyendo nefropatía, neuropatía, retinopatía, hipertensión, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad coronaria. Por lo tanto el control de la homeostasis de la glucosa es una aproximación importante para el tratamiento de la diabetes.

Hay dos formas importantes de diabetes: diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2; la tipo 1 es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. Esta deficiencia de insulina es caracterizada por la destrucción

de células beta dentro de los islotes de Langerhans en el páncreas, la cual usualmente lleva a una deficiencia de insulina absoluta. La diabetes tipo 2 es una enfermedad caracterizada por la resistencia a la insulina acompañada por deficiencia relativa en vez de absoluta. La diabetes tipo 2 puede variar desde resistencia a la insulina predominante con relativa deficiencia de insulina hasta deficiencia de insulina predominante con alguna resistencia a la insulina. Un desarrollo prematuro de aterosclerosis y una tasa de incremento de enfermedades vasculares periféricas y cardiovascular son aspectos característicos de pacientes con diabetes. La hiperlipidemia es un factor precipitante importante para estas enfermedades. La hiperlipidemia es una condición caracterizada generalmente por un incremento anormal en los lípidos del suero en la corriente sanguínea y es un factor de riesgo importante en el desarrollo de la aterosclerosis y enfermedades del corazón.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: Un método para modular la diabetes tipo 2 en un mamífero, que comprende: administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente activa del esteroisómero (-) de un compuesto de fórmula I.

Una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa del estereoisómero (-) de un compuesto de fórmula I, en donde el compuesto está sustancialmente libre de su estereoisómero (+).

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/215.

Claridad de la solicitud:

El artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."

De acuerdo con lo anterior, el objeto de la solicitud no es claro por cuanto en el título se mencionan composiciones derivadas de ácido (-)(3-trihalometilfenoxi)(4-halofenil)acéticos y método para el tratamiento de resistencia a la insulina, mientras que en la descripción se dice que el objeto de la solicitud se relaciona con el uso de derivados de ácido (-)(3-trihalometilfenoxi)(4-halofenil)acéticos en el tratamiento de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia.

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, las reivindicaciones se refieren a un método para modular la diabetes tipo 2 en un mamífero y a una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa del estereoisómero (-) de un compuesto de fórmula I, lo cual no concuerda con el objeto de la descripción ni con el título de la solicitud.

De otro lado, hay términos que no son claros, por ejemplo: "una transportador farmacéuticamente aceptable", "aralcoxi inferior", "dialquilamino inferior-alcoxi inferior", "alcanamido inferior", "alcoxi inferior", "benzamido-alcoxi inferior", entre

otros radicales que emplean el término "inferior" sin decir a cuántos carbonos se refiere. Además, no se muestran las estructuras químicas correspondientes a los compuestos de fórmula I y II.

La composición farmacéutica de la reivindicación 43 (folios: 306 y 307) no está lo suficientemente caracterizada por sus componentes como tales; cabe recordar que una composición farmacéutica se caracteriza por su(s) principio(s) activo(s) y el vehículo en el cual está(n) incorporado(s) el(los) principio(s) activo(s).

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 1 a 42 y 48 (Folios: 298 a 306, 308), que se refiere(n) a un método para modular la diabetes tipo 2 en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente activa del estereoisómero (-) de un compuesto de fórmula I, no es (son) patentable(s).

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 04/06/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	US 3517050	Ester and amide derivative of (3-trifluoromethylphenoxy)(4-halophenyl)acetic acid	23 de junio de 1970
2	FR 1476525	Nouveaux acides alcanoïques à substituant aryle et procédés pour leur préparation	19 de marzo de 1965

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "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".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La Solicitud de Patente Colombiana No. 00041901, se refiere a:

Una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa del estereoisómero (-) de un compuesto de fórmula I en donde el compuesto está sustancialmente libre de su estereoisómero (+).

La anterioridad: US 3517050 (folios: 323 y 324), se relaciona con: derivados de ésteres y amidas del ácido (3-trifluorometilfenoxi)(4-halofenil) acético que pueden ser administrados en una amplia variedad de formas farmacéuticas entre las que se encuentran las tabletas o las cápsulas.

La anterioridad: FR 1476525 (folios: 325 a 327), trata sobre: ácidos carboxílicos sustituidos por fenoxi y feniltio y pueden ser administrados en formas farmacéuticas

como por ejemplo los comprimidos.

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "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".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Los documentos US 3517050 y FR 1476525 revelan los compuestos que forman parte de la composición de la reivindicación 43 y sus dependientes de la presente solicitud, y también mencionan preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos; es sabido por una persona medianamente versada en la materia que los fármacos para poderse administrar a un paciente deben ser incorporados en una formulación farmacéutica que contiene además del principio activo un vehículo (o transportador como se menciona en la actual solicitud).

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver resulta obvia partiendo de las anterioridades citadas.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

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

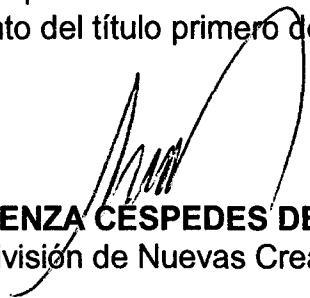
El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	US 3517050	43 a 47 y 49	Novedad y Nivel Inventivo
2	FR 1476525	43 a 47 y 49	Novedad y Nivel Inventivo

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

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 26 ENE. 2003

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 56	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
-----------------------------------	--	--