

122
15

Señores:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-108566-00013-0000

Fecha: 2009-01-07 15:37:14 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 28

E. S. D.

Ref: Expediente No. 02.108.566

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS CON UN GRUPO SULFONAMIDA Y LAS COMPOSICIONES QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS."

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSHAFT.

N. Ref.: P2002/000067

RESPUESTA AL OFICIO No. 11322 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 289,

DE FECHA 05 DE SEPTIEMBRE DE 2008

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado se ha limitado considerablemente con relación a la presentación anterior, ya que se especifica directamente la presencia del grupo $-SO_2NH_2$. A su vez, se define estructuralmente la propuesta de la prodroga o pro-fármaco como: Principio Activo-Separador- $-SO_2NH_2$, y se determina que el principio activo presenta, en su forma libre, un grupo funcional para uso farmacéutico.

254

estrógeno no liberará el principio activo, es decir, el estrógeno porque la STS humana será inhibida por dichos sulfamatos de estrógeno.

Por el contrario, los compuestos de la presente invención serán clivados en el cuerpo humano por esterazas ubicuas. Así, los niveles terapéuticamente relevantes del principio activo serán conseguidos por la aplicación de los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

Este efecto será alcanzado por la diferencia estructural del espaciador, tal como sigue:

D2: principio activo(estrógeno)-O-SO₂NH₂ (clivaje por STS)

Compuestos reivindicados: Principio Activo-Separador-SO₂NH₂ (clivaje hidrolítico por esteraza)

Este concepto funciona para muchos principios activos como puede ser visto a partir de la información adjuntada, la cual fue presentada también en el trámite Europeo para apoyar la actividad inventiva de la materia reivindicada:

D40: Fig. D40 muestra la diferencia entre los sulfamatos de estradiol y las sulfonamidas de estradiol de la invención.

D41: Fig. D41 muestra la actividad estrogénica de las sulfonamidas de estradiol en comparación con los esteres correspondientes por administración subcutánea y peroral.

D42: Fig. D42 muestra una revisión sobre el amplio espectro de principios activos para los cuales la presente invención funciona.

D43: Fig. D43 tablas 1 y 2. La tabla 1 muestra la distribución en sangre y plasma del principio activo anti-malaria m-sulfamoilbenzoato de Chinchonidine en ratas y en humanos. La tabla 2 muestra el efecto anti-malaria de esta y dos profármacos adicionales y, por lo tanto, la liberación del correspondiente principio activo a partir de las profármacos de sulfonamida.

D44: Fig. D44 muestra la tabla 1 con datos sobre la inhibición de Carboanhidrasa I y II y, por lo tanto, la unión de una profármaco bifosfonato sobre CA I y CA II, mientras que la tabla 2 muestra la liberación de un profármaco bifosfonato por clivaje de esta profármaco por esteraza.

D45: Fig. D45 muestra la inhibición de Carboanhidrasa I y II por un derivado Ergoline.

134
13

eritrocitos.

6.- Compuesto según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto y/o el principio activo contenido en el compuesto impide la invasión de parásitos a los eritrocitos.

7.- Compuesto según la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque el principio activo es un agente anti-malaria.

8.- Compuesto según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el efecto terapéutico deseado se obtiene por liberación del principio activo contenido en el profármaco y/o de sus metabolitos.

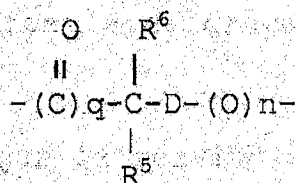
9.- Compuesto según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el grupo funcional es un grupo -COOH que junto con el separador y con el grupo $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ forma un grupo $\text{-C(O)-separador-SO}_2\text{NH}_2$.

10.- Compuesto según la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque el separador es un grupo $\text{-A-B-(O)}_s\text{-}$, en donde s es 0 ó 1, A representa S, O o NR^3 , siendo R^3 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de hasta 10 átomos de Carbono o un radical acilo de hasta 10 átomos de Carbono, y B se selecciona de un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenalquileo, en donde el grupo alquileo es un grupo alquileo de cadena recta o ramificada con 1 a 20 átomos de Carbono, el cual puede estar sustituido con grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} , grupos acilo C_{1-4} , átomos de halógenos, tales como: flúor, cloro, bromo o iodo, un grupo hidroxilo o un grupo carbonilo, el grupo arileno es un grupo arileno con 6 a 20 átomos de Carbono, el cual puede estar sustituido con átomos de halógeno, tales como: flúor, cloro,

118
26

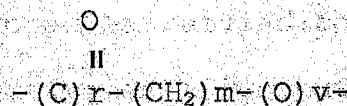
que puede estar sustituido con átomos de halógeno, tales como: flúor, cloro, bromo o iodo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄ o un grupo acilo.

14.- Compuesto según la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque el separador es un grupo



en donde n y n son 0 ó 1, R⁵ y R⁶ representan independiente uno del otro un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de hasta 10 átomos de Carbono, y D representa un grupo fenileno, el cual puede estar sustituido con átomos de halógeno, tales como: flúor, cloro, bromo o iodo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄ o un grupo acilo.

15.- Compuesto según la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque el separador es un grupo



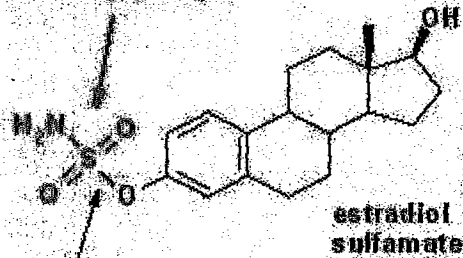
en donde r y v son 0 ó 1, y m es un número del 1 al 15.

16.- Compuesto según la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque el grupo funcional es un grupo -OH.

17.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1, 7 a 15, CARACTERIZADO porque el principio activo se elige entre los andrógenos, anabólicos, antiandrógenos, estrógenos,

Difference between estrogen sulfamates and new sulfonamides

carbonic anhydrase
binding group

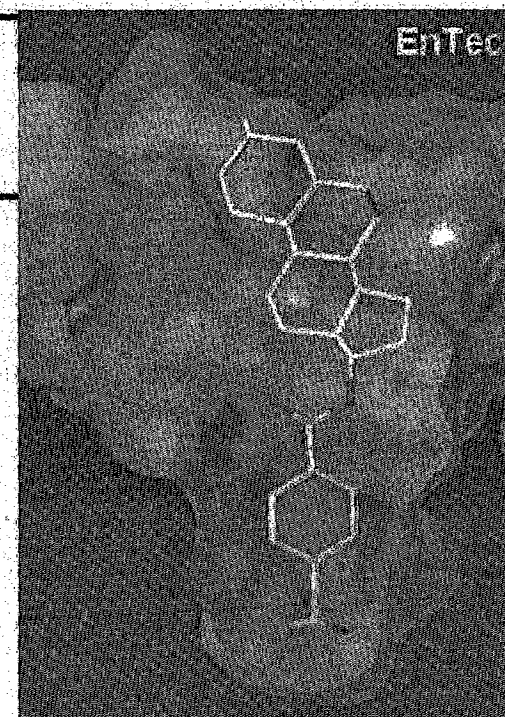


cleavage by
steroid sulfatase

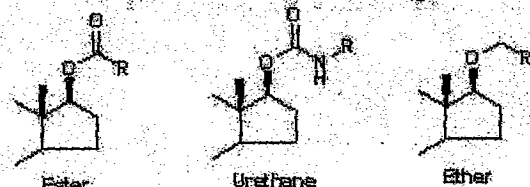
J995

Molecular Modelling:

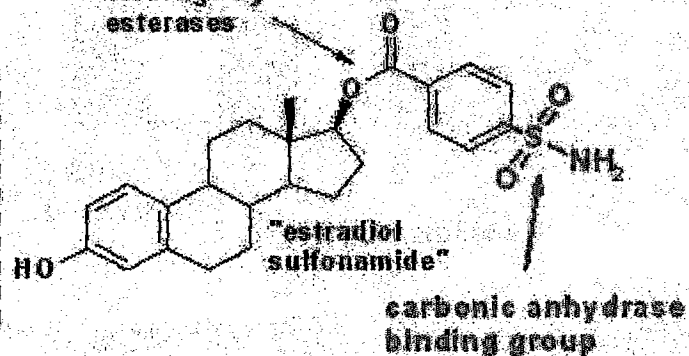
Binding of sulfonamides
to carbonic anhydrase



Ester, urethane and ether linkages



cleavage by
esterases

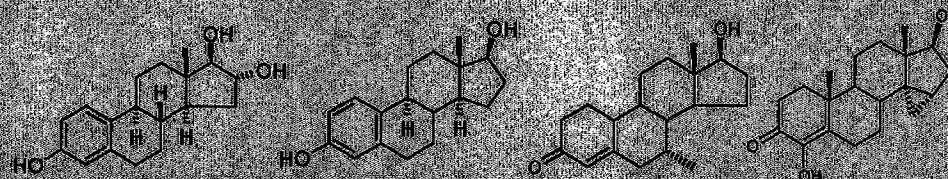


Substance classes

Sulfonamide Technology

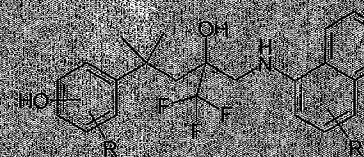
● Steroids:

- Androgens
- Estrogens



● Nonsteroidal lipophilic leads:

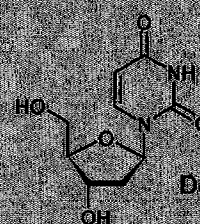
- dissociated GR-agonists (Dermatology)



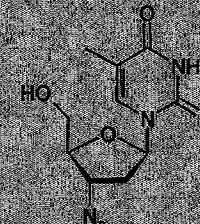
SEGRA

● Hydrophilic compounds:

- Oncology

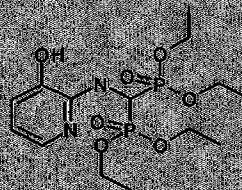
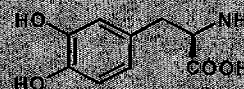
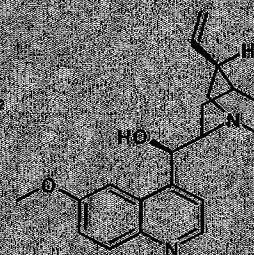
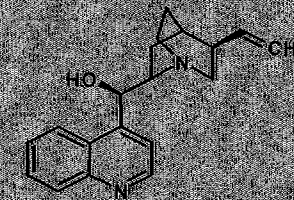


Desoxyuridin

Zidovudin
HIV

● Basic N-compounds:

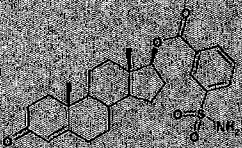
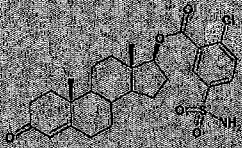
- bisphosphonate
- orally inactive neurotransmitter
- anti-Malaria drugs

Bisphosphonate
for Osteoporosis,
Bone cancerL-DOPA
for ParkinsonQuinine
for MalariaChinchonidine
for Malaria

polarity

17/12/15

**Influence of the type of linker on serum/plasma
stability @ 3 μ M in human**

No	Structure	0 min	30 min	60 min	240 min
1		100%	102%	101%	95%
2		100%	91%	82%	62%

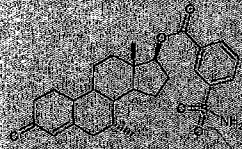
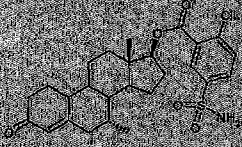
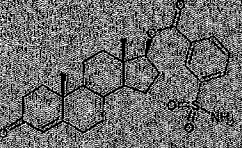
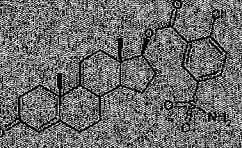
- Increase of cleavage by o-chlorine substitution in human
- Faster release of testosterone / MENT
- Higher serum level of androgens expected

HP
2019

Linker optimisation

Sulfonamide Technology

Increasing metabolic stability in liver microsomes @ 1 μ M
by o-chlor substitution of the linker

No	Structure	%R ₃₀ Human (pool)	%R ₃₀ Rat (male)	%R ₃₀ Dog (male)	%R ₃₀ Primate (male)
1		49	28	82	92
2		98	80	102	107
3		6	16	74	80
4		39	34	81	90

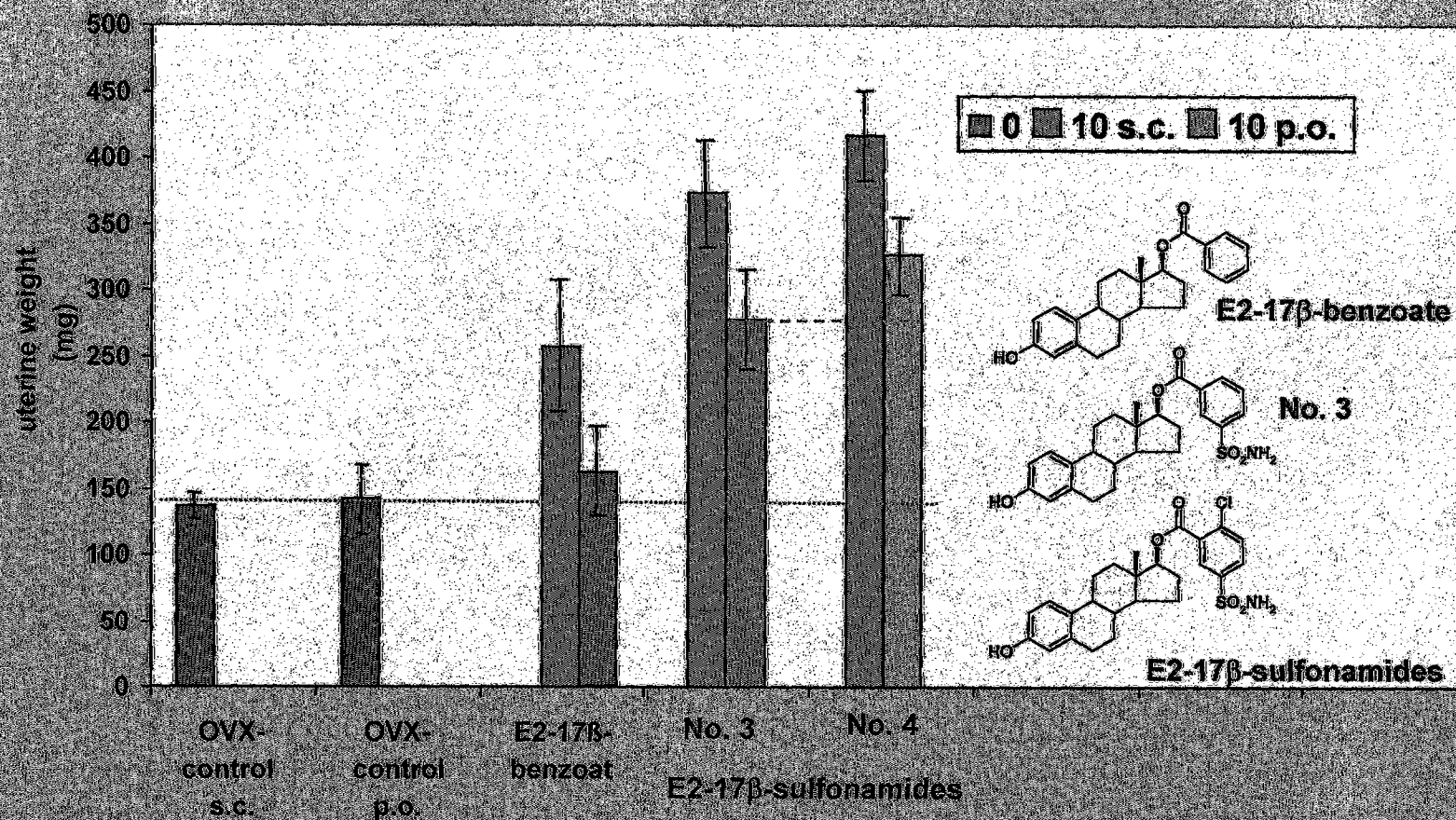
- Increase of metabolic stability by o-chlorine substitution in all species
- Decrease of first pass effect of the unbound sulfonamide in plasma

17/05/05
A

Application s.c. and p.o.

Sulfonamide Technology

Investigation of estrogenic activity of ZK 283487 s.c. and p.o.



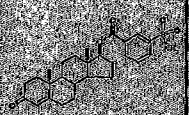
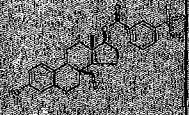
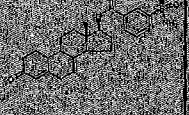
• Increase of oral activity by o-chlorine substitution in rats

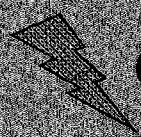
Handwritten signature/initials.

Species differences / serum cleavage

Sulfonamide Technology

- Species differences of serum esterase activity: cleavage of prodrug into drug
- Structure of the linker: optimisation of cleavage & solubility

ZK No	Structure	Serum drug liberation RIA	Serum prodrug stability HPLC	Serum levels drug substance after p.o. administration
282966		Testosterone 24h Rat: 92.2% Human: 12.3% Primate: 1.5%	ZK 282966 24h Rat: 39% Human: 89% Primate: xxx	Testosterone Investigated 24 h after administration Primate (30 mg/kg): 7.1 ng/ml
283651		ZK 281738 24h Rat: xxx Human: xxx Primate: xxx	ZK 283651 1h Rat: 101% Human: 147% Primate: xxx	ZK 281738 Investigated 24 h after administration Rat (1 mg): 275 pg/ml (1h: 547, 2h: 2436, 8h: 4321 pg/ml) Primate (5 mg): 278 pg/ml
283058		MENT 24h Rat: xxx Human: xxx Primate: xxx	ZK 283058 24h Rat (m): xxx Human: xxx Primate: xxx	MENT Investigated 6 h after last administration Rat (1 mg): 3.6 ng/ml (10 mg): 12.3 ng/ml



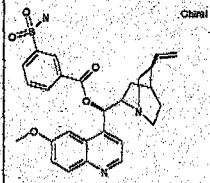
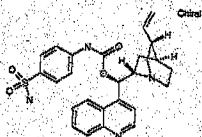
Optimum of cleavage rate instead of maximum

Handwritten signature/initials

D 43

Table 1

Distribution in blood and plasma
($C_{\text{Blood}}/C_{\text{Plasma}}$)

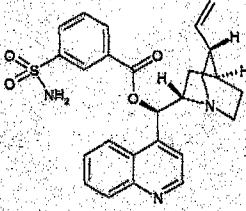
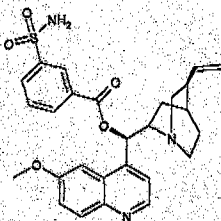
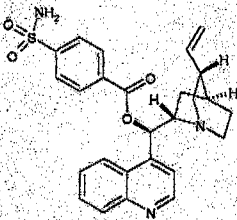
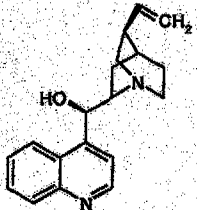
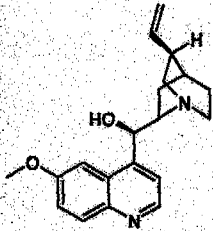
No	Structure	Rat	Human
283744		15	47
283943		14	4

19 285
270

D43

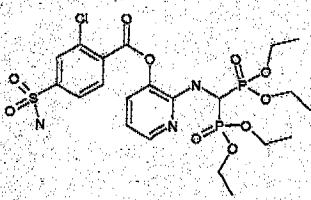
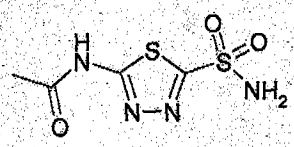
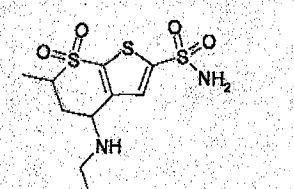
Table 2

Antimalaria effect**Inhibition of the growth of Plasmodium falciparum**

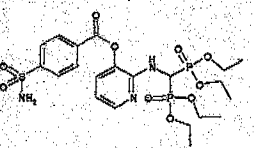
structure	compound	IC ₅₀ (nanog/ml)
	Chinchonidine m-sulfamoylbenzoate	376,7
	Chinine 3'-aminosulfonylbenzoate	140
	Chinchonidine p-sulfamoylbenzoate	315
Referenz		
	Chinchonidin	8
	Chinin	4

Handwritten signature/initials.

1) Table: Inhibiton of Carboanhydrase I and II

Structure	compound	CA I	CA II
	2-Chloro-4-sulfamoyl-benzoic acid 2-[[bis-(diethoxy-phosphoryl)-methyl]-amino]-pyridin-3-yl ester = Bisphosphonate	5100	110
	Acetazolamide	1200	61
	Dorzolamide	14000	12.8

2) Table: Serum stability of Bisphosphonate (release by esterases)

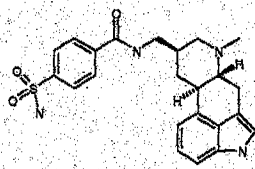
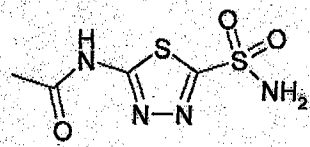
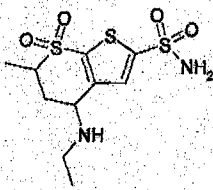
Structure	compound	30 min	60 min	60 min without serum
 LE2400 Derivate	4-Sulfamoyl-benzoic acid 2-[[bis-(diethoxy-phosphoryl)-methyl]-amino]-pyridin-3-yl ester = Bisphosphonate	13%	1%	71%

A fast cleavage of the prodrugs in serum occurs because the Prodrug exists in the free, unbounded form in the erythrocytes. Therefore, it can be directly cleaved enzymes (esterases).

D 45

Table 1

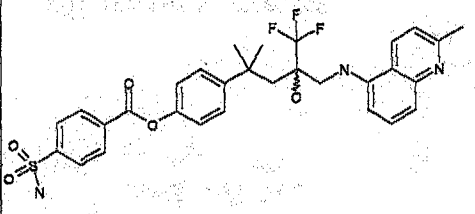
Inhibition of the Carboanhydrase I and II as a measurement for the binding of compounds to the erythrocytes (example Ergoline amine)

No	Structure	IC50 (nM)	IC50 (nM)
1	 N-((6aR,9S,10aR)-7-Methyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-indolo[4,3-fg]quinolin-9-ylmethyl)-4-sulfamoyl-benzamid	10700	91
Referenz	 Acetazolamide	1200	61
Referenz	 Dorzolamide	14000	12,8

Handwritten signature and date: 27/3

D 46

Inhibition of the Carboanhydrase I and II by nonsteroidal Selective Glucocorticoid Receptor Agonists (SEGRA)

Structure	Compound	CA I	CA II
	4-Sulfamoyl-benzoic acid 4-{4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethyl-3-[(2-methyl-quinolin-5-ylamino)-methyl]-butyl}-phenyl ester	2200	31

281
280

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 02 108566

Clasificación Internacional (IPC): A 61K 47/00; 47/20

Concepto Técnico No. 0645

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP01/05169

Fecha de Presentación Internal

08/05/01

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

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios 70 - 93

1.2. Reivindicaciones: Folios 256 - 262

1.3. Rta. Solicitante: Folios 252 - 255 y 263 - 274

1.4. Prioridad: Presentada en Alemania, el 31.05.00, bajo el número 10027887.6

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Compuestos con un grupo sulfonamida y las composiciones que contienen estos compuestos".

Según las reivindicaciones 1-28 se refiere a sulfamatos que actúan como profármacos o sustancias portadoras de diferentes principios activos que presentan un alto efecto de primer paso, mejorando su administración por vía oral, así como composiciones farmacéuticas que los contienen.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de mejorar la absorción de diferentes principios activos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona los profármacos de la presente solicitud que presentan una absorción mejorada a las proteínas plasmáticas.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 47/00; 47/20