

No. 03-027152- -00005-0000

Fecha: 2008-08-19 16:26:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 30

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701

CABLES: LLORED A

CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

www.lloredacamacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "POLIARILCARBOXAMIDAS
ÚTILES COMO AGENTES REDUCTORES DE LÍPIDOS".-Clase
C07D 211/34.-Expediente número 03-027.152.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 30 de Mayo de 2008.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico número **1240** bajo los acápites de Claridad de la solicitud, Novedad y Nivel Inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

3.1 CAPÍTULO DESCRIPTIVO

Antes de responder las objeciones de claridad del capítulo descriptivo presentadas por el señor Examinador, muy respetuosamente me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar correcciones dentro del capítulo descriptivo, enmendando errores materiales cometidos dentro de la solicitud internacional.

Dichas modificaciones no corresponden de forma alguna A una ampliación de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único fin hacer precisiones sobre las enseñanzas del capítulo descriptivo que aportan a la claridad de este.

De esta forma se corrigieron los siguientes términos:

- (1) En la página 27, línea 16, dentro de los significados de B incorrectamente se consignó el grupo "OR₅", esta expresión es sustituida por su correcta equivalencia "OR₈" en concordancia con lo expuesto en la página 7 de la descripción.

- (2) En la página 65, se corrigió el título "*Ejemplo A.45*" por "***Ejemplo A.45a***", como es evidente dentro del contexto de esta descripción, al existir dos ejemplos A.45.
- (3) En la página 67, líneas 10 y 11, se corrige el nombre del intermediario 31, obtenido en el numeral e) del ejemplo 46, de "*ácido 4-[4[[2-(2-furanil)benzoil]amino]fenil]- α -fenil-1-piperazinacético*", a "***sal de ácido clorhídrico del ácido 4-[4[[2-(2-furanil)benzoil]amino]fenil]- α -fenil-1-piperazinacético***", lo cual es evidente para la persona versada en la materia, dado el contexto del procedimiento descrito en dicho numeral e).

Las correspondientes páginas de la descripción que incluyen estas correcciones se anexan al presente memorial.

Ahora bien, con respecto a las objeciones incluidas en el Concepto Técnico antes referenciado, en primera instancia el señor Examinador señala que dentro de la descripción se incluyen resultados de pIC₅₀ para los compuestos de la invención, pero que ***"esta información no permite evidenciar que con los compuestos reclamados se provea un tratamiento mejorado a pacientes que sufren o padecen condiciones de obesidad o aterosclerosis"***.

Sobre este particular, me permito manifestar que los resultados de los ensayos farmacológicos señalados por el señor Examinador ***son prueba contundente de la utilidad de los compuestos de la invención en el tratamiento de enfermedades relacionadas con apoB.***

Así pues, tal como se revela en la página 4 de la descripción, un amplio número de documentos establece la relación entre la proteína de transferencia de triglicéridos (MTP) y apoB. Por lo tanto, dado que los compuestos de la invención tienen una comprobada actividad inhibitoria frente a apoB, dichos compuestos serán entonces útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hiperlipidemia como lo son la obesidad y la aterosclerosis.

Sumado a lo anterior, las páginas 116 y 117 de la descripción resumen los resultados obtenidos de los ensayos de actividad de MTP, demostrando que los compuestos de la invención inhiben efectivamente la acción de esta proteína, siendo esta, otra prueba clara de su utilidad.

Adicionalmente, me permito señalar que el solicitante inesperadamente encontró que los compuestos objeto de la presente solicitud son ***"inhibidores de MTP selectivos, es decir capaces de bloquear selectivamente MPT a nivel de la pared del intestino en***

mamíferos, y por lo tanto un candidato prometedor como un medicamento, básicamente para el tratamiento de la hiperlipidemia" (página 5 de la descripción), contrario a aquellos revelados en el estado del arte que no indican dicha selectividad.

En relación con lo anterior, me permito llamar la atención de éste Despacho a lo que establece el **Manual Andino**, al momento de realizarse el examen de solicitudes de patente:

*"El propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio en el arte pueda **poner en práctica** la invención, y por el otro que esta divulgación sea suficiente para **conocer** el aporte que se está haciendo a la tecnología"¹ (resaltado fuera de texto).*

De acuerdo con lo anteriormente, claramente la descripción de la presente solicitud cumple completamente con estos lineamientos, toda vez que **sus enseñanzas permiten a la persona versada en la materia entender que la invención está relacionada con nuevos compuestos de poliarilcarboxamida, reproducir dichos compuestos gracias a los ejemplos específicos consignados y reconocer que el aporte que hace la solicitud es proveer nuevos compuestos que inesperadamente son inhibidores MTP selectivos.**

De esta forma, la descripción de la presente solicitud es clara y suficiente al revelar los derivados de poliarilcarboxamida objeto de la invención, cumpliendo por lo tanto con lo preceptuado por el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

3.2 CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Como segunda instancia, el señor Examinador objeta la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, por considerar que incluye términos que *"conllevar a que la materia que se desea proteger sea muy amplia"*.

Tomando en consideración esta objeción, es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de forma tal que sea completamente claro el objeto de la invención.

¹ Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 33.

En este sentido, me permito señalar que dichas modificaciones **no corresponden de forma alguna a una ampliación del alcance de la solicitud**, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están restringiendo los posibles significados de todos los sustituyentes dentro de la fórmula general (I), especificando así de manera más clara los compuestos de la invención.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **17 reivindicaciones**, que tienen como base las originalmente presentadas, modificadas, limitando las posibles equivalencias de los sustituyentes considerados en cada caso, como se muestra a continuación:

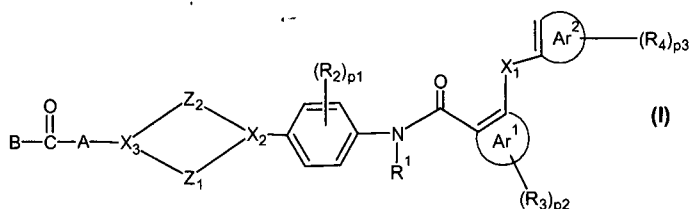
- **REIVINDICACIÓN 1.** Con el fin de hacer más claro el objeto de la invención se han restringido las posibles equivalencias de **todos** los sustituyentes sobre la fórmula (I). Adicionalmente, se han incluido los significados de los grupos "arilo", y "heteroarilo", que siempre corresponden respectivamente a "fenilo" y "piridinilo". Se ha introducido, además, una condición que excluye cierta combinación de sustituyentes.

El señor Examinador señala los términos "*fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirimidilo, tiazinilo, imidazolilo*" como amplios. Muy respetuosamente me permito manifestar que la persona versada en la materia, a la cual va dirigida la presente solicitud, encontraría que dichos términos son específicos de estructuras químicas determinadas, por lo que cada uno de ellos puntualiza **una sola posibilidad estructural**, por lo que no pueden ser considerados como amplios.

Adicionalmente, me permito resaltar, que las restricciones realizadas sobre las posibles equivalencias de los sustituyentes en la fórmula (I) son suficientes para hacer clara y concisa la reclamación de la invención, estando dichos significados sustentados en los más de 200 ejemplos específicos consignados en la descripción. De esta forma, una restricción mayor de las equivalencias de los sustituyentes sobre la fórmula (I), no sería posible, sin dejar alguno de dichos ejemplos por fuera del alcance de la reivindicación 1.

La reivindicación 1 modificada se lee, entonces, como sigue:

"Los compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I)



los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde

- Z_1 se selecciona entre $(CH_2)_n$ en donde n es 2 ó 3;
- Z_2 es $(CH_2)_m$ en donde m es 2;
- X_1 representa O, CH_2 , CO, CH_2O , OCH_2 , CH_2S , ó un enlace directo;
- X_2 y X_3 son individualmente independientemente seleccionados entre CH, N y un átomo de carbono sp^2 ;
- R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- Ar^1 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 ;
- Ar^2 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_4 ;
- cada R_2 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , halo, y trifluorometilo;
- cada R_3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , y halo;
- cada R_4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , halo, y polihaloalquilo C_{1-4} ;
- p^1 y p^2 son cada uno 0 a 2;
- p^3 es 0 a 3;
- X_1 y R_4 tomados conjuntamente con los anillos aromáticos Ar^1 y Ar^2 a los cuales están unidos pueden formar un grupo fluoren-1-ilo o un grupo fluoren-4-ilo;
- A representa un alcanodiilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo ó heteroarilo; ó cuando X_3 es CH, A también puede representar un átomo de nitrógeno sustituido con fenilo;
- B representa alquilo C_{1-10} , NR_6R_7 ; ó OR_8 ;
- R_6 y R_7 cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroaril alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , polihaloalquilo C_{1-6} , y alquenilo C_{3-8} ;
- R_8 representa alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{3-8} , ó alquinilo C_{3-8} ;
- arilo es fenilo;
- heteroarilo es piridinilo;
- con la condición que cuando Ar^1 y Ar^2 son fenilo, X_2 y X_3 son N, Z_1 es $(CH_2)_n$ donde n es 2, Z_2 es $(CH_2)_m$ donde m es 2, X_1 es un enlace directo, R_1 es hidrógeno, p^1 y p^2 son 0, R_4 es trifluorometilo y A es alcanodiilo C_{1-6} sustituido con fenilo, entonces B no puede representar metilo, fenilo, NR_6R_7 donde R_6 y R_7 independientemente representan hidrógeno, trifluorometilo o 2-metil piridina ó OR_8 donde R_8 es metilo".

- **REIVINDICACIONES 2 Y 3.** Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- **REIVINDICACIÓN 4.** Consecuentemente con las modificaciones realizadas en la reivindicación 1, esta reivindicación ha sido modificada para considerar el caso en el cual p^1 y p^2 son cero, y p^3 es cero ó es diferente de cero, y R^4 es trifluorometilo, cloro o tert-butilo.

- **NUEVA REIVINDICACIÓN 5.** Esta reivindicación se introduce para hacer referencia a uno de los compuestos preferidos de la invención, el compuesto 230, consignado en la página 107 de la descripción y cuya actividad de inhibición se muestra en la tabla incluida en la página 115 de dicha descripción.
- **REIVINDICACIONES 5 A 11 (NUEVAS REIVINDICACIONES 6 A 12).** Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- **REIVINDICACIÓN 12 (NUEVA REIVINDICACIÓN 13).** Corrigiendo un error material que se había cometido dentro de la publicación internacional, se ha corregido el significado de "B" como " OR_5 " a su correcta equivalencia " OR_8 " tal como se establece en la reivindicación 1. Como se mencionó anteriormente, esta corrección fue también realizada dentro del capítulo descriptivo (página 27).
- **REIVINDICACIÓN 13.** Me permito manifestar que es deseo del solicitante **eliminar** esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.
- **REIVINDICACIONES 14 A 17.** Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas. Se ha ajustado la dependencia de estas reivindicaciones a la nueva numeración.

Finalmente, me permito resaltar que las modificaciones anteriormente expuestas restringen y clarifican los compuestos de la invención, haciendo por tanto que el capítulo reivindicatorio se ajuste completamente a los lineamientos establecidos por el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

4. **NOVEDAD**

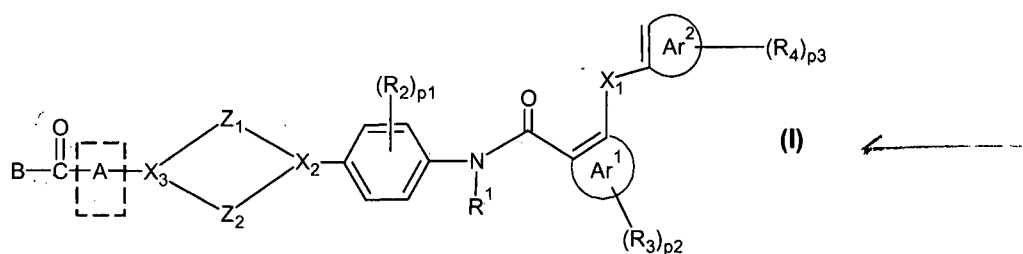
Por otro lado, el señor Examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 1-4, 13, 15 y 16 de la presente solicitud a la luz de las enseñanzas del documento **WO0032582 (D1)**.

Con respecto a este documento el Señor Examinador asegura que "*algunas de las modalidades reivindicadas corresponden a las mencionadas en el documento **D1**, las cuales **no son novedosas** pues ya se conocían en el estado de la técnica*".

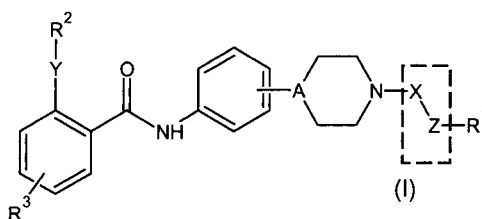
Sobre este particular me permito señalar que existen diferencias significativas entre las estructuras de los compuestos revelados en **D1** y aquellos considerados en la presente solicitud, que harían que dicho documento **D1** no pudiera anticipar de ninguna forma la solicitud en estudio.

Si bien es cierto que los compuestos revelados en **D1** tienen estructuras similares a aquellos que son objeto de la presente solicitud, **dichos compuestos de D1 no pueden considerarse de ninguna manera idénticos a los compuestos de la presente solicitud, pues éstos no contienen todas las características estructurales de los compuestos de la invención.**

En este sentido, si se comparan las fórmulas generales de ambos documentos, **D1** y la presente solicitud:



Fórmula general, Presente solicitud



Fórmula general D1

y se tienen en cuenta las posibles equivalencias de cada uno de los sustituyentes, es claro que **la principal diferencia radica en el grupo A de la presente solicitud y los grupos X-Z de D1.** Dichas diferencias son aún más claras a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, discutidas en el numeral anterior del presente memorial.

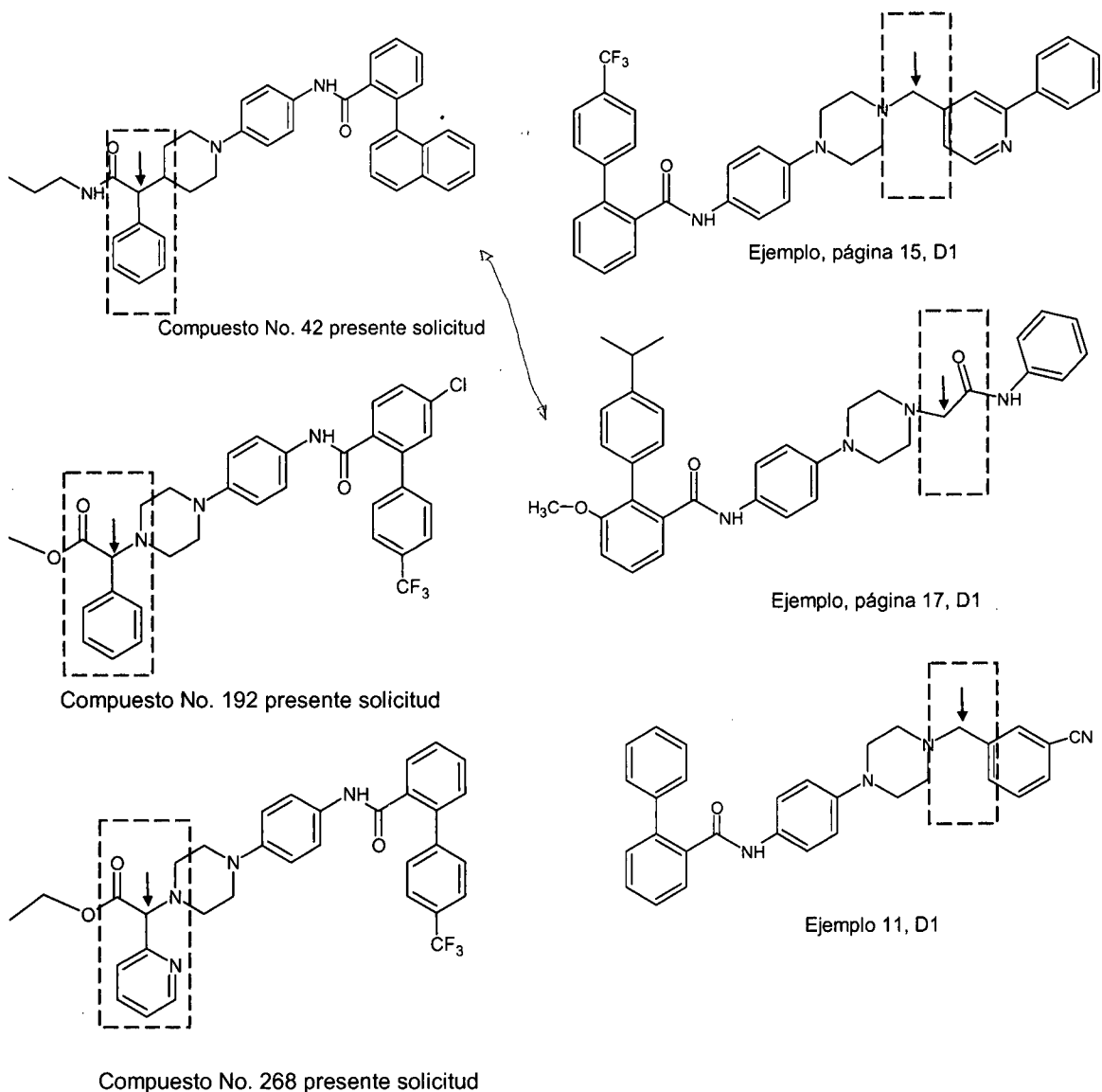
Dentro de los significados de **X-Z** del documento **D1**, **no existe la posibilidad de que dicho grupo esté sustituido por un grupo aromático**, al contrario de lo que ocurre para el grupo **A** de la presente invención, que **siempre está sustituido por uno o dos grupos arilo o heteroarilo** (siendo arilo=fenilo y heteroarilo= piridinilo).

En la siguiente tabla se listan los posibles significados de dichos sustituyentes:

Sustituyente en la presente solicitud	Equivalente en D1
A: alcanediilo C₁-C₆ Sustituido con uno o más grupos seleccionados de arilo o heteroarilo Cuando X₃ es CH, A puede también ser un átomo de nitrógeno sustituido con fenilo. Nota: Arilo= fenilo, Heteroarilo= piperidinilo	X: (i) alquileo C₁₋₆, opcionalmente conteniendo dos dobles enlaces, opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxi, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆ o aciloxilo C₁₋₆. (ii) oxo, sulfonil, thioxo (iii) alquilencarbonil C₁₋₆, alquilensulfonil C₁₋₆, alquilentioxo. (iv) alquilenoxi C₂₋₆, alquilentio C₂₋₆, alquilen C₂₋₆ (N-H ó N-alquilo C₁₋₆)amino (v) alquilencarboxi C₁₋₆ , alquilentioamido C₁₋₆, alquilen C₂₋₆ (NH ó N-alquilo C₁₋₆)aminocarbonil, (vi) alquilenoxicarbonil C₂₋₆, alquilentiocarbonil C₂₋₆ alquilen C₂₋₆ (N-H ó N-alquilo C₁₋₆)aminocarbonil Z: enlace directo o alquileo C₁₋₆, Opcionalmente conteniendo un doble enlace y opcionalmente sustituido por uno o más grupos hidroxi, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, o aciloxi C₁₋₆.

De esta forma, mientras que en los compuestos de la invención el grupo que está directamente unido al nitrógeno de la posición 4 de la piperazina **siempre** está unido a dos grupos: un grupo aromático (fenilo o piperidinilo) y un grupo carbonilo, el grupo equivalente en los compuestos de **D1 no tiene este patrón de sustitución.**

Este hecho es aún más claro si se observan los ejemplos específicos revelados en cada uno de los documentos:



En estos ejemplos es evidente que cuando el grupo **A** de la presente solicitud corresponde a alcanodiilo C_1 , dicho carbono directamente unido a la piperazina será **siempre terciario o cuaternario**, estando **siempre** unido a un grupo carbonilo y un grupo aromático (fenilo o piridinilo). Por su parte cuando en los compuestos revelados en **D1** el grupo **X** corresponde a alquilenio C_1 y **Z** corresponde a un enlace directo, el mencionado carbono es **secundario** y no está unido a un carbonilo. Por otro lado si **X** equivale a alquilencarbonil C_1 , el carbono directamente unido a la piperazina será **secundario** y no estará unido a un grupo aromático.

Otra diferencia existente entre los compuestos revelados en **D1** y aquellos que son objeto de la invención es que en el caso en el cual el heterociclo central corresponde a **piperazina**, en el caso de **D1** el átomo de nitrógeno **nunca está directamente unido al grupo fenilo.** Por otro lado, en los compuestos de la invención dado que tanto X_2 y X_3 pueden ser N ó CH, el átomo de nitrógeno de la piperazina puede estar unido al grupo fenilo, tal como se observa en el ejemplo 42, antes ilustrado.

Consecuentemente, **ninguno de los compuestos considerados en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud puede ser construido a partir de las equivalencias de los sustituyentes de la fórmula (I) del documento D1.**

En este punto me permito referirme a lo que considera el **Manual Andino para el examen de solicitudes de patente** con respecto a la novedad de una solicitud:

*"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. **Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva**"² (resaltado fuera de texto).*

Tal como se ha discutido anteriormente los compuestos revelados en **D1 no contienen todas las características de aquellos que son materia de la presente solicitud**, existiendo por lo tanto **diferencias significativas** entre dichos compuestos. Por lo tanto, a la luz de la consideración hecha por el citado **Manual Andino**, es claro que **todos** los compuestos de la invención son **novedosos** frente al estado del arte más próximo.

Por otra parte, el señor Examinador objeta la novedad de los compuestos considerados en la reivindicación 13. Al respecto, me permito resaltar que dicha reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio, tal como se expuso anteriormente en este mismo memorial.

Por su parte, el señor Examinador considera que las reivindicaciones 14 y 17, que consideran las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención, no son novedosas. En este sentido, me permito señalar que **dichas formulaciones farmacéuticas al contener compuestos que son nuevos, serán, por lo tanto, también novedosas.**

5. **NIVEL INVENTIVO**

Por último el señor Examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud tomando en consideración las enseñanzas del documento **W00032582 (D1)**.

Con respecto a este documento el señor Examinador asegura que *"el experto en la materia podría realizar las sustituciones sugeridas por el solicitante para obtener los compuestos reivindicados en la cláusula 1 a partir de **D1**, motivado por la obtención*

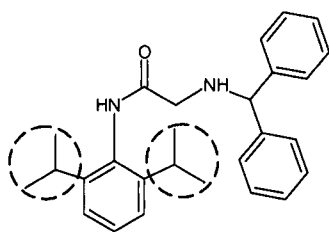
² Ibid página 3, ver página 66.

de compuestos de poliarilcarboxamida, útiles para proveer un tratamiento mejorado a pacientes que sufren o padecen condiciones de obesidad o aterosclerosis, especialmente aterosclerosis coronaria, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral".

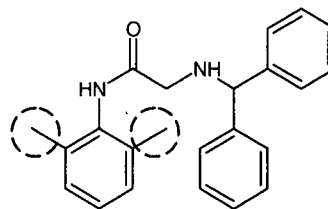
Sobre este particular, me permito señalar que, dadas las demostradas diferencias estructurales que existen entre los compuestos revelados en **D1** y aquellos que son objeto de la presente solicitud, la persona versada en la materia no encontraría motivación alguna en las enseñanzas de dicho documento para modificar los compuestos allí revelados con el fin de obtener nuevos compuestos con actividad inhibitoria frente a apoB.

La persona versada en la materia estaría conciente que pequeños cambios estructurales pueden tener un efecto significativo en la actividad biológica de un compuesto, y en algunos casos incluso llegar a eliminar completamente dicha actividad.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a dos compuestos reportados como inhibidores de la acil CoA: colesterol acil transferasa (ACAT)³:



Compuesto A



Compuesto B

Tal como se observa en la figura, la principal diferencia entre el compuesto A y el B es la cantidad de carbonos que tienen los sustituyentes sobre el grupo fenilo unido al nitrógeno amídico. Este pequeño cambio estructural se ve reflejado de forma contundente en su actividad; mientras que el compuesto A tiene un $IC_{50} = 0.055 \mu M$, el compuesto B presenta veinte veces menos actividad de inhibición, con un $IC_{50} > 1.0 \mu M$.

Así, dado que todos los compuestos revelados en **D1** presentan un grupo unido al nitrógeno de la piperazina (o piperidina) el cual **no está unido simultáneamente a dos grupos: uno aromático y un carbonilo**, la persona versada en la materia no encontraría la utilidad de hacer este cambio estructural buscando compuestos que tuvieran actividad frente a apoB.

³ Roark, H. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol 3, No.1, 29-39, 1995.

En este sentido dicha persona versada en la materia, enfrentada al problema de proveer **nuevos** compuestos con propiedades de inhibición de apoB, podría modificar los compuestos revelados en **D1** de muchas maneras, máxime cuando las enseñanzas de dicho documento no indican de ninguna forma cual sección de la estructura debe conservarse para mantener la actividad biológica de la molécula.

De igual forma, las enseñanzas de **D1** no sugieren que tomar el grupo unido a la piperazina (o piperidina) y hacer que este **siempre** esté sustituido por uno o dos grupos aromáticos (fenilo o piridilo) y simultáneamente esté **siempre** unido a un grupo carbonilo pueda producir compuestos con buena actividad de inhibición de apoB.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que la pregunta a contestar en la evaluación de nivel inventivo de una solicitud no es si la persona versada en la materia **podría** haber modificado los compuestos del estado del arte para llegar a la estructura considerada en la presente solicitud, sino si dicha persona **realmente habría** hecho dicha modificación. Una persona versada en la materia es conciente que no hay reglas de oro en química médica, que puedan predecir la relación entre estructura-actividad, y que sólo con experimentos farmacológicos apropiados puede tenerse información sobre si un compuesto con ciertas modificaciones en su estructura presenta o no la actividad deseada.

Consecuentemente, dada la falta de indicación dentro de las enseñanzas del documento **D1** acerca de los cambios estructurales necesarios para llegar a los compuestos de la invención, la solución que presenta dicha solicitud en estudio al problema planteado (que es el de proveer nuevos compuestos que sean activos en la inhibición de apoB), es inventiva.

Esto es también claro a la luz de la indicación que realiza el **Manual Andino para examen de patentes** con respecto a la evaluación de nivel inventivo, cuando señala:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)"⁴ (resaltado fuera de texto).*

⁴ Ibid página 3, ver Página 77.

De esta forma, si se tiene en consideración que la persona versada en la materia no encontraría ninguna motivación dentro de las enseñanzas del documento **D1** que la llevaran a producir los compuestos objeto de la presente solicitud, dicha solicitud es, por lo tanto, **inventiva** frente al estado del arte más próximo.

Adicionalmente, el señor Examinador objeta las reivindicaciones 5 a 12 de la presente solicitud (nuevas 6 a 13) que consideran la preparación de los compuestos de fórmula (I), por considerar que implican reacciones similares a las conocidas en el estado de la técnica, y que dichos procesos no muestran ninguna ventaja técnica sobre aquellos reportados en **D1**.

Sobre este particular me permito señalar que, si se tiene en consideración que el producto obtenido en cada uno de dichos procesos se ha establecido como **nuevo e inventivo**, dichos procesos por lo tanto, compartirán estas mismas características.

Por otra parte, en el numeral 4 de este memorial se demostró la novedad de los compuestos de la invención. Dicha novedad implica que estos compuestos **no han sido sintetizados antes**. El experto en síntesis orgánica estaría conciente que la ruta de síntesis de un compuesto nuevo no puede derivarse en forma obvia del estado del arte, toda vez que compuestos con estructuras similares pueden no necesariamente ser satisfactoriamente sintetizados por la misma ruta de síntesis.

Dicho experto en síntesis orgánica estaría familiarizado también con el hecho que cambios en la estructura de una molécula implican cambios en sus propiedades fisicoquímicas como su reactividad, estabilidad y solubilidad, máxime cuando se están introduciendo grupos voluminosos o con polaridad muy diferente (como en el caso de la presente invención). Así, la persona versada en la materia no tiene certeza alguna sobre cuáles intermediarios **pueden efectivamente ser aislados y empleados dentro de la síntesis de un compuesto nuevo**.

De conformidad con lo anterior, es claro que una invención no surge de la nada, que el inventor se basa en el estado del arte y parte de allí para obtener su invención. Así, el experto en síntesis orgánica, enfrentado al problema de sintetizar los compuestos de la invención toma como base las enseñanzas del arte y sus conocimientos básicos para empezar a trazar las posibles rutas de síntesis de dichos compuestos. Sin embargo, hasta que no reduzca a la práctica sus hipótesis no puede saber que dichas rutas de síntesis son realmente las adecuadas para producir los compuestos de interés, y qué problemas debe solucionar específicamente en cada paso planteado para poder concluir exitosamente la síntesis.

Consecuentemente, la ruta de síntesis, y los intermediarios para la obtención de un compuesto nuevo, no son de ninguna forma obvios a partir del estado del arte.

Si se tiene en consideración la indicación que realiza el **Manual Andino de examen de patentes** sobre el nivel inventivo de acuerdo con la cual:

*"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados **no se deducen del estado de la técnica en forma evidente** para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida"⁵ (resaltado fuera de texto).*

Resulta claro que el plantear procedimientos para obtener un compuesto nuevo implica un proceso creativo inventivo, ya que los resultados de escoger una u otra ruta de síntesis no pueden de ninguna forma deducirse de forma evidente del estado de la técnica.

Si sumado a lo anterior, se tiene en cuenta que el mismo **Manual Andino** establece que:

"Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto"⁶.

A todas luces todas las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1, tanto las que consideran los procesos de preparación de los compuestos de fórmula general (I) (nuevas 6 a 13), como las que consideran sus composiciones farmacéuticas (nuevas 14 a 17), comparten las características de ser nuevas e inventivas, por lo que definitivamente se hacen merecedoras del privilegio de patente solicitado.

⁵ Ibid página 3, ver Página 76.

⁶ Ibid página 3, ver página 80.

6. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar, me permito resaltar que los argumentos expuestos con respecto a la descripción de la presente solicitud mostraron que esta es clara y suficiente al reclamar los compuestos objeto de la invención.

De igual forma, las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio delimitaron de forma clara los compuestos de la invención, haciendo que la materia reclamada esté completamente soportada en el capítulo descriptivo.

Por su parte, el análisis realizado sobre las enseñanzas del citado documento **D1** demostró de forma incontrovertible que dicho documento no puede anticipar los compuestos de la invención, por lo la presente solicitud es **novedosa** con respecto a las enseñanzas de **D1**.

Por último, los argumentos discutidos con respecto a dicho documento **D1** establecieron que la persona versada en la materia no derivaría de forma evidente los compuestos de la invención a partir de las enseñanzas de **D1**, demostrando así el **nivel inventivo** que conlleva la presente solicitud frente al estado del arte más cercano.

7. Anexo me permito presentar:

- (1) Recibo número 08 - 63,590 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (2) Copia de las páginas 27, 65 y 67 del capítulo descriptivo donde se han realizado las correcciones antes señaladas; y
- (3) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

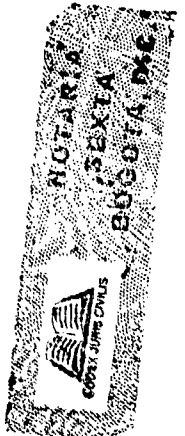
LLORED A & CIA. S. A.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA S E X T A DE BOGOT A
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 08 AGO 2008
Ante mi PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOT A
Comparecieron:
Alicia Lloreda Ricaurte
quien (es) exhibió (s)
C.C. No. 39.690.713
y declaró (aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es (son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.




ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 63,590
FECHA : AGOSTO 11 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			63555	11/08/2008	8,115,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

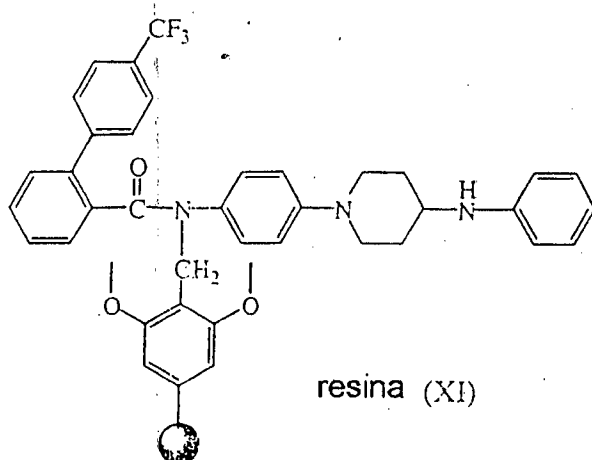
DO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DES G L O S A D O	
D M A	
del Expediente No 03-027-152	
Auto No. 4522	Fecha Abril 17/09

Alba N. Guadalupe
Jose Horacio Camacho & Co

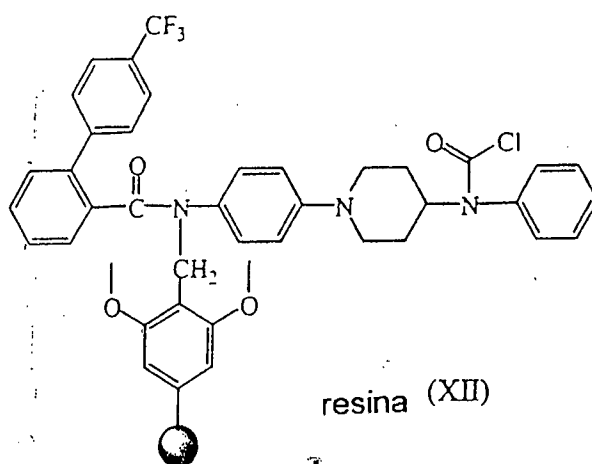
en la cual R_3 , R_4 , Ar^2 y p^3 son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas. Este tipo de reacción es conocida en la técnica como la reacción de Stille o la reacción de Suzuki, puede encontrarse referencia a los reactivos de acoplamiento de metales de transición aplicables y/o ligandos adecuados, por ejemplo en la bibliografía antes citada. Los ejemplos de reactivos de acoplamiento para este proceso son, por ejemplo, dicloropaladio de bis(trifenilfosfina) y diacetilpaladio. Ejemplos de solventes inertes a la reacción para esta reacción son 1,4-dioxano, tolueno, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetiléter y similares.

Adicionalmente, un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de la fórmula (I) en la cual B es NR_6R_7 , a partir de un compuesto de poliarilcarboxamida de la fórmula (I) en la cual B es OR_8 es un proceso que comprende en un primer paso hidrolizar este último y en un segundo paso hacer reaccionar el ácido carboxílico correspondiente resultante con una amina que tiene la fórmula HNR_6R_7 en por lo menos un solvente inerte a la reacción y además optativamente comprende convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en la cual B es NR_6R_7 en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas. El primer paso de hidrólisis es preferentemente efectuado en un medio ácido como ser ácido clorhídrico fuertemente concentrado y optativamente en presencia de un solvente orgánico como ser dioxano.



Ejemplo A.45 a

La resina (XI) (0,0002 mol) se lavó con DCM (4 ml), luego se separó por filtración, luego se disolvió en DCM (5 ml). Se agregó cloroformato de triclorometilo (0,001 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con tres veces con DCM, luego se secó, proporcionando la resina (XII).



filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ acetato de etilo 80/20). Las fracciones puras fueron recogidas y el solvente fue evaporado, proporcionando el éster metílico del ácido 4-[4-[[2-(2-furanil)benzoil]amino]fenil]- α -fenil-1-piperazinacético (intermediario 30, pf. 90°C).

e) Una mezcla del intermediario (30) (0,0006 mol) e hidróxido de potasio (0,006 mol) en isopropanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en isopropanol/HCl 6N y se convirtió en la sal del ácido clorhídrico. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,31 g de la sal de ácido clorhídrico del ácido 4-[4-[[2-(2-furanil)benzoil]amino]fenil]- α -fenil-1-piperazinacético (intermediario 31).

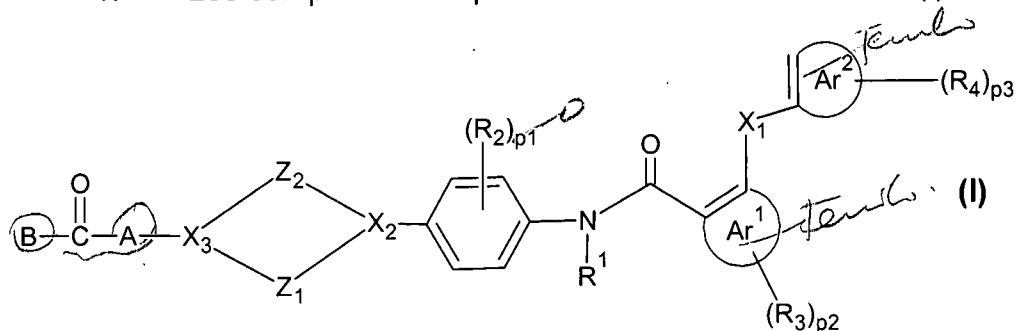
B. preparación de compuestos de poliarilcarboxamida de la invención.

EJEMPLO B.1

Una mezcla de ácido 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (0,012 mol) en DCM (100 ml) y DMF (8 gotas) fue agitada. Se agregó dicloruro de etandioilo (0,012 mol). La mezcla se agitó durante 2 horas, para dar la mezcla (I). Se agregó trietilamina (8 ml) a una mezcla de intermediario (4) (0,005 mol) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó en un baño de sal con hielo para dar la mezcla (II). La mezcla (I) fue agregada por goteo a la mezcla (II) y la mezcla de reacción resultante fue agitada y sometida a reflujo durante dos días. El solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en DCM. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ CH₃OH 99/1). Las fracciones deseadas fueron recogidas y el solvente fue evaporado. El residuo fue triturado en DIPE. El precipitado fue separado por filtración y secado, proporcionando 2,99 g de N-[4-[4-[2-oxo-1-fenil-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de poliarilcarboxamida de fórmula (I)



los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en donde

- Z_1 se selecciona entre $(CH_2)_n$ en donde n es 2 ó 3;
- Z_2 es $(CH_2)_m$ en donde m es 2;
- X_1 representa O, CH₂, CO, CH₂O, OCH₂, CH₂S, ó un enlace directo;
- X_2 y X_3 son individualmente independientemente seleccionados entre CH, N y

un átomo de carbono sp^2 ;

- R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- Ar^1 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, optativamente sustituido con uno o dos sustituyentes R_3 ;

- Ar^2 es un anillo aromático seleccionado entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, furanilo y tienilo, optativamente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R_4 ;

- cada R_2 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , halo, y trifluorometilo;

- cada R_3 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , y halo; Ar¹

- cada R_4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , halo, y polihaloalquilo C_{1-4} ;

- p^1 y p^2 son cada uno 0 a 2;

- p^3 es 0 a 3;

- X_1 y R_4 tomados conjuntamente con los anillos aromáticos Ar^1 y Ar^2 a los cuales están unidos pueden formar un grupo fluoren-1-ilo o un grupo fluoren-4-ilo;

- A representa un alcanodiilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre arilo ó heteroarilo; ó cuando X_3 es CH, A también puede representar un átomo de nitrógeno sustituido con fenilo;

- B representa alquilo C_{1-10} ; NR_6R_7 ; ó OR_8 ;

- R_6 y R_7 cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroaril alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , polihaloalquilo C_{1-6} , y alquenilo C_{3-8} ;

- R_8 representa alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{3-8} , ó alquinilo C_{3-8} ;

- arilo es fenilo;

- heteroarilo es piridinilo;

con la condición que cuando Ar^1 y Ar^2 son fenilo, X_2 y X_3 son N, Z_1 es $(CH_2)_n$ donde n es 2, Z_2 es $(CH_2)_m$ donde m es 2, X_1 es un enlace directo, R_1 es hidrógeno, p^1 y p^2 son 0, R_4 es trifluorometilo y A es alcanodiilo C_{1-6} sustituido con fenilo, entonces B no puede representar metilo, fenilo, NR_6R_7 donde R_6 y R_7 independientemente representan hidrógeno, trifluorometilo o 2-metil piridina ó OR_8 donde R_8 es metilo.

B = NUNCA a fenilo según p. 107 de B.

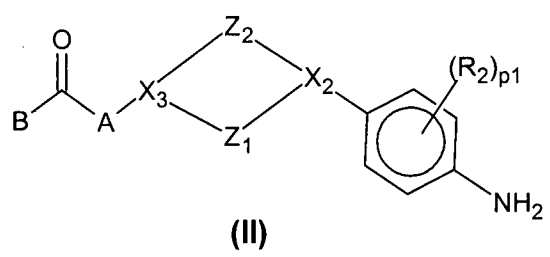
2. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z_1 , Z_2 , X_2 y X_3 tomados juntos forman un heterociclo de seis miembros.

3. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde Z_1 , Z_2 , X_2 y X_3 tomados juntos forman un grupo piperidina o piperazina y X_1 es un enlace directo.

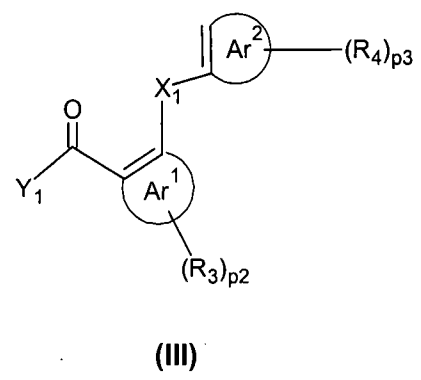
4. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde p^1 y p^2 son cada uno 0, y p^3 es cero, o p^3 es 1 y R_4 es trifluorometilo, cloro o ter-butilo.

5. Los compuestos de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es éster metílico del ácido (+)-fenil-(4-{4-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-fenil}-piperidin-1-il)-acético.

6. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde una fenilenamina intermediaria que tiene la fórmula (II).



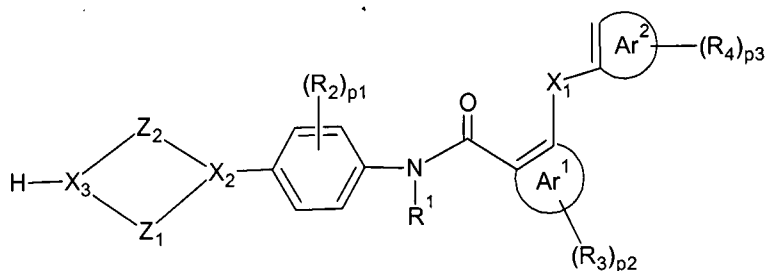
en la cual Z_1 , Z_2 , X_2 , X_3 , p^1 , R_2 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), se hace reaccionar con un ácido poliarilcarboxílico o haluro que tiene la fórmula (III),



en la cual X_1 , Ar^1 , Ar^2 , p^2 , p^3 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) e Y_1 se selecciona entre hidroxilo y halo, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de una base adecuada, comprendiendo dicho proceso adicionalmente en forma optativa convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de

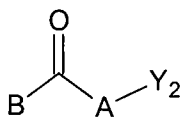
adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

7. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde X_3 es nitrógeno, en donde un intermediario que tiene la fórmula (IV)



(IV)

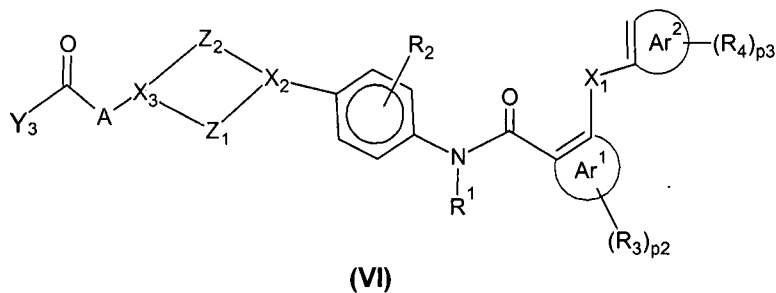
en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I) y X_3 es nitrógeno, se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (V)



(V)

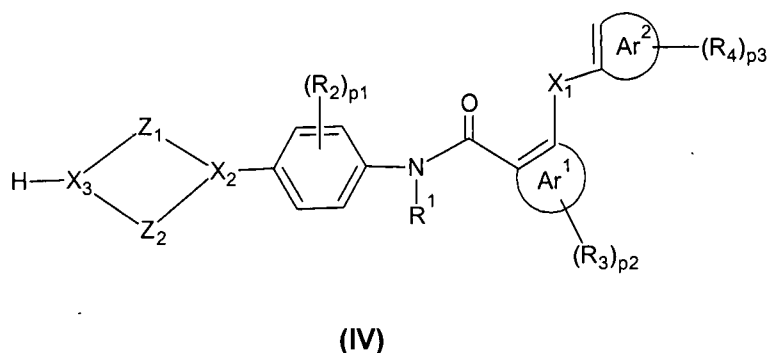
en donde A y B son como se definieron en la fórmula (I) e Y_2 se selecciona entre halo, tosiloxi, mesiloxi, naftilsulfoniloxi o $-A-Y_2$ es $R'_5 COR_5$, en donde R_5 y R'_5 son tales que el radical $R'_5 CHR_5$ es abarcado por la definición de A en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un activador de la sustitución nucleofílica adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos.

8. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula



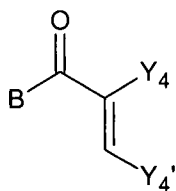
en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , X_3 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y A son como se definieron en la fórmula (I) e Y_3 se selecciona entre halo e hidroxilo, se hace reaccionar con un reactivo de la fórmula BH , en donde B es NR_6R_7 u OR_8 y R_6 , R_7 , y R_8 son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

9. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde X_3 es nitrógeno y en donde A es un grupo adecuado para una reacción de adición Michael, en donde un intermediario que tiene la fórmula



en la cual Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , Ar^1 , Ar^2 , p^1 , p^2 , p^3 , R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son como se

definieron en la fórmula (I) y X₃ es nitrógeno, se hace reaccionar con un reactivo de la fórmula (VII)



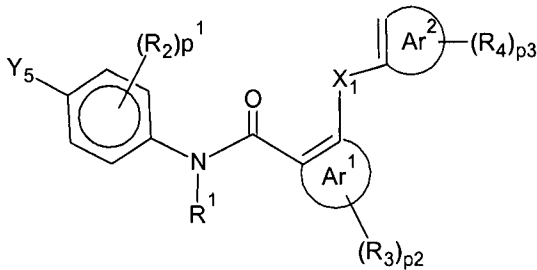
(VII)

en la cual B es como se definió en la fórmula (I), e Y₄ e Y₄' son tales que el radical

radical $\begin{array}{c} \text{---CH---CH---} \\ | \quad | \\ Y_4 \quad Y_4' \end{array}$

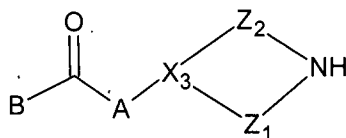
es abarcado por la definición de A en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

10. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula (VIII)



(VIII)

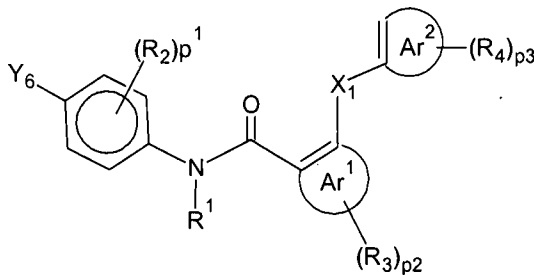
en la cual X₁, p¹, p², p³, Ar¹, Ar², R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definieron en la fórmula (I) e Y₅ se selecciona entre halo, B(OH)₂, alquilboronatos y sus análogos cíclicos, se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (IX)



(IX)

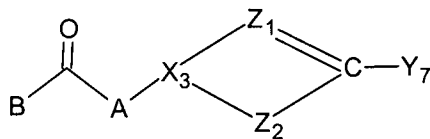
en la cual Z_1 , Z_2 , X_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

11. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula (X)



(X)

en la cual p^1 , p^2 , p^3 , Ar^1 , Ar^2 , X_1 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I), se hace reaccionar con un reactivo que tiene la fórmula (XI)

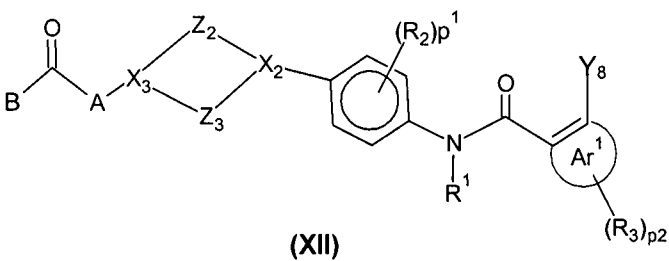


(XI)

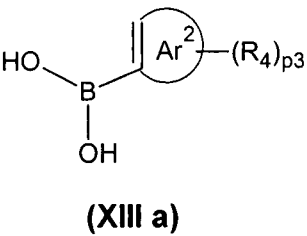
en la cual Z_1 , Z_2 , X_3 , A y B son como se definieron en la fórmula (I), uno de Y_6 e Y_7 se selecciona entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato y el otro de Y_6 e Y_7 se

selecciona entre tri(alquilC₁₋₄)estaño, B(OH)₂, alquilboronatos y sus análogos cíclicos, en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

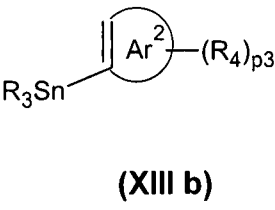
12. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde un intermediario que tiene la fórmula (XII)



en la cual $Z_1, Z_2, X_2, X_3, p^1, p^2, Ar^1, R_1, R_2, R_3, A$ y B son como se definieron en la fórmula (I) e Y_8 se selecciona entre bromo, yodo y trifluorometilsulfonato, se hace reaccionar con un ácido aril-bórico que tiene la fórmula (XIII a)



en la cual p^3, Ar^2 y R_4 son como se definieron en la fórmula (I), o con un reactivo de aril-estaño que tiene la fórmula (XIII b)



en la cual R_3 , R_4 , Ar^2 y p^3 son como se definieron en la fórmula (I), en por lo menos un solvente inerte a la reacción y optativamente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento de metales de transición y/o por lo menos un ligando adecuado, comprendiendo dicho proceso además optativamente convertir un compuesto de fórmula (I) en su sal de adición, y/o preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

13. Un proceso para preparar un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde B es NR_6R_7 , a partir de un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual B es OR_8 , que comprende en un primer paso hidrolizar este último y en un segundo paso hacer reaccionar el ácido carboxílico correspondiente resultante con una amina que tiene la fórmula HNR_6R_7 en por lo menos un solvente inerte a la reacción y además optativamente comprende convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en la cual B es NR_6R_7 en su sal de adición, y/o preparar sus formas estereoquímicamente isoméricas.

14. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

15. Un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como un medicamento.

16. Un compuesto de poliarilcarboxamida de acuerdo con la reivindicación 15 para uso en el tratamiento de la hiperlipidemia, obesidad, diabetes tipo II, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquemia, enfermedad vascular periférica,

enfermedad vascular cerebral, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, pancreatitis o enfermedad arterial coronaria.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además por lo menos un agente reductor de lípidos adicional.