

164 171

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radacion 00072348 00000006 Folios: 18
Fecha (AMB): 2006-02-06 14 05 58
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 76 Of 305 L.O. 13048, Bogotá D.C. Colombia
Fels (571) 6162051 Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com info@escobaruribe.com

2376/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E S D

Re Expediente No 00 073 348
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo JIMENA ESCOBAR URIBE identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No 94-76 Of 305 obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG domiciliada en Basilea Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No 10631 notificado por fijacion en lista el 10 de noviembre de 2005 relacionado con el concepto tecnico de fondo No 1778 me permito manifestar

1 Con fundamento en la facultad que confiere el articulo 34 de la Decision 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del tramite presento junto con este memorial nuevo juego de 11 reivindicaciones que reemplaza aquel presentado con mi memorial del 7 de diciembre de 2000 cuyo sustento se encuentra a lo largo del antiguo capitulo reivindicatorio y de la memoria descriptiva de la presente solicitud

En cuanto a este nuevo capitulo reivindicatorio atentamente me permito decir que no amplía la materia objeto de la presente solicitud por el contrario limita su alcance haciendo referencia de manera especifica al proceso mediante la ruta de síntesis descrita en la pagina 15 de la descripción a partir de la reconfiguración e hidrólisis del compuesto de la fórmula IX para llegar a los compuesto de la fórmula I

Para este efecto me permito acompañar el recibo No 05 92 050 y 06 3 393 de 2 de diciembre de 2005 y 17 de enero de 2006 con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a las modificaciones

2 Claridad de la solicitud

765
172^x

Como se establecio en mi memorial del 7 de diciembre de 2000 la expresion ester de profarmaco es entendida y muy familiar para la persona versada en la materia bien sea un medico un químico farmacéuta o un formulador

Sobre este particular dirijo la atencion del examinador a la direccion electronica <http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias> en donde se establece que Un profármaco es una sustancia farmacológicamente inerte que al ser biotransformado se vuelve activo Como ejemplo de profarmacos tenemos el enalapril nabumetona alfametildopa. Con esto se busca que al administrar un farmaco a su paso por el higado sea activado para aumentar así su eficacia Tambien se puede aceptar este termino para los esteres de farmacos que al ser hidrolizados liberan el farmaco estearato de eritromicina cloranfenicol succinato, etc.

Como se puede apreciar a partir de lo anterior una persona versada en la materia sabe muy bien que un ingrediente activo no se formula de manera directa sino a traves de un ente profarmaco el cual puede ser en un principio farmacológicamente inerte que luego libera el farmaco de interes dentro del organismo tratado

Un ejemplo claro de profarmacos es la participacion de la Balsalazida disodica en el tratamiento de la colitis ulcerativa La balsalazida disodica es un profármaco diseñado para liberar el acido 5 aminosalicílico (5 ASA) en el colon con posterior segmentacion de la molecula madre por una azo reductasa bacteriana Notesc que en este ejemplo se utiliza el profarmaco como una sal disodica del acido 5 aminosalicílico y no se utiliza directamente el acido

En la presente invencion los esteres de profarmaco farmacéuticamente aceptables son derivados de ester que se pueden convertir mediante solvolisis o bajo condiciones fisiologicas a los acidos carboxílicos libres de la formula I. Estos esteres son por ejemplo alquilesteres inferiores tal como el ester metílico o etílico carboxialquilesteres inferiores tal como el carboximetilester nitro oxialquilesteres inferiores tal como el 4-nitro oxibutilester y similares

En cuanto a que en la descripcion no aparece ester de profarmaco y que se necesita sustento tecnico atentamente me permito aclarar que si existe soporte tecnico dentro de la memoria descriptiva para esta expresion De hecho dirijo la atencion del examinador a la pagina 3 lineas 15 a 25 en donde se expone claramente que los esteres son como se establecio en el parrafo anterior alquilesteres inferiores tales como el ester metílico o etílico carboxialquilesteres inferiores tal como carboximetilester nitro oxialquilesteres inferiores tal como el 4 nitro oxibutilester y similares

En consecuencia contrario a lo manifestado por el examinador si se encuentra sustento para dicha expresion quedando de esta forma totalmente superada su objeccion Aun mas en el nuevo capitulo reivindicatorio se ha modificado la expresion ester de profármaco a fin de que se haga alusion a su definicion derivado de éster farmacéuticamente aceptable conforme con lo divulgado en la pagina 3 lineas 15 y 16 Con esto queda cabalmente superada la objeccion de claridad de la solicitud

166
173

3 Unidad de Invención

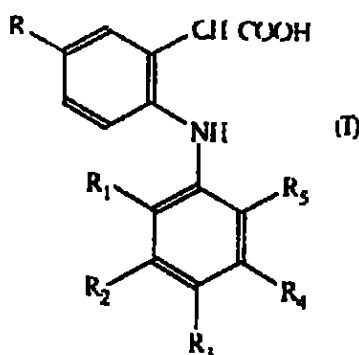
En cuanto a la unidad de invención atentamente me permito manifestar que a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio el examinador podrá observar que el proceso reivindicado se limita al grupo de invenciones a) es decir al proceso para la obtención de un compuesto de fórmula (I) desde (II) el proceso para la producción de los compuestos de fórmulas III VII y VIII

De esta manera también queda cabalmente superada la objeción de unidad de invención presentada por el examinador en su concepto técnico 1778

4 Novedad

El examinador indica que *la solicitud en estudio se refiere a un método de tratamiento para tratar la ascitis en aves de corral el tratamiento consiste en tratar las aves de corral que tengan los síntomas de la enfermedad con una cantidad efectiva de natamicina*

la anterioridad D1 enseña procesos intermediarios para obtener los compuestos de fórmula (I)



Esta anterioridad que enseña los compuestos que se reclaman en la solicitud en estudio también bajo la denominación fórmula (I) los intermediarios y métodos de síntesis de los mismos que indican con antelación a la fecha de presentación que los compuestos y los métodos reclamados en la solicitud en estudio eran conocidos

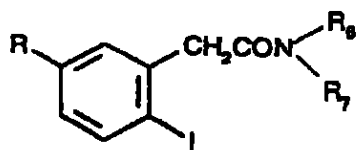
En cuanto a que la presente solicitud se refiere a un método de tratamiento para tratar la ascitis en aves de corral atentamente me permito manifestar que parece ser un error por parte del examinador ya que la presente invención se encuentra dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) y no se dice en ninguna parte de la solicitud que sea un método de tratamiento de la ascitis en aves de corral

Respecto a la anterioridad D1 al estudiar detalladamente el capítulo reivindicatorio de dicha referencia se puede notar que se encuentra dirigida a los compuestos de la fórmula (I) allí descritos y a una composición farmacéutica a un método para tratar la artritis reumatoidea entre otras y a un método de

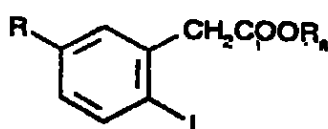
167

174

preparacion el cual consiste en el acoplamiento de un compuesto de la formula II o IIa

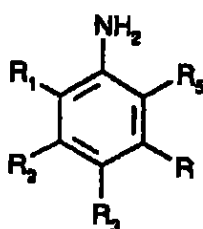


(II)



(IIa)

Con un compuesto de la formula III

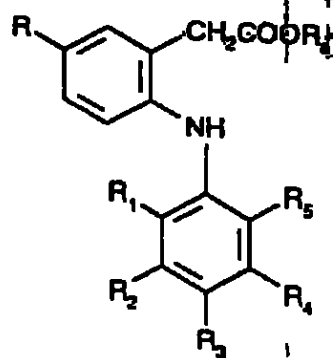


(III)

en presencia de cobre y yoduro cuproso hasta obtener un compuesto de la formula IV



(IV)



(IVa)

A este respecto atentamente me permito decir que en la actual solicitud no se esta reivindicando los compuestos per se sino que se esta protegiendo un nuevo proceso de sintesis para la obtencion de los compuestos de la formula I. Es asi que la nueva reivindicacion 1 modificada se encuentra limitada a un proceso de ruta sintetica unico para la produccion del compuesto especifico acido 5-metil 2 (2 cloro 6 fluoroanilino)fenilacetico y sales farmaceuticamente aceptables y

168
175

derivados de ester del mismo mencionado específicamente en las antiguas reivindicaciones 4 y 5

Adicionalmente como se puede ver a partir del método de preparación reivindicado en D1 no se revela o se hace alusión alguna al proceso como se encuentra actualmente reivindicado en la presente invención

En este sentido el proceso para la preparación de la producción de un compuesto de la fórmula I de la presente invención se hace mediante la reconfiguración y la hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX y no se hace a través de una sustitución nucleofílica como la que sucede entre los compuestos de fórmula II o IIa con el compuesto de fórmula III en presencia de catalizador de cobre y yoduro cuproso revelado en la referencia D1

En cuanto a la evaluación de la novedad de la presente solicitud por parte del examinador me permito dirigir su atención al *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención de las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* publicado en la página Web de dicha Comunidad en especial a la página 65 numeral 9.4 (Análisis de la novedad) donde se establece que *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 esta definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica* (El subrayado es mío)

En este sentido como quedó aclarado anteriormente la referencia D1 hace referencia a los compuestos de fórmula I y a un método de preparación de los mismos a través de la sustitución nucleofílica entre los compuestos II o IIa y el compuesto III en presencia de cobre y yoduro cuproso totalmente diferente al proceso de producción de un compuesto de la fórmula I mediante la reconfiguración e hidrólisis del compuesto IX como se revela en la presente solicitud

En adición con lo anterior más adelante en el Manual se establece que *Se deberá comparar las reivindicaciones independientes de la solicitud con el contenido de cada antecedente del estado de la técnica uno a uno, a fin de determinar si un antecedente por sí solo describe las características técnicas contenidas en dichas reivindicaciones* (el subrayado es mío)

Como se puede ver al estudiar el método para la preparación de un compuesto de la fórmula I según la referencia D1 se realiza a través de la reacción entre los compuestos II o IIa con un compuesto de la fórmula III en presencia de cobre y yoduro cuproso método totalmente diferente al revelado en la presente solicitud en donde la obtención de los compuestos de la fórmula I se hace a través de la reconfiguración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX como así se ilustra en el esquema de reacción en la página 15 de la memoria descriptiva de la presente solicitud

169
176

En conclusion resulta claro que para desvirtuar la novedad de la presente invencion el examinador debio demostrar que todas y cada una de las características reveladas en la presente solicitud es decir el metodo de preparacion de un compuesto de la formula I se encontraba revelado de manera expresa y nada ambigua en el documento citado hecho que no es cierto como quedo enteramente demostrado en este escrito En consecuencia respetuosamente manifiesto que el documento citado no desvirtua la novedad de la solicitud de mi mandante y que el metodo revelado en la solicitud en estudio no es igual a aquel revelado en la anterioridad D1

Finalmente a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio y de la argumentacion anteriormente expuesta respetuosamente se solicita a ese despacho reconocer la novedad de la presente invencion y conceder el privilegio de patente a la presente solicitud

Senor Superintendente


JIMENA ESCOBAR URIBE
C C 39 779 452 de Usaquen
T P 68228
Cod 5376

170 7
2376
177

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 92,050
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	42211424	02/12/2005	8,462,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	91,000.00

SOM: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

177

2376

178

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 - 3,393
FECHA : ENERO 17 DE 2006

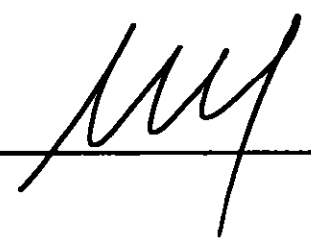
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49043493	17/01/2006	2,336,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	4,000.00
		TOTAL :	4,000.00

SON: CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

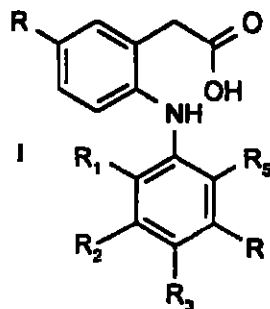
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

172
179⁹

REIVINDICACIONES

- 1 Un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I o una
5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado de éster farmacéuticamente aceptable del mismo el cual es convertible mediante solvolisis o bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico libre.



10

en donde

R es metilo o etilo

R₁ es cloro o fluor

R₂ es hidrogeno o fluor

15

R₃ es hidrogeno fluor cloro metilo etilo metoxilo etoxilo o hidroxilo

R₄ es hidrogeno o fluor y

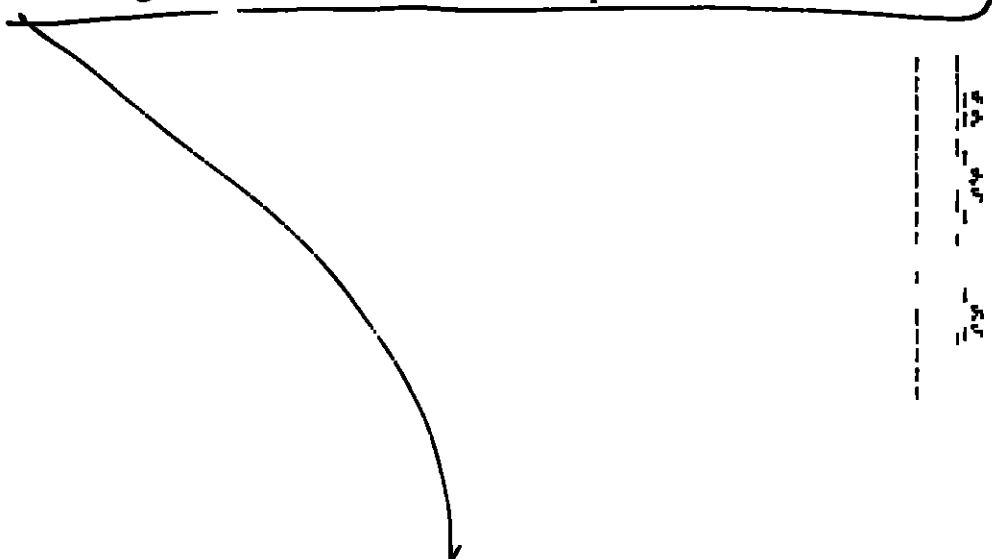
R₅ es cloro fluor trifluorometilo o metilo

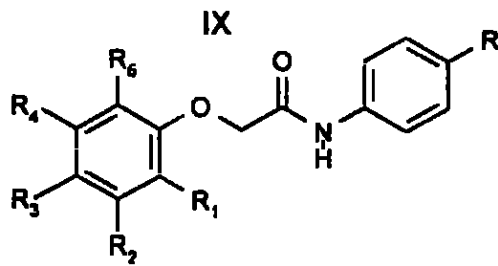
en el sentido de que R₁ R₄ y R₅ no sean todos fluor cuando R sea etilo y R₃ sea H

20

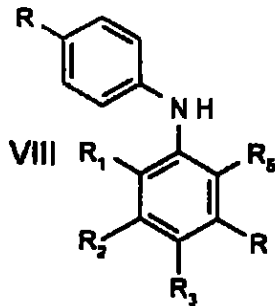
que comprende

la reconfiguración e hidrólisis de un compuesto de la fórmula IX

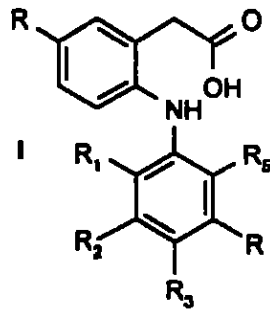




para producir un compuesto de la formula VIII



- 5 transformando el compuesto de la formula VIII en un compuesto de la formula I y si se desea proteger temporalmente cualquiera de los grupos reactivos de interferencia y luego aislar el compuesto resultante de la invencion y si se desea convertir el acido carboxílico libre del compuesto de la formula I en un derivado de ester farmacéuticamente aceptable del mismo
- 10 y/o si se desea convertir el acido libre de la formula I en una sal o una sal resultante en el acido libre o en otra sal
- 2 Un proceso para la produccion de un compuesto de la formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado de ester farmacéuticamente aceptable del mismo que es convertible mediante solvolisis
- 15 o bajo condiciones fisiologicas al acido carboxílico libre

174
181

en donde

R es metilo o etilo

R₁ es cloro o fluor

5 R₂ es hidrogeno o fluor

R₃ es hidrogeno fluor cloro metilo etilo metoxilo etoxilo o hidroxilo

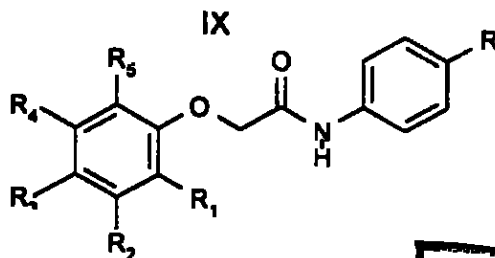
R₄ es hidrogeno o fluor y

R₅ es cloro fluor trifluorometilo o metilo

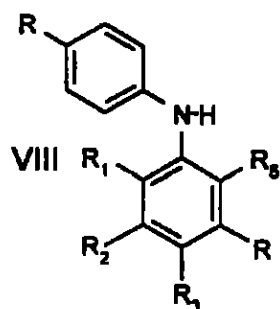
en el sentido de que R₁ R₄ y R₅ no sean todos fluor cuando R sea etilo y

10 R₃ sea H que comprende los pasos de

(a) reconfiguracion e hidrolisis de un compuesto de la formula IX

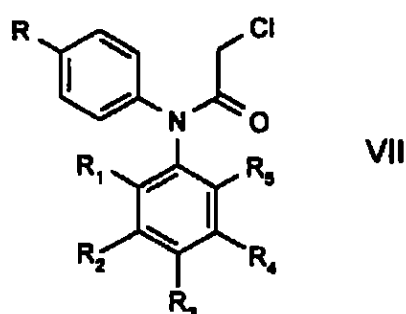


15 para producir un compuesto de la formula VIII

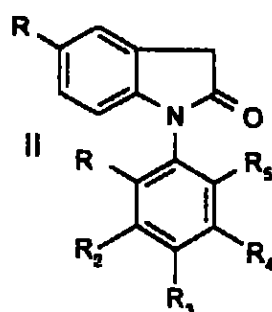
175
187¹²

(b) la N acilacion del compuesto de la formula VIII con un cloruro de haloacetilo para producir un compuesto de la formula VII

5



(c) ciclizacion del compuesto de la formula VII para producir la lactama de la formula II



10

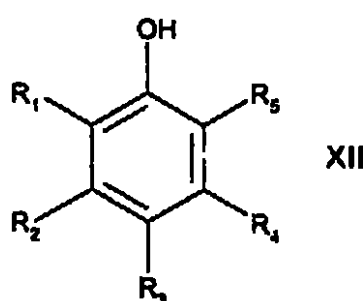
y

(d) disociacion de la lactama con una base y si se desea proteger temporalmente cualquiera de los grupos reactivos de interferencia y luego

176
183³

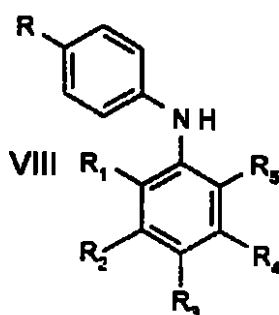
aislar el compuesto resultante de la invencion y si se desea convertir el acido
carboxílico libre del compuesto de la formula I en un derivado de ester
farmaceuticamente aceptable del mismo y/o si se desea convertir el acido
libre de la formula I en una sal o una sal resultante en un acido libre o en otra
sal

3 Un proceso de acuerdo con la reivindicacion 2 en donde el compuesto
de la formula IX es producido por la alquilacion de un compuesto de la
formula XII

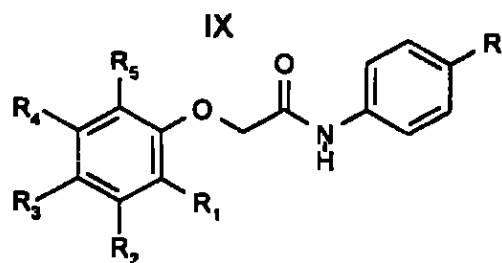


con 2 cloro N (4-metilfenil)acetamida o 2 cloro N (4-etilfenil)acetamida

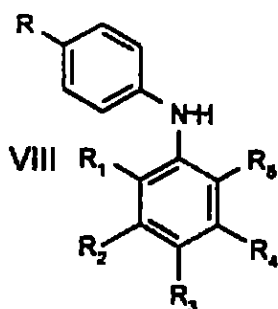
15 4 Un proceso para la preparacion de un compuesto de la fórmula VIII



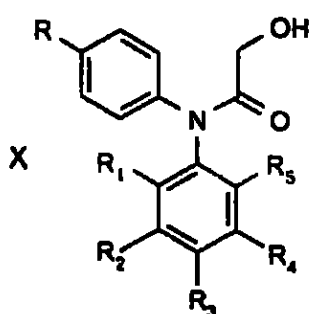
que comprende la reconfiguracion e hidrolisis de un compuesto de la fórmula
IX

177
184

5 Un proceso para la produccion de un compuesto de la formula VIII

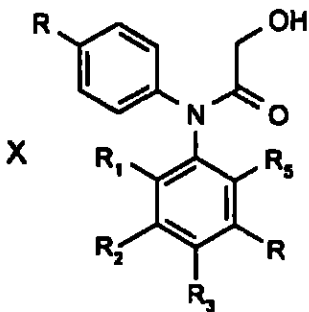


5 que comprende la disociacion de un compuesto de la formula X

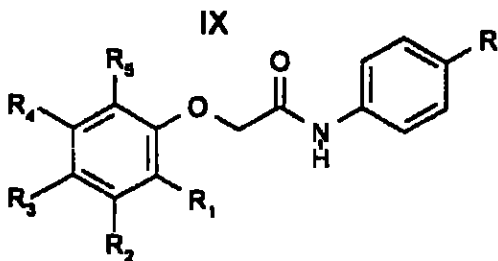


6 Un proceso para la formacion de un compuesto de la formula X

178
~~185~~

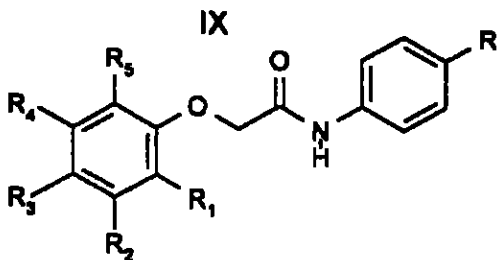


el cual comprende el reconfiguracion de un compuesto de la formula IX

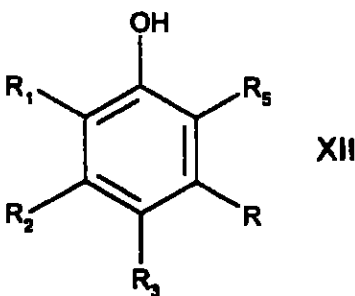


7 Un proceso para la preparacion de un compuesto de la formula IX

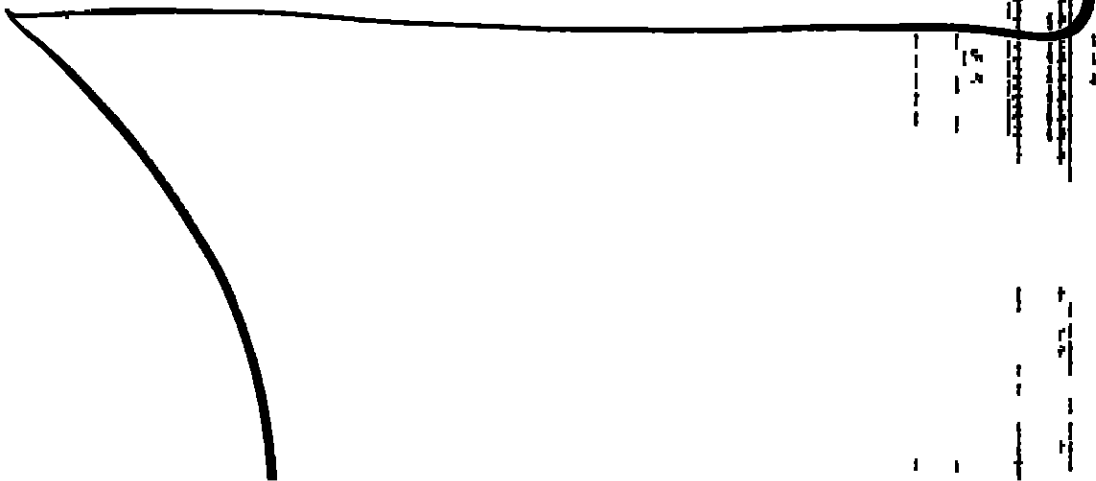
5



el cual comprende la alquilacion de un compuesto de la formula XII

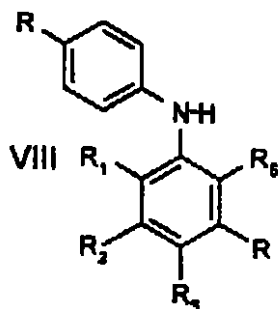


10 con 2-cloro N (4-metilfenil)acetamida o 2 cloro N (4-etilfenil)acetamida

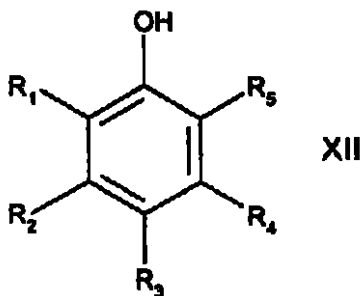


779
186

8 Un proceso para la produccion de un compuesto de la formula VIII



5 el cual comprende la alquilacion de un compuesto de la formula XII



con 2 cloro N (4-metilfenil)acetamida o 2 cloro N (4-etilfenil)acetamida
seguido por la reconfiguracion y disociacion

10

9 Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para
la preparacion de un compuesto seleccionado de

Acido 5 metil 2 (2 4 dicloro 6 metilanolino)fenilacetico

15 Ácido 5 metil 2 (2 3 5 6 tetrafluoroanilino)fenilacetico

Ácido 5 metil 2 (2 3 4 6 tetrafluoroanilino)fenilacetico

Ácido 5 metil 2 (2 6 dicloroanilino)fenilacetico

Ácido 5 metil 2 (2 6 dicloroanilino)fenilacetico sal potasica

Ácido 5 metil 2 (2 6 dicloroanilino)fenilacetico sal sodica

780
~~187~~

- Ácido 5 metil 2 (2 cloro 6 fluoroanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 6 dicloro 4 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 cloro 6 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 4 difluoro 6 cloroanilino)fenilacetico
5 Ácido 5 metil 2 (2 fluoro 4 6 dicloroanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 cloro 4 fluoro 6 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 fluoro 6 cloroanilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 cloro 6 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 3 6 trifluoroanilino)fenilacetico
10 Ácido 5 etil 2 (2 3 5 6 tetrafluoro 4 etoxianilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 cloro 4 6 difluoroanilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 4 dicloro 6 fluoroanilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 4 dicloro 6 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5-etil 2-(2 fluoro 4 cloro 6 metilanilino)fenilacetico
15 Ácido 5 etil 2 (2 4 difluoro 6 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 cloro 4 fluoro 6 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 cloro 4 hidroxil 6 fluoroanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 fluoro 6 trifluorometilanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 4 dicloro 6 trifluorometilanilino)fenilacetico
20 Ácido 5 metil 2 (2 3 4 6 tetrafluoroanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 6 dicloroanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 cloro 6 fluoroanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 6 dicloro 4 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5 metil 2 (2 cloro 6 metilanilino)fenilacetico
25 Ácido 5 metil 2 (2 cloro-4 fluoro 6 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 fluoro 6 cloroanilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 cloro 6 metilanilino)fenilacetico
Ácido 5 etil 2 (2 3 6 trifluoroanilino)fenilacetico y
Ácido 5 etil 2 (2 4 dicloro 6 metilanilino)fenilacetico.

181
~~188~~¹⁸

y las sales farmaceuticamente aceptables del mismo y los esteres de profarmaco farmaceuticamente aceptables del mismo

10 Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores

5 en donde

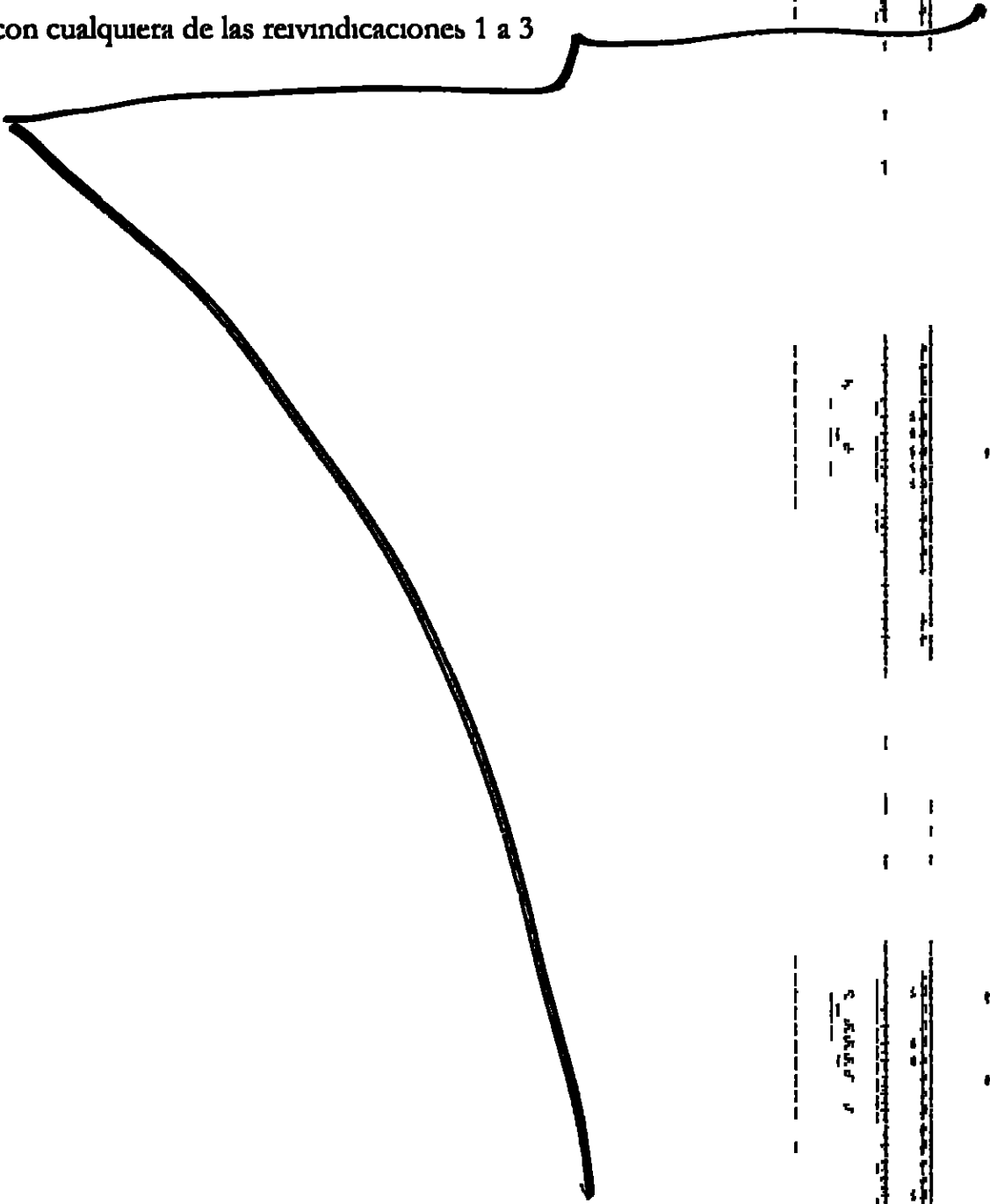
R es metilo

R₁ es cloro

R₂, R₃ y R₄ son hidrogeno y

10 R₅ es fluor

11 Un compuesto de la formula I preparado por un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3



189-182

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07C 229/42, A61K 32/195		A1	(11) International Publication Number: WO 99/11605
			(43) International Publication Date: 11 March 1999 (11.03.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/05414		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 26 August 1998 (26.08.98)			
(30) Priority Data: 60/069,837 28 August 1997 (28.08.97) US 60/057,803 28 August 1997 (28.08.97) US			
(71) Applicant (for all designated States except AT): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).			
(72) Inventors: NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH; Brunner Strasse 39, A-1235 Vienna (AT). FUJIMOTO, Roger, Akt; 21 Molly Stark Drive, Morristown, NJ 07960 (US). MCQUIRE, Leslie, Wighton; 17 Crown Drive, Warren, NJ 07059 (US). MUGRAGE, Benjamin, Biro; 10 Courter Street, Basking Ridge, NJ 07920 (US). VAN DUZER, John, Henry; 304 County Road 579, Asbury, NJ 08802 (US). XU, Daqiang; 12 Kathryn Drive, Whippany, NJ 07981 (US).		Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).			
(54) Title: CERTAIN 5-ALKYL-2-ARYLAMINOPHENYLACETIC ACIDS AND DERIVATIVES			
(I)			
(57) Abstract			
Disclosed are the compounds of formula (I), wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen or fluoro; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy; R₄ is hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; as selective COX-2 cyclooxygenase inhibitors.			

190
783**CERTAIN 5-ALKYL-2-ARYLAMINOPHENYLACETIC ACIDS AND DERIVATIVES**

The invention relates to 5-alkyl-2-arylamino-phenylacetic acids and derivatives thereof as defined herein which are particularly potent and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, methods for preparation thereof, pharmaceutical compositions comprising said compounds, methods of selectively inhibiting COX-2 activity and of treating conditions in mammals which are responsive to COX-2 inhibition using said compounds or pharmaceutical compositions comprising said compounds of the invention.

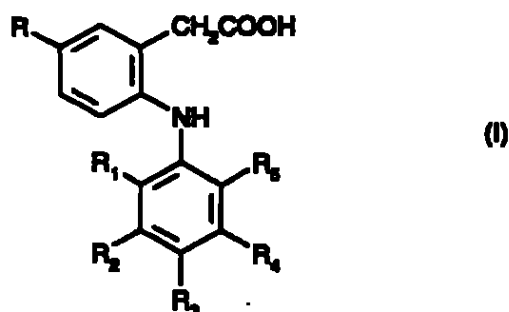
Various substituted 2-arylamino-phenylacetic acids and derivatives thereof have been disclosed e.g. in J. Med. Chem. 33, 2358 (1990), U.S. patents 3,558,690, 3,652,762, 4,173,577 and 4,548,952, DE 3445011, and in PCT applications WO 97/09877 and WO 96/00716 as non-steroidal antiinflammatory agents and cyclooxygenase inhibitors. As to 5-alkyl-2-arylamino-phenylacetic acids, the only example known to be described in the literature is 5-methyl-2-(2,6-dimethylanilino)-phenylacetic acid and its sodium salt (U.S. patent 3,558,690) for which no biological data has been reported.

Non-steroidal antiinflammatory agents block prostaglandin synthesis by inhibition of the enzyme cyclooxygenase. Cyclooxygenase is now known to comprise a constitutive isoform (cyclooxygenase-1, COX-1) and an inducible isoform (cyclooxygenase-2, COX-2). COX-1 appears responsible for protective beneficial features of prostaglandins, e.g. for the gastrointestinal tract, kidney, etc., while the inducible isoform COX-2 appears responsible for pathological conditions associated with prostaglandins, such as inflammatory conditions. A limitation to the use of classical nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs including diclofenac sodium which is the sodium salt of 2,6-dichloroanilinophenylacetic acid) is gastrointestinal toxicity now attributed to the inhibition of the COX-1 isoform of cyclooxygenase. Selective inhibition of inducible COX-2 in vivo has been reported to be antiinflammatory and non-ulcerogenic (Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1994; 91:3228-3232).

The present invention provides novel 5-alkyl substituted 2-arylamino-phenylacetic acids and derivatives which surprisingly inhibit COX-2 without significantly inhibiting COX-1. The invention thus provides novel nonsteroidal antiinflammatory agents which are surprisingly free

of undesirable side effects usually associated with the classical nonsteroidal antiinflammatory agents, such as gastrointestinal and renal side effects.

The invention relates to compounds of formula I



wherein R is methyl or ethyl;

R₁ is chloro or fluoro;

R₂ is hydrogen or fluoro;

R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or hydroxy;

R₄ is hydrogen or fluoro; and

R₅ is chloro, fluoro, trifluoromethyl or methyl;

pharmaceutically acceptable salts thereof; and

pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

A particular embodiment of the invention relates to the compounds of formula I wherein R is methyl or ethyl; R₁ is chloro or fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen, fluoro, chloro, methyl or hydroxy; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro, fluoro or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable esters thereof.

A preferred embodiment relates to the compounds of formula I wherein R is methyl or ethyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen, fluoro or hydroxy; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

192
185

WO 99/11685

PCT/EP98/05414

Another preferred embodiment of the invention relates to compounds of formula I wherein R is ethyl or methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen or fluoro; R₃ is hydrogen, fluoro, ethoxy or hydroxy; R₄ is hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro, fluoro or methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Further preferred are said compounds wherein R is methyl or ethyl; R₁ is fluoro; R₂-R₄ are hydrogen or fluoro; and R₅ is chloro or fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

A further embodiment of the invention relates to the compounds of formula I wherein R is methyl or ethyl; R₁ is fluoro; R₂ is fluoro; R₃ is hydrogen, ethoxy or hydroxy; R₄ is fluoro; and R₅ is fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Another preferred embodiment of the invention relates to the compounds of formula I wherein R is methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen or fluoro; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

Particular embodiments of the invention relate to compounds of formula I

(a) wherein R is methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is hydrogen; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof;

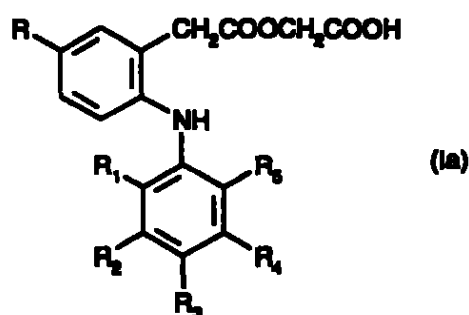
(b) wherein R is methyl; R₁ is fluoro; R₂ is hydrogen; R₃ is fluoro; R₄ is hydrogen; and R₅ is chloro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof;

(c) wherein R is ethyl; R₁ is fluoro; R₂ is fluoro; R₃ is hydrogen; R₄ is fluoro; and R₅ is fluoro; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof; and

(d) wherein R is ethyl; R₁ is chloro; R₂ is hydrogen; R₃ is chloro; R₄ is hydrogen; and R₅ is methyl; pharmaceutically acceptable salts thereof; and pharmaceutically acceptable prodrug esters thereof.

The general definitions used herein have the following meaning within the scope of the present invention.

Pharmaceutically acceptable prodrug esters are ester derivatives which are convertible by solvolysis or under physiological conditions to the free carboxylic acids of formula I. Such esters are e.g. lower alkyl esters (such as the methyl or ethyl ester), carboxy-lower alkyl esters such as the carboxymethyl ester, nitrooxy-lower alkyl esters (such as the 4-nitrooxybutyl ester), and the like. Preferred are the compounds of formula Ia



wherein R and R₁-R₅ have meaning as defined hereinabove for compounds of formula I; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Pharmaceutically acceptable salts represent metal salts, such as alkaline metal salts, e.g. sodium, potassium, magnesium or calcium salts, as well as ammonium salts, which are formed e.g. with ammonia and mono- or di-alkylamines, such as diethylammonium salts, and with amino acids such as arginine and histidine salts.

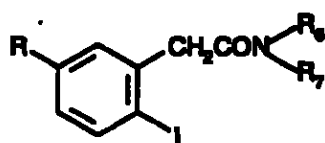
A lower alkyl group contains up to 7 carbon atoms, preferably 1 to 4 carbon atoms and represents for example methyl, ethyl, propyl or butyl, and may be straight chain or branched.

The compounds of the present invention are particularly useful or may be metabolically converted to compounds which are particularly useful as COX-2 selective cyclooxygenase inhibitors. They are thus particularly useful for the treatment of cyclooxygenase dependent

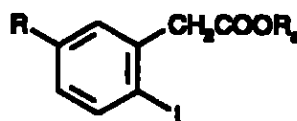
The antiarthritic effect of the compounds of the invention can be determined in the well-known chronic adjuvant arthritis test in the rat. Ophthalmic effects may be demonstrated using methods well known in the art.

The compounds of formula I can be prepared e.g.

(a) by coupling a compound of formula II or IIa



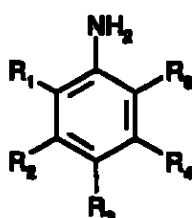
(II)



(IIa)

wherein R has meaning as defined above; R₆ is lower alkyl, preferably isopropyl; and R₆ and R₇ represent lower alkyl; or R₆ and R₇ together with the nitrogen atom represent piperidino, pyrrolidino or morpholino;

with a compound of formula III

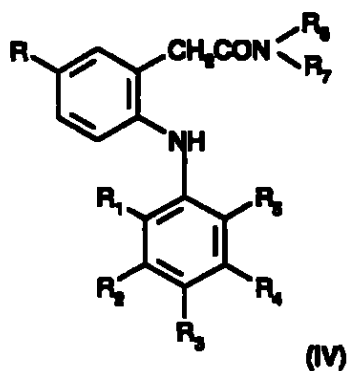


(III)

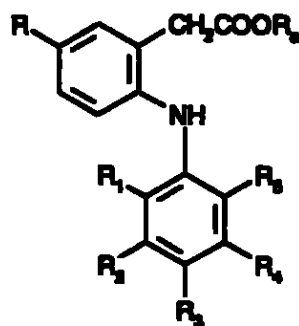
wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ have meaning as defined above in the presence of copper and cuprous iodide to obtain a compound of formula IV or IVa

WO 99/11605

PCT/EP98/05414



(IV)

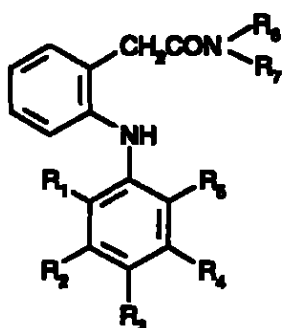


(IVa)

and hydrolyzing the resulting compound of formula IV or IVa to a compound of formula I; or

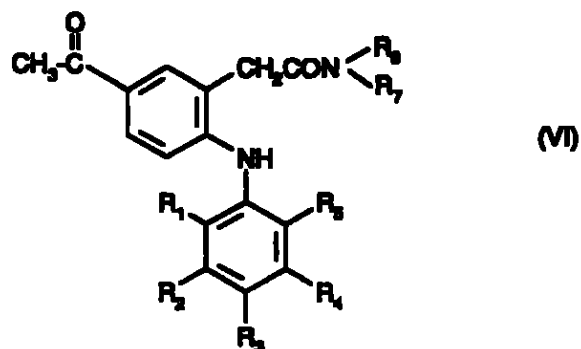
(b) for compounds in which R represents ethyl, by condensing a compound of formula

V



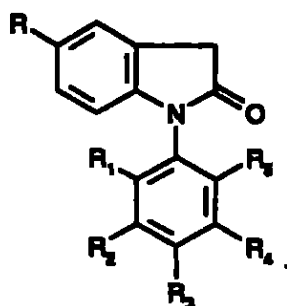
(V)

wherein R₁-R₇ have meaning as defined herein, with a reactive functional derivative of acetic acid, such as acetyl chloride, in a Friedel-Crafts acylation to reaction to obtain a compound of the formula VI



wherein R_1 - R_7 have meaning as defined herein which is in turn hydrogenolyzed and then hydrolyzed to obtain a compound of formula I wherein R represents ethyl; or

(c) by hydrolyzing a lactam of formula VII



*If en. sol. solutud
on studies.*

wherein R and R_1 - R_5 have meaning as defined herein, with a strong base; and

In the above processes, if desired, temporarily protecting any interfering reactive groups and then isolating the resulting compound of the invention; and, if desired, converting any resulting compound into another compound of the invention; and/or if desired converting a free carboxylic acid of the invention into a pharmaceutically acceptable ester derivative thereof; and/or if desired, converting a resulting free acid into a salt or a resulting salt into the free acid or into another salt.

In starting compounds and intermediates, which are converted to the compounds of the invention in a manner described herein, functional groups present such as amino, hydroxy and carboxyl groups, are optionally protected by conventional protecting groups that are common in preparative organic chemistry. Protected hydroxy, amino and carboxyl groups are those that can be converted under mild conditions into free amino, hydroxy and carboxyl groups without other undesirable side reactions taking place. For example, hydroxy protecting groups are preferably benzyl or substituted benzyl groups.

The preparation of compounds of formula IV according to process (a) is carried out under conditions of a modified Ullmann condensation for the preparation of diarylamines, e.g. in the presence of copper powder and copper (I) iodide and potassium carbonate, in an inert high boiling solvent such as nitrobenzene, toluene, xylene or N-methylpyrrolidone, at elevated temperature, e.g. in the range of 100°-200°C, preferably at reflux temperature, according to general methodology described by F. Nohara, Chem. Abstr. 94, 15402x (1951) and Moser et al., J. Med. Chem. 33, 2358 (1990).

Intermediates of Formula IV wherein R₁ or R₅ is methyl or ethyl can be prepared from intermediates of formula IV, wherein R₁ or R₅ is bromo by reaction with tetramethyltin or tetraethyltin under conditions of a Heck reaction, that is in the presence of a palladium salt (such as Pd(OAc)₂ or PdCl₂), a triarylphosphine (such as tri (o-tolyl)phosphine) and a base (such as triethylamine, sodium acetate) in a polar solvent such as dimethylformamide.

Hydrolysis of the resulting ortho-anilino-phenylacetamides of formula IV is carried out in aqueous alkali hydroxide, e.g. in 6N NaOH in the presence of an alcohol (e.g. ethanol, propanol, butanol) at elevated temperature, such as reflux temperature of the reaction mixture.

The hydrolysis of esters of formula IVa is carried out according to methods known in the art, e.g. under basic conditions as described above for the compounds of formula IV or alternatively under acidic conditions, e.g. using methanesulfonic acid.

The starting materials of formula II or IIa are generally known or can be prepared using methodology known in the art, e.g. as described by F. Nohara in Japanese patent application No. 78/96,434 (1978).

For example, 5-methyl or 5-ethylanthranilic acid is converted to the ortho-diazonium derivatives followed by treatment with an alkali metal iodide in acid (e.g. sulfonic acid) to obtain 5-alkyl-2-iodobenzoic acid. Reduction to the corresponding benzyl alcohol (e.g. with diborane), conversion of the alcohol first to the bromide and then to the nitrile, hydrolysis of the nitrile to the acetic acid and conversion to the N,N dialkylamide according to methodology known in the art yields a starting material of formula II.

Alternatively, the starting materials of formula II wherein R is ethyl can be prepared by Friedel-Crafts acetylation of oxindole with e.g. acetyl chloride in the presence of aluminum chloride, reduction of the resulting ketone by e.g. catalytic hydrogenolysis, followed by hydrolytic cleavage of the resulting 5-ethyloxindole to 5-ethyl-2-aminophenylacetic acid. Diazotization in the presence of e.g. potassium iodide yields 5-ethyl-2-iodo-phenylacetic acid which is converted to an amide of formula II. Esters of formula IIa are prepared from the corresponding acids according to esterification methods known in the art.

The anilines of formula III are either known in the art or are prepared according to methods well-known in the art or as illustrated herein.

The preparation of 5-ethyl substituted compounds according to process (b) is carried out under conditions of Friedel-Crafts acylation e.g. in the presence of aluminum chloride in an inert solvent such as 1,2-dichloroethane, followed by hydrogenolysis, e.g. using palladium on charcoal catalyst, preferably in acetic acid as solvent, at room temperature and about 3 atmospheres pressure.

The starting materials of formula V are prepared generally as described under process (a) but starting with an amide of formula II in which R represents hydrogen, e.g. as described in J. Med. Chem. 33, 2358 (1990).

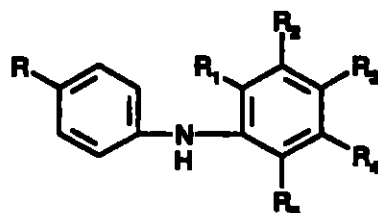
The preparation of the compounds of the invention according to process (c) can be carried out under conditions known in the art for the hydrolytic cleavage of lactams, preferably with a strong aqueous base, such as aqueous sodium hydroxide, optionally in the presence of an organic water miscible solvent such as methanol at elevated temperature in the range of about 50° to 100°C, as generally described in U.S. patent 3,558,690.

The oxindole starting materials are prepared by N-acylation of a diarylamine of the formula VIII

199
192

WO 99/11605

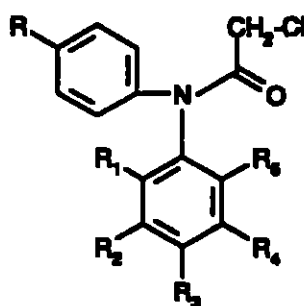
PCT/EP98/05414



(VIII)

VIII *qual. derivada
e la solitud en
estudio.*

wherein R and R₁-R₅ have meaning as defined above with a haloacetyl chloride, preferably chloroacetyl chloride, advantageously at elevated temperature, e.g. near 100°C, to obtain a compound of the formula IX



VII *de la solitud
en estudio.*

(IX)

wherein R and R₁-R₅ have meaning as defined hereinabove. Cyclization of a compound of formula IX is carried out under conditions of Friedel-Crafts alkylation in an inert solvent, such as dichlorobenzene, in the presence of Friedel-Crafts catalysts, e.g. aluminum chloride and ethylaluminum dichloride, at elevated temperature, e.g. at 120-175°C.

The diarylamines of formula VIII can be prepared by an Ullmann condensation as described hereinabove and other methods known in the art, e.g. a Buchwald coupling reaction.

For example, the diarylamines of formula VIII wherein R₁, R₂, R₄ and R₅ are fluoro and R₃ is hydrogen can be prepared by reacting the corresponding aniline (4-ethyl- or 4-methyl-aniline)

201
194

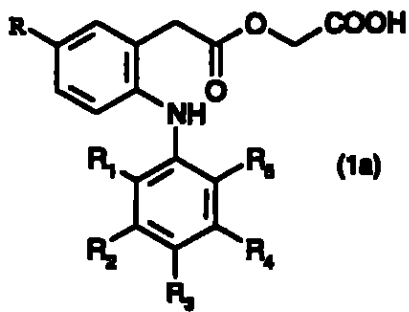
Example No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m. p. °C
15	CH ₃ CH ₂	F	F	C ₂ H ₅ O	F	F	131-132
16	CH ₃ CH ₂	Cl	H	F	H	F	160-162
17	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	F	169-171
18	CH ₃ CH ₂	F	F	H	F	F	165-169 ³
19	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	CH ₃	180-183
20	CH ₃ CH ₂	F	H	Cl	H	CH ₃	153-156
21	CH ₃ CH ₂	F	H	F	H	CH ₃	143-145
22	CH ₃ CH ₂	Cl	H	F	H	CH ₃	151-154
23	CH ₃	Cl	H	OH	H	F	180-182

¹ - potassium salt; ² - sodium salt; ³ - after recrystallisation from cyclohexane.

The 5-ethyl-2-iodo-N,N-dimethylphenylacetamide starting material for Examples 12 to 17 is prepared as follows:

AlCl₃ (303g, 2.27 mol) is placed in a 3-necked flask fitted with a thermometer and a dropping funnel. While stirring DMF (50 ml) is added dropwise and the temperature rises to about 60°. The mixture is cooled down to 45°, and oxindole (33 g, 0.25 mol) is added in 3 portions. After an additional 10 minutes, acetyl chloride (36 ml, 0.5 mol) is added. The mixture is stirred for an additional 30 minutes at room temperature. The mixture is poured onto ice (3000 g). This results in the formation of a solid which is filtered off, washed first with water and then with cold methanol (1000 ml), and then dried to give 5-acetyloxindole.

The 5-acetyloxindole (54 g, 308 mmol), acetic acid (400 ml) and palladium on carbon (10%, 5 g) are combined and treated with hydrogen for 14 hours at 55 psi. The catalyst is removed by filtering through a bed of Celite, the filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue is treated with ether to give 5-ethyloxindole



Similarly compounds of formula (1a), wherein the R substituents are as indicated in Table 2 are prepared:

Table 2

Example No	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	m. p. °C
25	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	CH ₃	123-125
26	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	Cl	124-126
27	CH ₃ CH ₂	F	H	F	H	Cl	142-144
28	CH ₃ CH ₂	Cl	H	Cl	H	F	132-134
29	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	F	106-108
30	CH ₃	F	H	Cl	H	Cl	148-150
31	CH ₃	Cl	H	H	H	Cl	125-126
32	CH ₃	Cl	H	H	H	F	96-98
33	CH ₃	F	H	F	H	Cl	

Example 34

5-Ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetic acid (1.0 g, 3.06 mmol) in THF (100 ml) is treated with 1 N sodium hydroxide (3.06 ml, 3.06 mmol) for 1 hour. The mixture is concentrated on a rotovap and the residue is then treated and evaporated to dryness first with THF (2 x 100 ml) and then with benzene (2 x 100 ml). The remaining off-white sodium salt of 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetic acid is dried under high vacuum overnight.

The sodium 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetate (2.0 g, 6.2 mmol) is dissolved in DMF (70 ml) and treated with 1-bromo-4-chlorobutane (1.2 g, 6.9 mmol) at room temperature overnight. The reaction mixture is concentrated under high vacuum (35-50 mbar) on a rotovap. The resulting oil is partitioned between water (200 ml) and Et₂O (200 ml). The organic layer is washed with brine (100 ml), dried (MgSO₄) and concentrated on a rotovap to give the chlorobutyl ester as a light-brown oil. The chlorobutyl ester is dissolved in CH₃CN (100 ml) and treated with silver nitrate (8.7 g, 50 mmol) at reflux temperature for 18 hours. The reaction is cooled to room temperature and the solvent removed on a rotovap. The residue is partitioned between CH₂Cl₂ (200 ml) and water (200 ml). The organic layer is dried (MgSO₄), concentrated and flash-chromatographed (5% EtOAc/hexane) to give nitrooxybutyl 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetate as a clear oil.

Example 35

Sodium 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetate (7.3 g, 20.9 mmol) is dissolved in DMF (100 ml) and treated with benzyl 2-methyl-2-bromopropionate (6.2 g, 24.2 mmol) at 50° for 96 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, and concentrated under high vacuum (35-50 mbar) on a rotovap. The resulting oil is partitioned between water (200 ml) and Et₂O (200 ml). The organic layer is washed with brine (100 ml), dried (MgSO₄) and concentrated on a rotovap to give a light-brown oil. Flash chromatography (0-10% EtOAc/hexane) on silica-gel gives the ester as a light-red oil. The ester (1.5 g, 3.0 mmol) is dissolved in EtOAc (150 ml) and hydrogenated (55 psi) with a 10% Pd/C (0.3 g) catalyst for 1 hour. The catalyst is removed by filtration through Celite (500 ml). Evaporation on a rotovap followed by trituration with hexanes gives 1-carboxy-1-methylethyl 5-ethyl-2-(2',3',5',6'-tetrafluoroanilino)phenylacetate as a crystalline white solid, m.p. 104-106°.

~~204~~
197

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 23 de marzo de 2005

Apoderado: Jimena Escobar Uribe

Oficio:

3651

ASUNTO

Radicación: 0-73348

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

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 nuevamente que:

Documentos estudiados:

- ◆capítulo descriptivo, folios 03 a 82;
- ◆capítulo nuevo reivindicatorio, folios 179 a 188;
- ◆1° examen de forma, folios 81 y 82;
- ◆respuesta técnica al 1° examen de forma, folios 137 y 138;
- ◆solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con la traducción, folios 85 a 136;
- ◆2° examen de forma, folio 157;
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad, folios 159 y 160;
- ◆Examen de patentabilidad, folios 161 a 170;
- ◆Respuesta técnica, folios 171 a 188.

Objeto de la Invención:

El título de la invención es "PROCESO PARA DEL ACIDO FENILACETICO".

El objeto de la presente solicitud se refiere a un proceso para la producción de los ácidos 2-fenilamino-5-alkylacéticos.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"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 1, no son claras puesto que no fueron corregidos los términos "un éster de profarmaco", que en el primer examen de forma se le objetó y el interesado rehusó corregir, con el argumento de que cualquier persona versada en la técnica sabe la definición de su significado.

Respecto a la opinión personal del interesado es necesario donde adjunta profarmacos de "otros medicamentos conocidos", debió tomar esos ejemplos y decir donde está descrito de manera clara y suficiente en la presente solicitud los profarmacos que reclama de la fórmula (I), convertibles mediante solvólisis o bajo condiciones fisiológicas al ácido carboxílico libre.

-La reivindicación 9, no es clara puesto que se encabeza como un proceso y se enumeran compuestos del estado de la técnica a obtener, cuando lo correcto es definir el proceso por sus características técnicas como tal, no por el compuesto a obtener, lo cual no es aceptable en las reivindicaciones de la categoría de proceso.

-La reivindicación 10, no es clara puesto que se pretende caracterizar un proceso por los significados de unos sustituyentes, y un proceso para obtener compuestos del estado de la técnica como el presente caso, se caracteriza por etapas claras, medios de reacción, condiciones de reacción diferentes, etc. diferentes a lo conocido.

Evaluación de la unidad de invención:

El artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

establece: "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo."

Se configura la falta de unidad inventiva, porque se hace un extracto de la forma mezclada como fue reivindicado, puesto que existen los siguientes grupos de invenciones:

a) Proceso para la obtención de un compuesto de fórmula (I) desde (IX) (reivindicación 1);

b) proceso para la producción de un compuesto de la fórmula (VIII) por reacción de un compuesto de fórmula XII con 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida.

Dichos grupos no cumplen con el requisito de unidad de invención de acuerdo al art. 25 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: "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."

No	Documento No.	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9911605	Certain 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acids and derivatives	11-marzo-1999

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

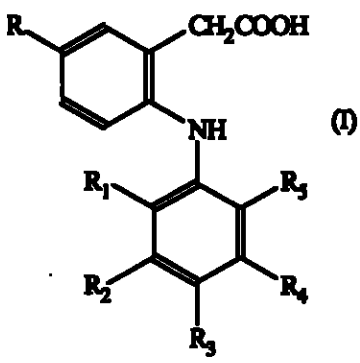
establece: ***“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación Industrial.”***

En cumplimiento con este artículo, 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.

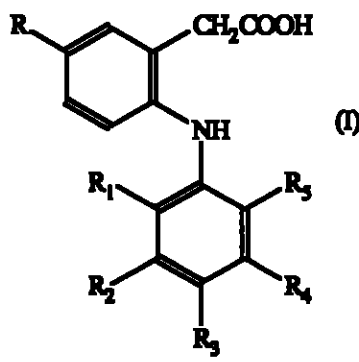
Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: ***“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”.***

La solicitud en estudio se refiere un método de tratamiento obtener compuestos de fórmula (I), por reconfiguración de un compuesto de fórmula IX, y posterior aclación.



-La anterioridad D1 enseña, procesos, Intermediaris, para obtener los compuestos de fórmula (I):

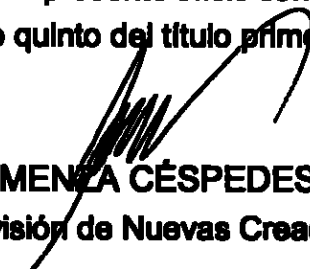


Esta anterioridad que enseña los compuestos que se reclaman en la solicitud en estudio también bajo la denominación fórmula (I), los Intermedarios de fórmula VIII, VII, IX con el mismo proceso de ciclación y oxidación para obtener la lactma y métodos de síntesis de los mismos que indican con antelación a la fecha de presentación que los compuestos y los métodos reclamados en la solicitud en estudio, eran conocidos, para obtener los Intermedarios.

-Los compuestos que se reclaman como nuevos en la presente solicitud estan descritos en D2, pagina 2 a 4, tablas, I y en la tabla 1a, estan los profarmacos ésteres específicos sobre los que la presente solicitud prente propiedad, y son del estado de la técnica. Un compuesto conocido no se le reestablece la novedad por el mero hecho de obtenerlo por un método de síntesis deiferente.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le reitera que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de 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 No. 10 de 2001.


ALIX CARMEN A CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 30 MAR. 2006

CONCEPTO TÉCNICO No 492	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
-------------------------	--