

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-068409- -00011-0000

Fecha: 2010-03-26 14:37:46 Dep. 2020 DIR NULVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Señora

JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: Expediente No. 03.068.409

Solicitud de Patente de Invención titulada: "INDANIL AMINAS ACILADAS Y SU
USO COMO FARMACOS"

Solicitante: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

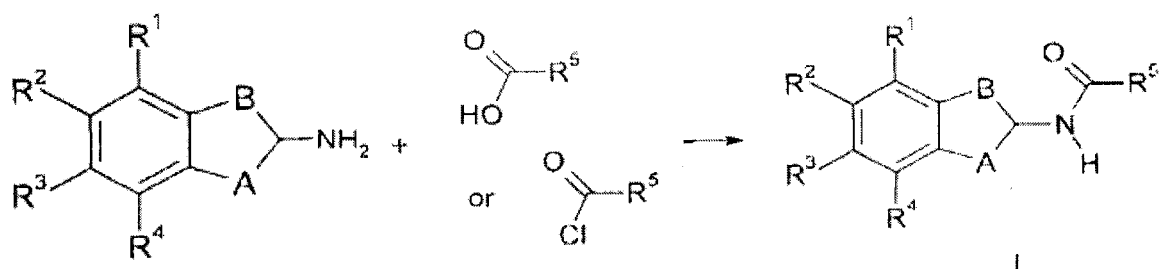
Yo, Luis Patiño Leyva, identificado como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 12847 notificado por fijación en lista del 20 de noviembre de 2009, para el cual solicité una prórroga el día 16 de febrero de 2010 y estando dentro del término legal en los siguientes términos:

Claridad de la solicitud

Presento un nuevo pliego reivindicatorio en donde se ha corregido la dependencia de la reivindicación 14.

Adicionalmente, se ha modificado la reivindicación 15 de tal forma que se define por los elementos utilizados para realizar la reacción y se especifica que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y en un solvente claramente especificado en la nueva reivindicación (diclorometano, tetrahidrofuran, tolueno y dioxano). Pongo de presente al señor examinador que el proceso de la reivindicación 1 es un proceso de una sola etapa: la formación del compuesto de formula I a partir de la indanil amina respectiva y el ácido carboxílico o cloruro de ácido carboxílico con la formación de un enlace de amida como se ilustra, a manera de ejemplo en la siguiente reacción:

399
390
390



De esta manera, el proceso de la nueva reivindicación 15 está debidamente caracterizado por una única etapa de reacción y define los compuestos involucrados y las condiciones de reacción. Más específicamente, se establece que la base presente en la reacción se selecciona de trietilamina y diisopropiletilamina y, el agente de acoplamiento se selecciona de carbodiimidas, HATU y TOTU (estas abreviaturas son conocidas en el estado de la técnica para denominar los agentes de acoplamiento N, N, N', N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronium hexafluorofosfato y O-[(ciano-etoxicarbonil-metileno)amino]-N, N, N', N'-tetrametiluronium tetrafluoroborato).

Así entonces, el nuevo pliego reivindicatorio cumple con el requisito de claridad estipulado por el Art. 30 de la Decisión 486.

Nivel inventivo

En cuanto al nivel inventivo ese Despacho considera que la persona versada en la materia habría sido motivada por el documento D2 a incluir grupos como $-NC(O)-R^5$ en el anillo del indano en los compuestos enseñados por el documento D1 y que, en consecuencia, la solicitud carecería de nivel inventivo.

La materia reivindicada por la presente solicitud y las enseñanzas de D1 son completamente diferentes de tal forma que la persona medianamente versada en la materia no consideraría relevante como arte previo al documento de D1. Tal y como se indica en la presente solicitud, ésta se relaciona con compuestos que son estimulantes de la expresión de la enzima endotelial oxido nítrico sintasa, la cual genera la molécula mensajera NO, y son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como enfermedad coronaria y falla cardíaca. Por el contrario, el documento D1 se relaciona con compuestos que son inhibidores de oxido nítrico sintasa, y específicamente son inhibidores de la oxido nítrico sintasa endotelial y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades en donde existen elevados niveles de NO, como por ejemplo desórdenes neurodegenerativos o migraña. La anterior afirmación encuentra sustento en el Abstract de D1 en donde se afirma que los compuestos de D1 son inhibidores de oxido nítrico sintetasa; en el último párrafo de la página 11 de D1 en

donde se establece que los compuestos de D1 poseen una útil actividad inhibitoria de la óxido nítrico sintetasa; o en último párrafo de la página 17 y primer párrafo de la página 18 de D1 en donde se resalta que los compuestos de D1 fueron evaluados en cuanto a la actividad inhibitoria de óxido nítrico sintetasa.

Entonces, el efecto de los compuestos de D1 resulta opuesto al efecto de los compuestos reivindicados puesto que los compuestos de conformidad con D1 llevan a una disminución del indeseado alto nivel de NO mediante la inhibición de la óxido nítrico sintetasa, mientras los compuestos de la presente solicitud llevan a un incremento del indeseado bajo nivel de NO por medio de la estimulación de la expresión de la óxido nítrico sintetasa.

En D1 no existe ninguna sugerencia o divulgación con respecto a que los compuestos de d1 o algún otro compuesto pudieran estimular la expresión de la NO sintetasa, o que conlleven a un incremento de los niveles de NO y puedan ser útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la enfermedad coronaria y la falla cardiaca. De tal forma que la persona medianamente versada en la materia que quisiera solucionar el problema planteado en la presente solicitud (proporcionar compuestos que estimulen la expresión endotelial de NO sintetasa y que sean útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares), no consideraría relevante las enseñanzas de D1 para desarrollar los compuestos de la presente invención con alguna expectativa razonable de éxito en cuanto a que dichos compuestos fueran estimulantes de la expresión de NO sintetasa endotelial.

La evaluación anterior del documento D1 por parte de una persona versada en la materia que busque proporcionar compuestos que estimulen la expresión endotelial de NO sintetasa no cambiaría en vista del documento D2 dado que la materia de D2 es aún más diferente de la materia reivindicada por el solicitante y, por ende, tal persona no combinaría D2 con D1.

Como se argumentó con anterioridad en el trámite de la presente solicitud de patente, el documento D2 se refiere a compuestos potenciadores de la actividad colinérgica, por ejemplo mejoran el proceso neuronal que es mediado por el neurotransmisor acetilcolina y que son útiles para el tratamiento de desordenes del sistema nervioso central tales como amnesia, demencia o esquizofrenia, por ejemplo ver la página, línea 18 a página 2 línea 5 de D2, o página 10 líneas 18 a 34 de D2. En D2 no se menciona o se sugiere que los compuestos allí divulgados o cualquier otro compuesto pueda exhibir algún efecto en la expresión de NO-sintetasa endotelial y que sea útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como enfermedad coronaria o falla cardiaca.

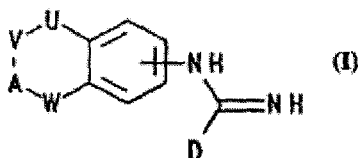
Dado que el objeto reivindicado por D2 es completamente diferente, una persona medianamente versada en la materia que desee resolver el problema planteado en la presente invención no encontraría ninguna sugerencia sobre cómo diseñar compuestos que exhiban la actividad deseada, y en particular no estaría motivada por D2 a incluir un grupo como $-NC(O)-R^5$, el cual mencionó el examinador, en los compuestos de D1 los cuales son inhibidores de óxido nítrico sintasa, con alguna expectativa razonable de obtener estimulantes de la expresión de NO sintasa endotelial.

La facultad farmacológica de los compuestos de la presente invención como estimuladores de la expresión en óxido nítrico sintasa endotelial y su utilidad en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, la cual se prueba por los resultados de las pruebas farmacológicas de la solicitud, es inesperada y sorprendente y por lo tanto cuenta con el requisito de nivel inventivo.

Por otro lado, respetando la autonomía con la que cuenta ese Despacho para la evaluación de las solicitudes de patente, pongo de presente que el documento D2 no fue citado en el Reporte de Búsqueda Internacional aún cuando el mismo se menciona en la descripción de la presente solicitud. Lo anterior prueba que D2 no constituye el arte previo más cercano a la presente invención toda vez que una persona versada en la materia técnica no lo consideraría como punto de partida para llegar a la invención aquí reivindicada.

Si bien los anteriores argumentos son suficientes para demostrar la actividad inventiva de los compuestos reivindicados, resulta relevante resaltar que, además de las diferencias en cuanto a la actividad farmacológica de los compuestos de la invención con respecto a D1 y D2, existen diferencias estructurales substanciales entre los compuestos de la presente invención y los de D1.

Como se explicó anteriormente con respecto a la novedad de los compuestos de la solicitud frente a los compuestos de D1, éste último se dirige a compuestos farmacológicamente activos de la fórmula,



En donde el grupo D es un anillo aromático heterocíclico de 5 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos. El sistema de anillo bicíclico que comprende el anillo bencénico y los grupos U, V, A y W pueden, entre otros, ser un sistema de anillo de indano que corresponde al sistema de anillo de indano en los compuestos de la presente solicitud. El grupo $-NH-C(=NH)-D$ corresponde a uno de los grupos R^1 a R^4 en la presente solicitud.

Sin embargo, en las reivindicaciones de la presente solicitud las definiciones de R^1 y R^4 y de R^2 y R^3 evidentemente no comprenden la denotación del grupo $-NH-C(=NH)-D$, el cual es un grupo amidino. Dado que el grupo amidino es un grupo fuertemente básico que sufre diferentes interacciones con moléculas biológicas y el cual puede señalarse como esencial en la obtención de la actividad de los compuestos de D1 en vista de su ocurrencia en la fórmula general. La presencia del grupo $-NH-C(=NH)-D$ en los compuestos de D1 constituye una diferencia estructural substancial con respecto a los compuestos de la presente invención. Dado que en D1 o algún otro documento del arte previo que se relacione con la materia divulgada por D1 no existe ninguna sugerencia en cuanto a que el grupo $-NH-C(=NH)-D$ pueda estar ausente, los compuestos que no posean el grupo mencionado no serían obvios a partir de D1 más aún si ellos exhiben una actividad completamente diferente a la que exhiben los compuestos de D1.

Otra diferencia estructural que puede considerarse esencial para la obtención de la actividad biológica de los compuestos de D1 y que resulta ser una diferencia determinante con respecto a la presente invención, se relaciona con el grupo A de los compuestos de D1 el cual corresponde al grupo $CH-NH-CO-R^5$ en los compuestos de la presente invención. Entre otros, el grupo A puede ser $CH-(CH_2)_m-NXY$ en donde m puede ser 0 y X y Y pueden ser H, alquilo C_1-C_6 o $-(CH_2)_n-Q$ en donde n es un entero de 0 a 6 y Q es fenilo o bifenilo opcionalmente sustituido, o X y Y forman un anillo, por ejemplo en la posición 2 de un anillo de indano en los compuestos de D1 el grupo $-NH-Y$ puede estar presente en donde Y es H, alquilo C_1-C_6 o $-(CH_2)_n-Q$ donde n es un entero de 0 a 6 y Q es fenilo o bifenilo opcionalmente sustituido. En contraste, el anillo de indano de la presente solicitud contiene en la posición 2 el grupo $-NH-C(O)-R^5$. El hecho que el grupo Q en los compuestos de D1 no pueda estar unido al grupo NH vía un grupo $C(O)$, constituye una importante diferencia estructural ya que la molécula NH y la molécula $C(O)$ forman juntas un grupo amida el cual tiene otras propiedades. Por ejemplo, con respecto a la basicidad o enlace de hidrógeno con moléculas biológicas, es bien sabido del arte previo que un grupo como NH o $NH-CH_2$ pueda estar presente en los compuestos de D1. El documento D2, el cual de acuerdo con el señor examinador motivaría al técnico medio a incluir el grupo $-NC(O)-R^5$ en los compuestos de D1, no hace que ésta diferencia estructural sea obvia ya que la persona versada en la materia no combinaría D2, el cual se refiere a compuestos que potencian la actividad colinérgica, con D1, el cual se refiere a compuestos inhibidores de NO sintasa.

Como ha quedado demostrado por los argumentos aquí presentados, las anterioridades citadas junto con cualquier otro documento no podrían sugerir a la persona versada en la materia la forma de solucionar el problema planteado por la presente solicitud. Pongo de presente al señor examinador que en el estudio del nivel inventivo se debe evaluar si considerando el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a

la persona versada a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de forma tal que se llegue a la materia reivindicada¹ y como se ha demostrado ampliamente, ni el documento D1 ni el documento D2 proporcionan indicación alguna que sugiera al experto cómo hacer para modificar los compuestos conocidos de tal forma que puedan tener una actividad estimulante de la producción de NO sintasa y sean así útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Entonces, manifiesto mi desacuerdo con la conclusión del señor examinador en el oficio No. 12847 en cuanto a que las anterioridades si bien no resuelven exactamente el mismo problema planteado podrían sugerir la forma de solucionarlo, toda vez que los compuestos D1 y los de la solicitud tienen actividades totalmente opuestas y, los compuestos de D2 tienen un objeto muy diferente al de los compuestos reivindicados además de las grandes diferencias estructurales que existen entre los compuestos en cuestión.

Teniendo en cuenta los argumentos expresados arriba, respetuosamente solicito, se conceda el título de patente a la presente invención puesto que la misma cumple con los requisitos de los artículos 30 y 18 de la Decisión 486.

ANEXOS

- Capitulo reivindicatorio
- Recibo de pago por modificaciones
- Formulario para modificaciones

Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura
Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308 Bogotá D.C.
Teléfonos: 6161948

PATENTES/DR. PATIÑO/P20048-FNPCT(54909)/MEMORIAL FONDO 12847

16 MAR 2010

¹ Manual Andino de Patentes. Página 77

401
295
395



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Frankfurt 65926
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308

Teléfono: 756 07 70 Fax: 755 01 58

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

Número de Expediente:

03.068.409

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio al cual solicito se otorgue el privilegio de patente.

⑥

Comprobante de pago No.

10-23,308

Fecha

25/03/2010

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒

Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA

CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL/ZCA- 20048

26 MAR 2010

7

20048 408
396
390

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 23,308

FECHA : MARZO 25 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325579035	25/03/2010	25,619,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SDN: CIENTO CATORCE MIL PESOS

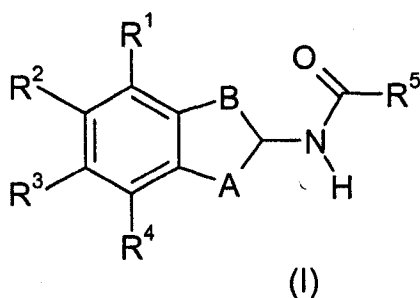
RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Una indanil amina acilada de acuerdo con la fórmula general (I) en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



en la que

- 10 R^1 y R^4 se seleccionan, independientemente uno de otro, del grupo formado por: H, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} sustituidos o no sustituidos
cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C_1-C_8 , alquil (C_1-C_8) mercapto, CN, $COOR^6$, $CONR^7R^8$ y fenilo y heteroarilo
sustituidos o no sustituidos cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo
15 formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; fenilo y heteroarilo sustituidos o no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ; R^9CO ; $CONR^{10}R^{11}$; $COOR^{12}$; CF_3 ; halógenos; pseudohalógenos; $NR^{13}R^{14}$; OR^{15} ; $S(O)_mR^{16}$; $SO_2NR^{17}R^{18}$; y NO_2 ;
- 20 R^2 y R^3 se seleccionan, independientemente uno de otro, a partir del grupo formado por: H, halógenos, pseudohalógenos; alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido
cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por OH, fenilo y heteroarilo; OH, alcoxi C_1-C_{10} ; fenoxi; $S(O)_mR^{19}$; CF_3 ; CN; NO_2 ; alquil (C_1-C_{10}) amino; di-alquil (C_1-C_{10}) amino; alquil (C_1-C_6) -CONH-; fenil-CONH- y fenil-
25 SO_2-O - sustituidos o no sustituidos; cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, CH_3 y metoxi; alquil (C_1-C_6) SO_2-O -; alquil $(C_1-C_6)CO$ sustituido o no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, di-alquil (C_1-C_3) amino, pirrolidi-

nilo y piperidinilo; y fenil-CO, cuya parte fenilo puede estar sustituida por uno o más sustituyentes del grupo formado por alquilo C₁-C₃, halógenos y metoxi;

A se selecciona del grupo formado por CH₂, CHOH y CH-(alquilo C₁-C₃);

B se selecciona del grupo formado por CH₂ y CH-(alquilo C₁-C₃);

R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos; pseudohalógenos; NH₂; alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alquil (C₁-C₁₀)amino y di-alquil (C₁-C₁₀)amino sustituidos o no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, NH₂, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; alcanodiilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; alquilo C₁-C₄ sustituido con arilo o heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; bencil-oxi; alquil (C₁-C₁₀)COO; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; alquil (C₁-C₁₀)-CONH; alquil (C₁-C₁₀)-CON-alquilo (C₁-C₄); fenil-CONH-; fenil-CON-alquilo (C₁-C₄); heteroaril-CONH-; heteroaril-CON-alquilo (C₁-C₄); alquil (C₁-C₁₀)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF₃-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; CNH(NH₂); SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N-alquilo (C₁-C₆); y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados y al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, y donde dichos heterociclos pueden estar opcionalmente condensados con dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr; donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o dicho grupo HetAr, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

R⁶ se selecciona del grupo formado por:

H; alquilo C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈ y di-alquil (C₁-C₈)amino; aril-alquilo (C₁-C₄) y heteroaril-alquilo (C₁-C₄), que pueden estar sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alcoxi C₁-C₄ y di-alquil (C₁-C₆)amino;

R⁷ se selecciona del grupo formado por:

5 H; alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, alcoxi C₁-C₈, di-alquil (C₁-C₈)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; y donde cada uno de los grupos aromáticos mencionado anteriormente puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

10

R⁸ es H o alquilo C₁-C₁₀;

R⁹ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes del grupo formado por: F, alcoxi (C₁-C₄), di-alquil (C₁-C₃)amino; y fenilo y heteroarilo ~~no sustituidos o no sustituidos~~ cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógenos, pseudohalógenos y CF₃;

15

R¹⁰, independientemente, tiene el mismo significado que R⁷;

20

R¹¹, independientemente, tiene el mismo significado que R⁸;

R¹², independientemente, tiene el mismo significado que R⁶;

25

R¹³ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₆; fenilo, bencilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-CO, fenil-CO y heteroaril-CO no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

30

R¹⁴, independientemente, tiene el mismo significado que R¹³;

R¹⁵ se selecciona del grupo formado por: H; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi (C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃ y bencilo, fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-

35

C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

5 R¹⁶ se selecciona del grupo formado por: alquilo C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por F, OH, alcoxi C₁-C₈, ariloxi, alquil (C₁-C₈)mercapto, alquil (C₁-C₈)amino y di-alquil (C₁-C₈)amino; CF₃ y fenilo y heteroarilo sustituido y no sustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, y donde pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

10 R¹⁷, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R¹⁸, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

15 R¹⁹, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

R²⁰, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

20 R²¹, independiente, tiene el mismo significado que R⁶;

R²², independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²³, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

25 R²⁴, independiente, tiene el mismo significado que R⁷;

R²⁵, independiente, tiene el mismo significado que R⁸;

R²⁶, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

30 R²⁷, independiente, tiene el mismo significado que R¹⁶;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

35

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

5 arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

10

con la condición de que, en caso de que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean todos H, R^5 no es fenilo no sustituido, piridilo no sustituido, fenilo monosustituido con halógeno, 5-cloro-2-etoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, o quinoxalin-2-ilo; en caso de que R^5 sea fenilo, A no es CHOH, R^1 no es metoxi o metilo, R^2 no es metilo o B no es CH-CH₃; y en caso de que R^2 sea NO₂, R^5 no es 3-clorofenilo.

15

2. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (I)

20

R^1 se selecciona del grupo formado por: H, alquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄; CF₃; halógenos; pseudohalógenos; (alquil C₁-C₄)-S(O)_m; y fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y CF₃, donde heteroarilo se selecciona del grupo formado por heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O, y S;

25

R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo formado por: H; halógenos; pseudohalógenos y alquilo C₁-C₃;

30

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A se selecciona del grupo formado por CH₂ y CHOH;

B se selecciona del grupo formado por CH_2 y CH-CH_3 ;

R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$ y alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$)amino y di-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$)amino no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenoxi, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)mercapto, NH_2 , (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino y di-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)amino; alcanodifilo $\text{C}_3\text{-C}_5$; fenilo; heteroarilo; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)COO; S(O)_m (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); S(O)_m -fenilo; S(O)_m -heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CONH-; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$); fenil-CONH-; fenil-CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CON(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)-; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CO; fenil-CO; heteroaril-CO; CF_3 -CO; $-\text{OCH}_2\text{O}-$; $-\text{OCF}_2\text{O}-$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; COO(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$); $-\text{CONH}_2$; $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$; $-\text{CON}(\text{di}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6))$; $\text{CNH}(\text{NH}_2)$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$; $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{fenilo})$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{di}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6))$; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) $\text{SO}_2\text{NH}-$; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$) $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)-$; fenil- $\text{SO}_2\text{NH}-$; fenil- $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)-$; heteroaril- $\text{SO}_2\text{NH}-$; heteroaril- $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)-$; y heterociclos de 5 a 7 miembros mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, OH, oxo y CF_3 , donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho grupo Ar o dicho grupo Hetar; donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ y CF_3 ;

heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

el grupo Ar es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo.

m es 0 ó 2.

5

3. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde en la fórmula (I)

10

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^2 y R^3 son cada uno H;

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

15

A es CH_2 ;

20

R^5 es fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: halógenos; CN; NH_2 ; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_4)amino y di-(alquil C_1-C_4)amino, no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo formado por F, alcoxi C_1-C_3 , (alquil C_1-C_3)mercapto y NH_2 ; alcanodiilo C_3-C_5 ; fenilo; heteroarilo; alquilo C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; (alquil C_1-C_4)COO; $S(O)_m$ (alquilo C_1-C_4); (alquil C_1-C_4)-CONH-; (alquil C_1-C_4)-CON(alquilo C_1-C_4)-; (alquil C_1-C_4)-CO; fenil-CO; hetero-aril-CO; CF_3 -CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; COO (alquilo C_1-C_6); $-CONH_2$; $-CONH$ (alquilo C_1-C_4); $-CON$ (di-(alquilo C_1-C_4)); $CNH(NH_2)$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4); $-SO_2NH$ (fenilo); $-SO_2N$ (di-(alquilo C_1-C_4)); (alquil C_1-C_4) SO_2NH- ; (alquil C_1-C_4) SO_2N (alquilo C_1-C_4)-; y heterociclos de 5 a 7 miembros, mononucleares, alifáticos, saturados o al menos monoinsaturados, que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S, heterociclos que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccio-

30

5 nados del grupo formado por halógenos, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , y donde dichos heterociclos pueden estar condensados opcionalmente con dicho fenilo o dicho grupo Hetar; y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C_1-C_3 , OH, alcoxi C_1-C_3 y CF_3 ;

10 heteroarilo es un heterociclo mono- o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

15 el grupo Hetar es un heterociclo mono- o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O y S;

m es 0 ó 2.

20 4. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde en la fórmula (I)

R^1 es H, halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

25 R^2 y R^3 son cada uno H;

R^4 , independientemente, tiene el mismo significado que R^1 ;

A y B son cada uno CH_2 ;

472
~~405~~
405

5 R⁵ es fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales pueden ser no sustituidos o llevar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃-metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoropropilo; CF₃; alcanodifilo C₃-C₅; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroarilmetilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil C₁-C₄)COO; (alquil C₁-C₃)mercapto; fenilmercapto; (alquil C₁-C₃)sulfonilo; fenilsulfonilo; NH₂; (alquil C₁-C₄)-amino; di-(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(alquilo C₁-C₄); -CONH₂; -CONH(alquilo C₁-C₄); -CON(di-(alquilo C₁-C₄)); CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁-C₄); -SO₂N(di-(alquilo C₁-C₄)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo y tiomorfolinilo; y donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están presentes opcionalmente en dichos sustituyentes de dicho fenilo o dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógenos, pseudohalógenos, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃ y CF₃;

20 heteroarilo se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo e indazolilo.

25 el grupo Hetar se selecciona del grupo formado por: furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, e indazolilo.

30 5. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde en la fórmula (I)

R¹ es H, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R² y R³ son cada uno H;

A y B son cada uno CH₂;

5

10

15

20

25

30

35

R⁵ se selecciona del grupo formado por: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C₁-C₃)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]-dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxi-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrolilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilol, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-morfolin-4-il-piridin-4-ilo, 2-morfolin-4-il-pirimidin-5-ilo, 2-pirrolidin-1-ilpiridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanosulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metanosulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-morfolin-4-ilfenilo, 3-piperidin-1-il-fenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metano-sulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoilfenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metanosulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetil-aminopirid-3-ilo, 6-etinilpirid-3-ilo, 6-

metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-morfolin-4-il-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxycarbonilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metiltiofen-3-ilo, 3-cloro-4-metiltiofen-2-ilo, 5-bromotiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, 4-metiltiofen-2-ilo, 3-metiltiofen-2-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxifenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, naftalen-2-ilo, 1,1-dimetilindan-4-ilo, 3-isobutirilaminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

6. Una indanil amina acilada o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionada del grupo formado por:
- N-indan-2-il-4-trifluorometilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico, 2-hidroxi-N-indan-2-il-4-metilbenzamida, 4-etilsulfanil-N-indan-2-il-benzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 1H-indol-6-carboxílico, éster 2-(indan-2-ilcarbamoil)-5-metil-fenílico de ácido acético, 2-amino-N-indan-2-ilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-metiltiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico, N-indan-2-il-4-metilaminobenzamida, N-indan-2-il-4-metilsulfanilbenzamida, indan-2-ilamida de ácido 3-cloro-4-(propano-2-sulfonil)tiofen-2-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico, indan-2-ilamida de ácido 5-acetiltiofen-2-carboxílico, y 2-cloro-N-indan-2-il-6-metilnicotinamida.

7. Una indanil amina acilada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier proporción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como producto farmacéutico.
8. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las mismas en cualquier razón o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde en la fórmula (I) R^5 se selecciona del grupo que consiste de 4-fluorofenil, 2,2-difluorobenzol [1,3]dioxol-5-il, 5-bromo-tiofeno-2-il, 4-bromo-2-cloro-fenil y 2-bromo-4-cloro-fenil.
9. Una indanil amina acilada en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de las mismas en cualquier razón o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 8 donde en la fórmula (I) cada uno de los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son H y cada uno de los grupos A y B son CH_2 .
10. Una indanil amina acilada de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 8 y 9 seleccionadas del grupo que consiste de 4-bromo-2-cloro-N-Indan-2-il-benzamida y 2-bromo-4-cloro-N-indan-2-il-benzamida.
11. Una indanil amina acilada de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9 que es indan 2-il-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo [1,3] dioxol-5-carboxílico.
12. Una indanil amina acilada de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9 que es indan-2-il-amida del ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico.

406
409

13. Una preparación farmacéutica que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 12 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, preparación farmacéutica que está en forma de píldora, comprimido, comprimido laqueado, comprimido recubierto de azúcar, gránulo, cápsula de gelatina dura o blanda, solución, jarabe, emulsión o suspensión acuosa, alcohólica u oleosa, supositorio, solución para inyección o infusión, pomada, tintura, pulverización, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverización nasal, mezcla de aerosol, microcápsula, implante o varilla.
15. Un método para la síntesis de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 12, caracterizado por que comprende la etapa de:

Realizar una reacción de acoplamiento de la indanil amina respectiva con un ácido o cloruro de ácido apropiado en la presencia de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina y/o un agente de acoplamiento seleccionado de carbodiimidas, HATU y TOTU; y en donde la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y en un solvente seleccionado entre diclorometano, tetrahidrofuran, tolueno y dioxano.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03 068 409

Clasificación Internacional (IPC): C07C 233/64; A61K 31/165

Concepto Técnico No. 2795

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☒

Cap. II ☐

No. Sol. Internacional

EP2002/01444

Fecha de Presentación Internal.

12/02/2002

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:

Documentos estudiados

Descripción: Folios 74 a 188 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 189 a 211 modificadas en fase nacional.
Folios 361 a 378 modificadas en fase nacional.
Folios 397 a 409 modificadas en fase nacional

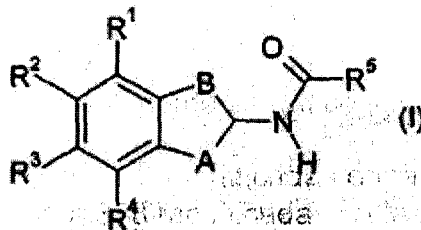
Rta. del Solicitante: Folios: 350 a 358, Folios 389 a 409

Prioridad: EU 01 102 850.3 (13/02/2001)

Objeto de la Invención

Título de la invención: "Indanil aminas aciladas y su uso como fármacos"

El objeto de la solicitud consiste en



Reivindicaciones 1-15: Una indanil amina acilada de acuerdo con la formula I

Problema Técnico Planteado: "Necesidad de compuestos que eleven la expresión de enzimas de NOS en células endoteliales"

411 410

Solución: "Proveer indanil amina aciladas en cualquier de sus formas esteroisómeras y sus mezclas en cualquier proporción o sus sales farmacéuticamente aceptables para aumentar la expresión de eNOS"

IPC: C07C 233/64; A61K 31/165

Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de prioridad 2001.02.13 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9706158	<i>Bicyclic amidine derivatives useful in therapy</i>	20.02.1997
D2	WO0051970	<i>Amide compounds for the potentiation of cholinergic activity</i>	08.09.2000

Respuesta a los argumentos del solicitante

Con relación a la claridad de la solicitud el solicitante dice que ha corregido la dependencia de la reivindicación 14 y que ha modificado la reivindicación 15 definiendo los elementos involucrados en la reacción y que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y en diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno y dioxano). Se considera que se han superado las objeciones mencionadas con claridad.

En cuanto al nivel inventivo, dice el solicitante que: *"la persona medianamente versada en la materia que quisiera solucionar el problema planteado en la presente solicitud (proporcionar compuestos que estimulen la expresión endotelial de NO sintasa y que sean útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares), no consideraría relevante las enseñanzas de D1."*

La presente invención, según el autor, busca elevar la expresión de eNOS, y D1 presenta mecanismos para inhibir la NOS. Se considera que al trabajar sobre el mismo mecanismo fisiológico, el experto en la materia estaría motivado a modificar lo revelado por D1 para modificar la respuesta biológica obtenida por estos compuestos. De manera que no se considera que el documento D1 este fuera de la orbita del alcance de la presente solicitud.

En cuanto a D2, el solicitante afirma: *"D2 no se menciona o se sugiere que los compuestos allí divulgados o cualquier otro compuesto pueda exhibir algun efecto en la expresion de NO-sintasa endotelial y que sea util en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como enfermedad coronaria o falla cardiaca."*

A este respecto, se observa que D2 presenta la solución para una problema que no esta ubicado dentro de la misma orbita del objeto de la presente solicitud.

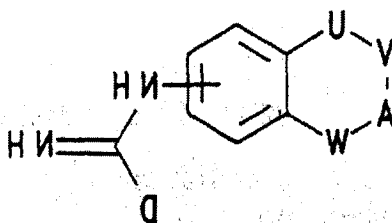
Se deja de presente que la Oficina Nacional puede incluir documentos NO mencionados en el ISR para evaluar alguna solicitud, y el que un determinado documento no haya sido mencionado en el ISR no constituye un argumento válido para cancelar la validez del mismo durante el trámite de alguna solicitud presentada en el país.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 dice: una indanil amina acilada de acuerdo con la formula general I en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una de sus mezclas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables...(lo demás como en el folio 404)".

El estado de la técnica más cercano es D1 que enseña derivados de amidas bicíclicas – abajo – con actividad inhibidora de la sintetasa del oxido nítrico en células endoteliales donde: V o W son un grupo $-(CH_2)_a-$ y $-(CH_2)_b-$ donde pueden ser $a=1$ y $b=2$, pudiendo resultar en un ciclo de siete miembros (página 2 líneas 15 a 20). A se define como $-CH(-(CH_2)_m-N(XY))$ en donde m es 0, X es H, y Y puede representar un grupo alquilo o alcoxi (página 1-4). en presencia de los compuestos de la presente solicitud (página 16, línea 12).



La solicitud se diferencia de D1 en el grupo $-NH-C(=NH)-D$ presente en el anillo bencénico del biciclo indano y el grupo $-NH-Y$ presente en el mismo sistema, por lo cual la presente solicitud es novedosa frente al estado del arte.

El Problema Técnico planteado por esta solicitud que es proveer compuestos alternativos capaces de incrementar la expresión de NO endotelial no se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que las sustituciones del grupo de las indanil aminas aciladas reivindicadas no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Se modifica el título de la siguiente manera: "INDANIL AMINAS ACILADAS"

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 15 (folios 397 a 409)

Bogotá D.C.,

Concepto Técnico No. 2795	Examinador Técnico Código 202092
------------------------------	-------------------------------------

413

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. Nº 4 2 7 8 4
Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 7 1 5

Rad. PCT/ 03-68409

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 11 de agosto del 2003 con el N° 03068409-00000000, el doctor Luis Patiño Leyva, en su calidad de apoderado de Sanofi - Aventis Deutschland GmbH, presentó la solicitud de patente de invención titulada "INDANIL AMINAS ACILADAS Y SU USO COMO FÁRMACOS", correspondiente a la solicitud internacional PCT/EP 02/01444 de fecha 12 de febrero del 2002, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 547 del 30 de diciembre del 2004, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 12847 y notificado por fijación en lista el 20 de noviembre del 2009 se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 379 a 386 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 03-068409-00011-0000 del 26 de marzo del 2010, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 15 (Fls. 397 a 409) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*[l]os 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.*"

42784

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 42784

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 715

Rad. PCT/ 03-68409

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 15 contenidas en los folios 397 a 409 cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "INDANIL AMINAS ACILADAS".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

" INDANIL AMINAS ACILADAS "

Clasificación IPC: C 07 C 233/64; A 61 K 31/165.

Reivindicaciones: 1 a 15 **Folios:** 397 a 409.

Titular: SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH.

Domicilio: Frankfurt, Alemania.

Inventores: Hartmut Strobel, Paulus Wohlfart, Alena Safarova, Armin Walser, Teri Suzuki y Ramalinga M. Dharanipragada.

Prioridad N°: EPO 01 102 850.3 **Fecha:** 13 de febrero del 2001.

Solicitud Internacional N°: PCT/EP 02/01444 **Fecha:** 12 de febrero del 2002.

Vigente desde: 12 de febrero del 2002 **Hasta:** 12 de febrero del 2022.

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

415

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 42784
Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 715

Rad. PCT/ 03-68409

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

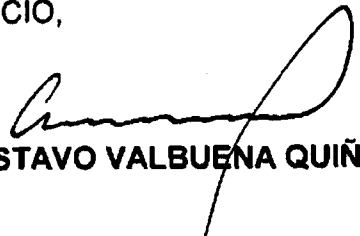
ARTICULO CUARTO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Luis Patiño Leyva, en su calidad de apoderado de Sanofi - Aventis Deutschland GmbH, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

RECEIVED 18 AGO 2010
1603
FOLIO 00000000
DE NOTARIA

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

18 AGO. 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
LUIS PATIÑO LEYVA
Calle 94 A N° 7 A - 09.
Bogotá D.C.
202021