



No. 03-085484- -00007-0000

Fecha: 2008-03-13 17:19:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 33

BOGOTÁ - COLOMBIA
FUNDADA EN 1941
ARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-**SANOFI-AVENTIS**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**DERIVADOS DE N-(ARILSULFONIL) BETA-AMINOÁCIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOMETIL SUSTITUÍDO, EL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**".-Clase **A61K 31/40**.-Expediente número **03-085.484**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 21 de Diciembre de 2007.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **2619** bajo los acápites de Claridad, Unidad de Invención y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, mediante los cuales no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

DESCRIPCIÓN

i) **"De acuerdo con lo revelado en la descripción, hay varios grupos de sustituyentes que no son concisos, como por ejemplo, los significados para R1 es un grupo fenilvinilo, quinolilo, isoquinolilo, derivados de benzofurano, derivados de benzoxadiazol, etc".**

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito resaltar que debido a la falta de precisión por parte del señor Examinador durante la redacción de la objeción en cuestión, desafortunadamente no resulta claro cuál es la materia hacia la que va dirigida dicha objeción, así como tampoco resulta claro cuáles son las razones o los argumentos técnicos por los que dicha materia presenta una supuesta falta de concisión. En este sentido, me

permito hacer notar al señor Examinador que no queda claro cuáles grupos sustituyentes diferentes a los significados de R_1 presentan desde su punto de vista una supuesta falta de concisión (ya que R_1 al parecer es tan solo un ejemplo), así como tampoco quedan claras las razones por las cuales los significados de R_1 no son concisos, toda vez que el señor Examinador no presenta ningún tipo de argumentación técnica que respalde sus afirmaciones.

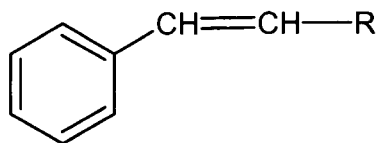
A pesar de lo anterior, a continuación me permito analizar, por ejemplo, la definición dada para el grupo sustituyente R_1 :

De acuerdo a lo especificado en la página 4 de la descripción, R_1 representa o es escogido entre la siguiente lista de posibilidades: un grupo fenilvinilo; fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_6 , idénticos o diferentes; naftilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_6 , idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; nafto[2,3-d] [1,3]dioxol-6-ilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, isoquinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; dichos radicales heterocíclicos están no sustituidos o sustituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes.

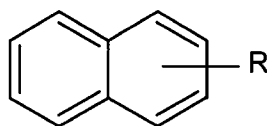
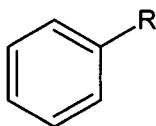
Por su parte, tal y como se especifica en la página 5 de la descripción, R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo (C_1 - C_4); trifluorometilo; alcoxi (C_1 - C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi; metilendioxi; y difluorometilendioxi.

Como puede entenderse a partir de las enseñanzas de la presente solicitud, el significado de R_1 es escogido entre un grupo específico y conciso de posibilidades, toda vez que la definición dada para R_1 en ningún momento da lugar a posibilidades indeterminadas o infinitas.

De manera más específica, por ejemplo, resulta claro que el grupo fenilvinilo representa una única posible estructura química:



mientras que de acuerdo a las estructuras químicas bien conocidas de los grupos fenilo y naftilo:



dichos grupos pueden presentar únicamente hasta cinco (5) y hasta (7) posibilidades de sustitución, respectivamente, con grupos R₆.

Finalmente, todos los demás significados de R₁ representan fórmulas químicas específicas, es decir, cuya estructura no tiene más que una posibilidad, de manera que el número máximo de eventuales substituciones con grupos R₆ sobre dichas estructuras se encuentra determinado implícitamente para cada una de ellas, dependiendo, por ejemplo, del número y posición de los heteroátomos, así como del número y posición de insaturaciones en cada uno de dichos grupos.

En vista de lo anterior, atentamente me permito manifestar que la materia revelada en la descripción de la presente solicitud de patente resulta ser completamente clara y concisa, de manera que cualquier persona capacitada en la materia técnica puede comprenderla y ejecutarla, y cumpliendo por lo tanto a cabalidad con el requisito de patentabilidad establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

REIVINDICACIONES

- ii) ***"De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, se siguen presentando varios grupos de sustituyentes que no son concisos, por ejemplo R₁ es un grupo fenilvinilo, quinolilo, isoquinolilo, derivados de benzofurano, derivados de benzoxadiazol, etc. R₂ puede ser fenilo no sustituido o sustituido por R₆, heterociclo elegido entre: benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridilo, indanilo. Como puede verse, un fenilo es muy distinto a un heterociclo, aunque pueden ser grupos bioisósteros, en la presente solicitud no se demuestra que se comporten de esta manera".***

Con respecto a las objeciones del señor Examinador enfocadas hacia la supuesta falta de concisión en los significados del grupo sustituyente R₁, atentamente me permito manifestar que dicha objeción fue completamente aclarada previamente en el numeral 3.i) del presente memorial.

De otro lado, de acuerdo a lo planteado en la reivindicación 1 de la presente solicitud, el grupo sustituyente **R₂ representa ya sea hidrógeno (H) o un grupo alquilo (C₁-C₄)** cuando R₃ representa: un grupo fenilo no substituido o substituido una o

varias veces por R₇, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,1,3-benzotiazadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, 1,3-tiazol-2-ilo, furilo, tienilo, estando dicho radical heterocíclico no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno o por un grupo alquilo (C₁-C₄); o bien, R₂ representa ya sea un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R₆, idénticos o diferentes; ó un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridilo e indanilo, cuando R₃ representa hidrógeno.

De lo anterior resulta claro que de acuerdo a la materia revelada en la presente invención, los posibles significados de la variable R₂ se encuentran plenamente definidos, es decir, son claros y precisos. En este sentido, si bien es cierto que, tal y como lo afirma el señor Examinador, un grupo fenilo es diferente a un grupo heterociclo, también es cierto que dichos grupos son diferentes a un hidrógeno o a un alquilo (C₁-C₄), los cuales son otros posibles significados de R₂, pero definitivamente estas diferencias no comprenden de ninguna manera una razón técnica válida para objetar la patentabilidad de la presente invención, toda vez que el solicitante está presentando un capítulo reivindicatorio claro, conciso y completamente sustentado por la descripción, de manera que permite, por ejemplo, comparar la materia revelada en la presente invención con la información contenida en el arte previo, así como determinar sin ambigüedad el alcance de la presente invención.

Por lo tanto, atentamente me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado cumple con todos los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, por lo cual solicito al señor Examinador la reconsideración de sus objeciones a este respecto.

4. UNIDAD DE INVENCION

El señor Examinador ha objetado la unidad de invención de la presente solicitud aduciendo lo siguiente:

"Según lo anterior la (s) reivindicación (es) 12 (folios: 591 a 594), que se refiere(n) a un compuesto de fórmula III', no guarda(n) unidad de invención con la reivindicación 1 y sus dependientes, que se relacionan con un compuesto de fórmula I".

En respuesta a la anterior, inicialmente me permito hacer notar al señor Examinador que tanto en su primer Concepto Técnico (10 de Agosto de 2007), como en su segundo

Concepto Técnico (21 de Diciembre de 2007), ha realizado objeciones en contra de una supuesta falta de Unidad de invención dentro de la presente solicitud, **pero sin exponer ningún tipo de argumento técnico que sustente dichas objeciones, y al parecer sin tener en cuenta la respuesta técnica dada por el solicitante a sus objeciones iniciales, como parte del memorial radicado ante la SIC el 30 de Octubre de 2007.** En este sentido, a continuación me permito transcribir la objeción realizada por el señor Examinador en su primer Concepto Técnico, en relación a la Unidad de Invención de la solicitud de patente en cuestión:

"Según lo anterior la (s) reivindicación (es) 10, 11, 12 (folios:230 a 234), que se refiere(n) a compuestos de fórmula Ibis, I Ib y III', tal como están escritas, no guarda(n) unidad de invención con las reivindicaciones 1 a 8, que se relacionan con compuestos de fórmula I".

Con base en lo anterior, atentamente me permito resaltar que la expresión inicial: "Según lo anterior...", utilizada reiteradamente por el señor Examinador como parte de sus objeciones, en realidad no resulta ser un conector entre argumentos técnicamente relacionados, toda vez que dentro de dichos primer y segundo Conceptos Técnicos, las afirmaciones que anteceden a las objeciones en contra de la Unidad de invención se refieren únicamente a aspectos de claridad de la descripción y/o del capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, específicamente a los significados de las variables R1 y R2, lo cual evidentemente **no guarda ningún tipo de relación con la supuesta falta de unidad de invención entre la materia de la reivindicación 12 con la materia de la reivindicación 1 y dependientes.**

Pese a lo anterior, a continuación me permito presentar nuevamente una serie de argumentos técnicos que demuestran la existencia de un único concepto inventivo dentro de la materia revelada en la presente solicitud de patente:

- La reivindicación 1 y dependientes revelan compuestos que presentan la fórmula general mostrada en la figura 1, mientras que la reivindicación 12 revela compuestos que presentan la estructura química general enseñada en la figura 2:

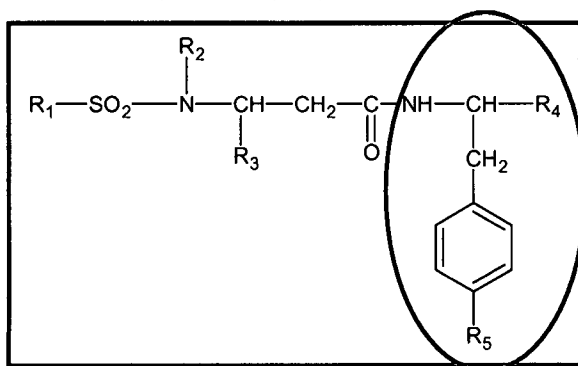


Figura 1. Estructura química general de los compuestos revelados en la reivindicación 1.

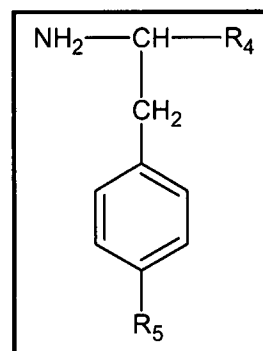
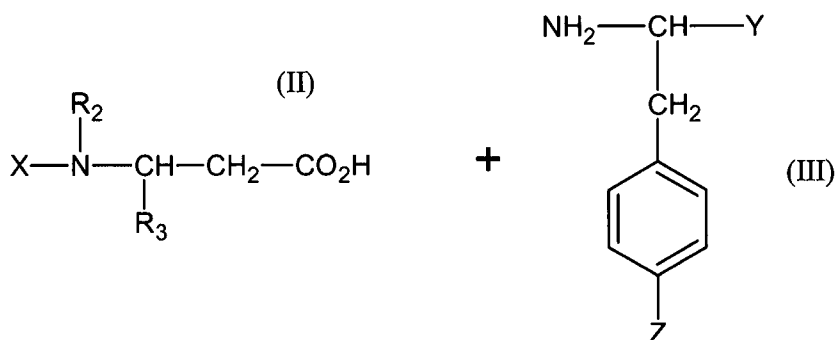


Figura 2. Estructura química general de los compuestos enseñados en la reivindicación 12.

Como puede notarse de lo anterior, los compuestos revelados en la reivindicación 12 corresponden exactamente a una zona de la fórmula estructural de los compuestos enseñados en la reivindicación 1, ya que incluso los sustituyentes R_4 y R_5 están presentes en ambas fórmulas y tienen los mismos significados de acuerdo a lo establecido tanto en la reivindicación 1 como en la reivindicación 12.

- De otro lado, tanto en la descripción (páginas 16 y 17) como en la reivindicación 11 actualmente presentada, se revela un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) (figura 1 del presente memorial), el cual incluye como etapa inicial la reacción de un ácido de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), tal y como se muestra a continuación:



De lo anterior resulta claro que el compuesto de fórmula general (III) corresponde al compuesto de fórmula general (III') de la reivindicación 12 actualmente presentada, donde la variable Y es R_4 , y donde la variable Z es R_5 , tal y como puede comprobarse a partir de las enseñanzas de la reivindicación 11, demostrando así que dicho compuesto de fórmula general (III') de la reivindicación 12 es un reactivo básico para la obtención de los compuestos de fórmula general (I) de la reivindicación 1 y dependientes.

- Finalmente, considero de gran importancia resaltar que en las páginas 60 a 62 de la descripción, se establece claramente que los compuestos de fórmula general (III') - (reivindicación 12 actualmente presentada), son nuevos y forman parte de la presente invención. Adicionalmente a esto, considero pertinente mencionar que **las importantes diferencias estructurales entre la materia revelada en la presente invención y las enseñanzas que conforman el arte previo, se presentan precisamente en la zona estructural de los compuestos de fórmula (I) que corresponde a los compuestos de fórmula general (III'),** tal y como se mostró previamente en las figuras 1 y 2 del presente memorial.

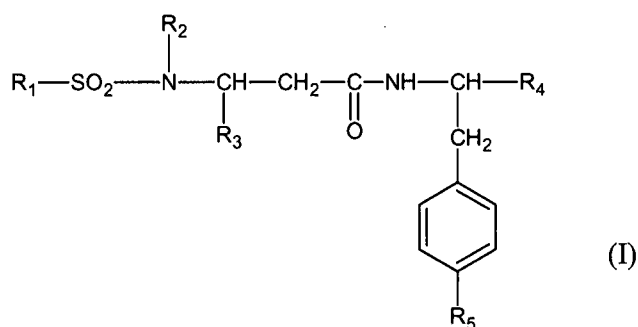
En vista de los argumentos técnicos anteriormente planteados, atentamente me permito manifestar que la materia revelada en la reivindicación 12 se encuentra completamente relacionada en términos técnicos con la materia revelada en la reivindicación 1 y sus dependientes, y por lo tanto **la presente solicitud de patente**

5. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

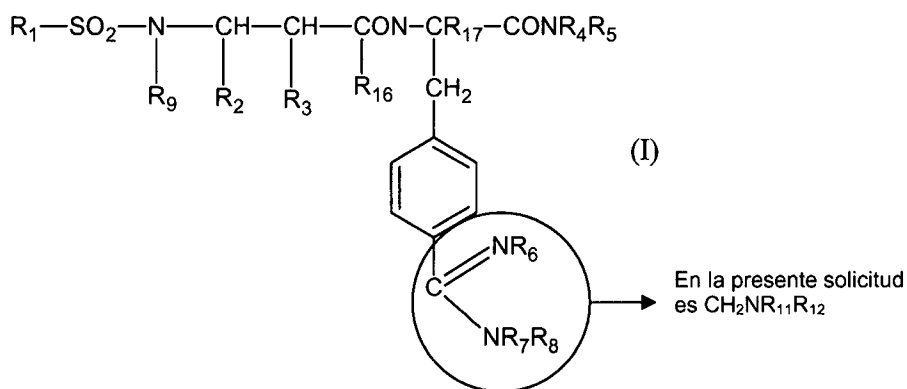
El señor Examinador, en su Concepto Técnico número **2619** fundamenta la supuesta falta de altura inventiva de la presente invención basándose en los siguientes documentos: (i) WO 9725315 (**D1**) ; (ii) WO 9640639 (**D2**)

En este sentido, el señor Examinador argumenta que:

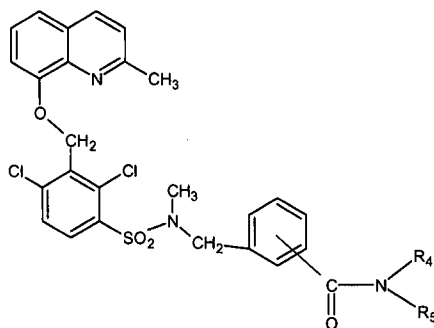
"La presente solicitud de patente reivindica lo siguiente: compuestos de fórmula I:



La anterioridad WO 97/25315 (folios: 86 a 133) menciona compuestos derivados de N-(arilsulfonil)aminoácido con afinidad por el receptor bradiquinina, y tienen la formula general I:



El documento WO 96/40639 (folios: 149 a 167) menciona compuestos derivados de bencensulfonamida usados como antagonistas de bradiquinina:



En estos dos documentos se revelan compuestos que tienen actividad para el tratamiento de enfermedades de tipo inflamatorio y son derivados de arilsulfonil-aminoácido. Si bien tienen algunas diferencias estructurales, de todas maneras conservan la misma actividad farmacológica actuando sobre el mismo tipo de receptores que son los de bradiquinina.

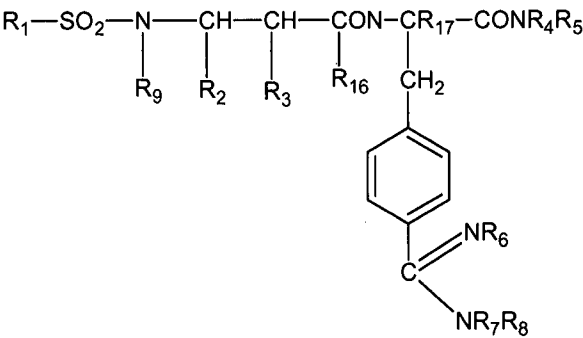
El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos selectivos para los receptores B1 de la bradiquinina para tratar patologías de la inflamación y las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas se había resuelto previamente mediante compuestos derivados de N-(arilsulfonil)-beta-aminoácidos que comprenden un grupo aminometil sustituido y que son selectivos para receptores B1 de bradiquinina, antagonistas de los receptores B1 y son útiles en la prevención o tratamiento de patologías de la inflamación y las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas ya conocidos(as). Por esta razón se considera que las sustituciones de los derivados arilsulfonil aminoácido reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La reivindicación 1 de esta solicitud no menciona una característica que conceda un efecto diferente o especial a los compuestos, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.

Además, puesto que **D1** y **D2** divulgaban previamente compuestos derivados de arilsulfonil aminoácido, que tienen actividad para el tratamiento de enfermedades que involucran bradiquinina, como son las enfermedades inflamatorias (folios: 86 a 133 y 149 a 167), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud compuestos de arilsulfonil aminoácido, con afinidad por los receptores de bradiquinina y que pueden ser utilizados para el tratamiento de las patologías de la inflamación; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo".

5.2) CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO WO 9725315 (D1)

En términos generales, el documento (D1) revela compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



donde los grupos sustituyentes R₁ a R₉, R₁₆ y R₁₇ son adecuadamente especificados en la descripción y en el capítulo reivindicatorio de dicho documento D1.

Específicamente, D1 revela derivados de N-(arilsulfonil) aminoácido, así como los métodos para su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Finalmente, de acuerdo a los autores del documento D1, dichos compuestos se caracterizan por presentar afinidad por los receptores de bradiquinina (BK).

A partir de lo anterior y con el ánimo de demostrar el carácter inventivo de la presente invención frente a la materia revelada en el documento D1, en primer lugar me permito resaltar, tal y como lo hace el señor Examinador en su Concepto Técnico, las claras diferencias estructurales existentes entre los compuestos químicos enseñados en el documento D1 y los compuestos revelados en la presente solicitud de patente. En este sentido, resulta pertinente resaltar que mientras D1 enseña compuestos que presentan un grupo fenilo sustituido por un grupo -C(=NR₆)NR₇R₈, los compuestos de la presente invención presentan un grupo fenilo sustituido por -CH₂NR₁₁R₁₂ ó -CH₂N(O)NR₁₁R₁₂, tal y como se muestra a continuación:

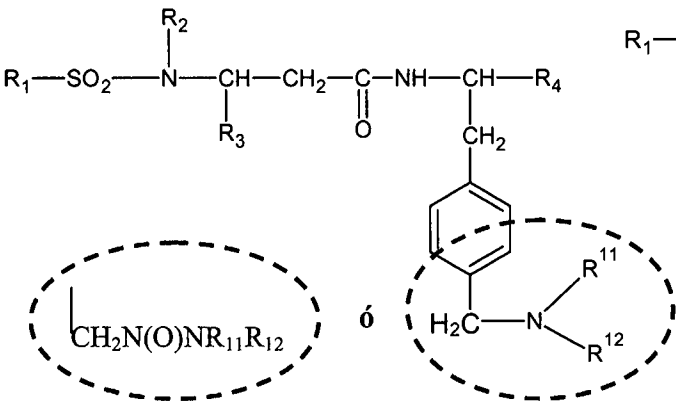


Figura 3. Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente

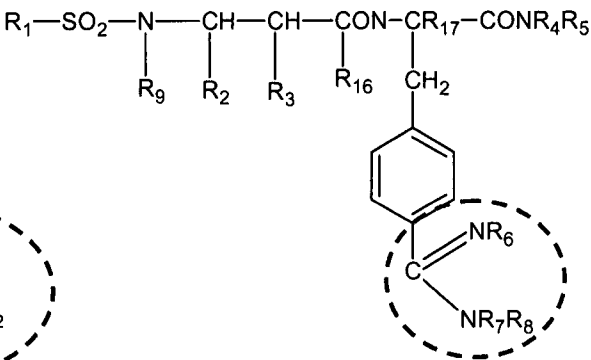


Figura 4. Estructura química general de los compuestos revelados en el documento D1.

Teniendo en cuenta lo anterior, atentamente me permito manifestar que una persona versada en la materia, no encuentra en el documento D1 sugerencia alguna que le indique que los compuestos químicos revelados en la presente invención (los cuales serían obtenidos mediante el reemplazo del grupo $C(=NR_6)NR_7R_8$ resaltado en la figura 4, por un grupo $CH_2NR_{11}R_{12}$ ó $CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$, tal y como se señala en la figura 3), presentan afinidad con los receptores de la bradiquinina con una selectividad para los receptores B1.

Pese a lo anterior, el señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que: "El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos selectivos para los receptores B1 de la bradiquinina para tratar patologías de la inflamación y las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas se había resuelto previamente mediante compuestos derivados de N-(arilsulfonil)-beta-aminoácidos que comprenden un grupo aminometil sustituido y que son selectivos para receptores B1 de bradiquinina, antagonistas de los receptores B1 y son útiles en la prevención o tratamiento de patologías de la inflamación y las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas ya conocidos(as). **Por esta razón se considera que las sustituciones de los derivados arilsulfonil aminoácido reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia**" (la negrilla es mía).

Como puede notarse, el señor Examinador asume erróneamente que, como consecuencia del tipo de diferencias estructurales existentes entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención, la actividad terapéutica mostrada por éstos últimos resultaba predecible y/o evidente, pues debían mantener la misma afinidad selectiva a receptores B1 de la bradiquinina presentada por los compuestos enseñados en D1.

Por un lado, lo anterior indica claramente que el señor Examinador no ha enfocado su análisis en el momento en que el solicitante planteó el problema (obtención de drogas selectivas a los receptores B1 de la bradiquinina eficaces), sino que se enfocó en la solución dada al problema planteado, razón por la cual debe resultarle obvio y/o lógico todo lo revelado en la presente solicitud de patente, sin darle mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado, toda vez que, tal y como se ha planteado previamente en el presente memorial, hasta el momento no existía ningún tipo de información que indicara o sugiriera que los compuestos revelados en la presente invención tuvieran afinidad hacia los receptores de la bradiquinina.

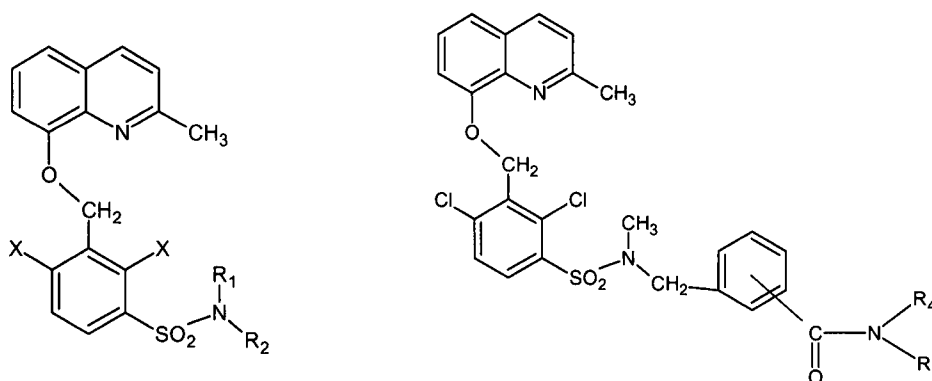
De otro lado, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que **la técnica de modificación molecular a través de procesos de variación estructural no puede considerarse en una forma tan general como lo pretende hacer entender en su Concepto Técnico**, pues si bien en Química Farmacéutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de síntesis química que eventualmente pueden permitir la manipulación de la actividad farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, **el empleo de una técnica en particular es producto de un trabajo de laboratorio que significa un desarrollo específico para realizar dicha modificación, sin que ni siquiera ello implique o asegure la efectiva o rápida obtención del producto deseado**. A este respecto, por ejemplo, considero que es bien sabido por una persona versada en la materia que un cambio en la estructura química de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molécula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molécula sin modificar.

Por lo tanto, teniendo en cuenta lo anteriormente planteado, me permito manifestar que, contrario a lo afirmado por el señor Examinador, **la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1.**

Adicionalmente, considero de gran importancia resaltar que en el Reporte del **Examen Internacional Preliminar** realizado a la presente solicitud de patente, se concluyó que el documento **D1 únicamente define el estado general de la técnica y por lo tanto no debe considerarse de relevancia particular durante el examen de patentabilidad.**

5.3) **CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO WO 9902502 (D2)**

En términos generales, el documento **D2** revela compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



En donde X es halógeno, R_1 y R_2 representan cada uno de manera independiente H ó A-B- R_3 , donde A es una cadena recta o ramificada de alquileo C_1 - C_{12} , donde B es un enlace simple, un grupo fenilo divalente o un grupo indol, y donde R_3 es H, OH, NR_4R_5 ó COR_6 ; por su parte R_6 corresponde a OH, OCH_3 , OC_2H_5 ó NR_4R_5 , mientras que R_4 y R_5 representan de manera independiente H, alquilo (C_1 - C_4), $(CH_2)_n$, OH, $(CH_2)_n$ -N-(CH_3)₂ ó CO- CH_3 ; finalmente n es un entero equivalente a 2, 3 ó 4.

De acuerdo a las enseñanzas de **D2**, desde el punto de vista de la actividad farmacológica, los compuestos preferidos presentan la fórmula estructural mostrada en la parte derecha del gráfico anterior.

Finalmente, dicho documento **D2** también revela los procesos para la obtención de los compuestos previamente mencionados, así como su utilización en el tratamiento de patologías relacionadas con la bradiquinina.

Con base en lo anterior, y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la materia de la presente invención frente a las enseñanzas del documento **D2**, inicialmente me permito hacer notar al señor Examinador que existen **drásticas diferencias estructurales** entre los compuestos revelados en la presente invención y los compuestos enseñados en el documento **D2**:

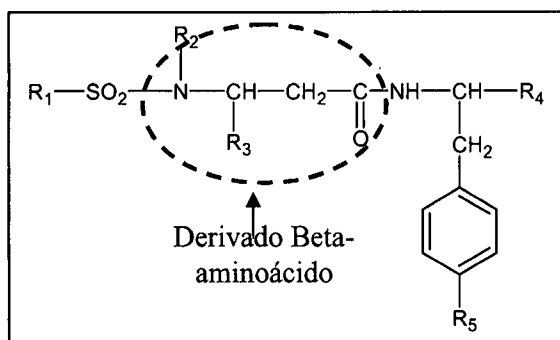


Figura 5. Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente.

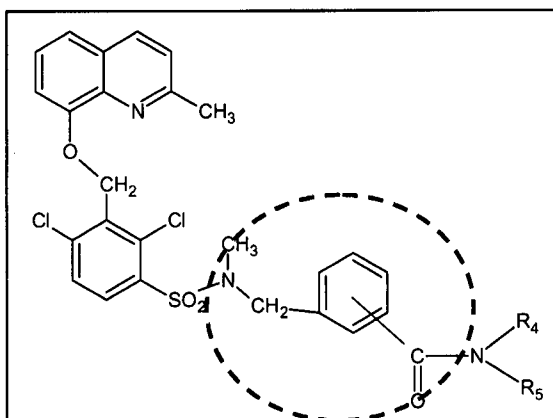


Figura 6. Estructura química general de los compuestos revelados en el documento **D2**.

De las estructuras previamente mostradas resulta completamente claro que **los compuestos revelados en D2 son derivados de bencensulfonamidas, y por lo tanto no guardan ninguna relación estructural con los compuestos N-(arilsulfonil)beta-aminoácidos de la presente invención**, toda vez que, por ejemplo, los compuestos de **D2** evidentemente no pueden ser derivados de beta-aminoácido. Además, a partir de la definición dada para la variable R_1 en la presente invención, es claro que **los posibles significados de dicha variable son completamente diferentes a la estructura**

química con posición equivalente en los compuestos enseñados por el documento D2.

Adicionalmente, atentamente me permito resaltar que de acuerdo a lo establecido en, por ejemplo, la página 2 (líneas 14 a 21) de la descripción del documento **D2**, los compuestos revelados en dicha invención presentan actividad farmacológica como inhibidores de los receptores B_2 de la bradiquinina; contrario a esto, en la descripción de la presente solicitud de patente se encuentra plenamente establecido que los compuestos revelados presentan una afinidad con los receptores de la bradiquinina con una selectividad para los receptores B_1 .

A partir de todo lo anterior, atentamente me permito manifestar que **una persona experta en la materia no encuentra en el documento D2 ningún tipo de indicación o sugerencia para realizar las drásticas modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos de la presente invención, así como tampoco podría predecir que dichos compuestos presenten afinidad por los receptores de la bradiquinina con una selectividad para los receptores B_1 .** Por lo tanto, es claro que la materia revelada en la presente invención presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento **D2**.

Me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por el señor Examinador, la **combinación de los documentos D1 y D2** por una persona medianamente versada en la materia no hace obvia de ninguna manera la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, toda vez que el cuidadoso análisis de los compuestos enseñados por dichas anterioridades permite concluir, por ejemplo, que **dichas estructuras químicas no resultan ser complementarias al momento de conformar la estructura química general de los compuestos revelados en la presente invención de patente** (ver por ejemplo las figuras 5 y 6 del presente memorial).

Finalmente, debe tenerse en cuenta que de acuerdo al Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, "una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente en el estado de la técnica".

Coincide con los argumentos planteados el hecho de que el **Manual Andino de Patentes** establece que para determinar si una invención es obvia o no, conviene dar respuesta a tres interrogantes básicos:

- (i) "Estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?"

- (ii) Estaba en capacidad esa persona "de resolverlo en la forma que se reivindica?
- (iii) Estaba en capacidad esa persona "de prever el resultado?

El examinador podrá concluir que la invención es obvia si y sólo **"si la respuesta es afirmativa en los tres casos"***.

En el caso que nos ocupa, **D1** y **D2** corresponden a referencias que hacen alusión en general al arte en cuestión y que en gracia de discusión podrían llegar a referirse al problema técnico. Si bien esto permitiría resolver afirmativamente la primera pregunta del test de nivel inventivo, tal y como se demostró, no permitirían a la persona versada en la materia el resolver dicho problema de la manera planteada, y mucho menos prever el resultado.

Por lo tanto, la respuesta negativa como mínimo a dos de tres de las preguntas del test de nivel inventivo fuerzan concluir que la presente invención cumple con dicho requisito de patentabilidad, lo cual resulta plenamente coincidente con los resultados del Examen Preliminar Internacional y las patentes concedidas internacionalmente, tal y como entro a demostrar mas adelante.

6. **REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Adicionalmente a lo planteado hasta el momento, considero de gran importancia resaltar que los documentos WO9725315 (**D1**) y WO9640639 (**D2**) fueron citados en el Reporte del Examen Preliminar Internacional realizado a la invención en cuestión (documentos anexos al presente memorial); sin embargo, dicho examen de patentabilidad concluyó que **los documentos D1 y D2 únicamente hacen parte del estado general del arte en cuestión, pero no resultan relevantes a la hora de analizar la novedad, el nivel inventivo y la aplicabilidad industrial de la presente solicitud de patente.**

De otro lado, me permito hacer notar al señor Examinador que en dicho Reporte de Examen Preliminar Internacional, nunca se señaló que la presente solicitud de patente se caracterizara por una posible falta de concisión, o que incluyera más de un concepto inventivo.

* SECRETARIA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. Manual Andino de Patentes; Lima, Perú: Segunda edición; página 78.

7. **CONCESIÓN DE PATENTE EUROPEA**

Finalmente, atentamente me permito resaltar que la solicitud de patente en cuestión fue aceptada por la Oficina Europea de Patentes, y como consecuencia de ello, la patente correspondiente fue concedida bajo el código EP 1 373 233 B1, siendo este un hecho más que relevante para ilustrar que la materia revelada mediante la presente invención sí cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial exigidos tanto por la Oficina Europea de Patentes como por la Decisión Andina 486 de 2000.

En conexión con lo anterior, resulta evidente entonces que la Oficina Europea de Patentes (e incluso la Oficina Estadounidense de Patentes y Marcas que otorgó protección a la presente invención mediante patente US 7,157,454 B2) ha reconocido que la solicitud en cuestión es clara, concisa y presenta una inequívoca unidad de invención.

8. **CONCLUSIÓN**

En resumen, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar la existencia de un único concepto inventivo, así como para demostrar la claridad y el evidente nivel inventivo que caracterizan a la presente solicitud, es completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente EP 1 373 233 B1.
- (ii) Copia del Reporte del Exámen Preliminar Internacional realizado a la solicitud de patente en cuestión.

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

03-085484
615



(11) EP 1 373 233 B1

(12) FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
05.09.2007 Bulletin 2007/36

(21) Numéro de dépôt: 02724383.1

(22) Date de dépôt: 27.03.2002

(51) Int Cl:
C07D 295/18 (2006.01) C07D 211/34 (2006.01)
C07C 237/30 (2006.01) C07C 311/19 (2006.01)
C07D 317/60 (2006.01) C07D 319/18 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01) C07D 215/36 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) C07D 317/66 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) C07D 271/12 (2006.01)
C07D 333/62 (2006.01) C07D 307/52 (2006.01)
C07D 307/54 (2006.01) C07D 277/80 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01) C07D 213/76 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) C07D 333/24 (2006.01)
C07D 317/46 (2006.01)

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR2002/001059

(87) Numéro de publication internationale:
WO 2002/076964 (03.10.2002 Gazette 2002/40)

(54) DERIVES DE N-(ARYLSULFONYL)BETA-AMINOACIDES COMPORTANT UN GROUPE
AMINOETHYLE SUBSTITUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT

AMINOMETHYLGRUPPEN ENTHALTENDE N-(ARYLSULFONYL)BETA-AMINOSÄURE-
DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN PHARMAZEUTISCHE
ZUBEREITUNGEN

DERIVATIVES OF N-(ARYLSULFONYL)BETA-AMINOACIDS COMPRISING A SUBSTITUTED
AMINOMETHYL GROUP, THE PREPARATION METHOD THEREOF AND THE PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: 28.03.2001 FR 0104315

(43) Date de publication de la demande:
02.01.2004 Bulletin 2004/01

(73) Titulaire: Sanofi-Aventis
75013 Paris (FR)

(72) Inventeurs:
• FERRARI, Bernard
F-34270 Les Matelles (FR)
• GOUGAT, Jean
F-34790 Grabels (FR)
• MUNEUX, Yvette
F-34270 Les Matelles (FR)

• PERREAUT, Pierre
F-34980 Saint Clément de Rivière (FR)
• SARRAN, Lionel
FR-34270 Saint Jean de Cuculles (FR)

(74) Mandataire: Varady, Peter et al
Sanofi-Aventis
174 avenue de France
75013 Paris (FR)

(56) Documents cités:
EP-A- 0 614 911 WO-A-96/40639
WO-A-97/25315

• DATABASE CHEMCATS [en ligne] CHEMICAL
ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
retrieved from STN Database accession no. 2002:
642428 XP002206094 & "ChemDiv, Inc. Product
Library" 26 avril 2001 (2001-04-26), CHEMDIV,
INC., SAN DIEGO, CA, 92121 USA

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du
brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des
brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe
d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 1 373 233 B1

EP 1 373 233 B1

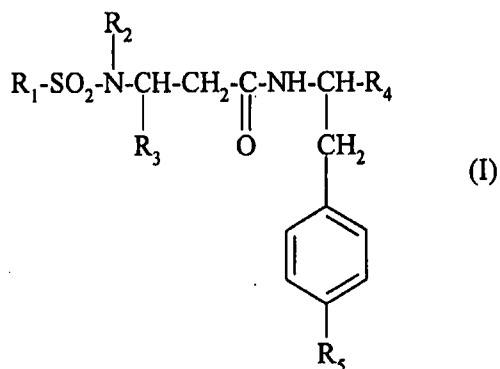
mono ou bicyclique, choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yle, 2,3,4,5-tétrahydropyridinium, decahydroquinolyle, decahydroisoquinolyle, tétrahydroisoquinolyle, octahydro-1*H*-isoindolyle, (C₄-C₆)cycloalkylspiropipéridinyle, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyle, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxy, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhyle, difluorométhylène ;
 - R₁₃ représente un groupe phényle, thiazol-2-yle ou pyridyle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme de racémiques ou d'énantiomères purs.

13. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé selon l'une des revendications 1 à 8 ou un de ses sels et/ou solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.
14. Médicament **caractérisé en ce qu'il** est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
15. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 8 ou de l'un de ses sels et/ou hydrates et/ou solvats pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie bradykinine dépendante.
16. Utilisation selon la revendication 15 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies de l'inflammation, les maladies inflammatoires persistantes ou chroniques.

Claims

1. Compound of formula:



in which:

- R₁ represents a phenylvinyl group; a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R₆, which may be identical or different; a naphthyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R₆, which may be identical or different; a tetrahydronaphthyl group; a naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl group; a heterocyclic radical chosen from quinolyl, isoquinolyl, 1-benzofur-2-yl, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 1-benzothiophen-2-yl, 1*H*-pyrazol-4-yl, thien-2-yl, 5-isoxazolthien-2-yl, benzothien-2-yl, thieno[3,2-c]pyrid-2-yl; the said heterocyclic radicals being unsubstituted or substituted one or more times with R₆, which may be identical or different;
- R₂ represents hydrogen or a (C₁-C₄)alkyl group and R₃ represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R₇, which may be identical or different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-5-yl, 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl, benzothiophen-5-yl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, 1,3-thiazol-2-yl, furyl and thienyl, the said heterocyclic radical being unsubstituted or substituted one or more times with a halogen atom or with a (C₁-C₄)alkyl group;
- or alternatively R₂ represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R₆, which may be identical or different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridyl and indanyl, and R₃ represents hydrogen;

5

10

15

20

25

30

2. Salt of a compound of formula (I) according to Claim 1, chosen from the hydrochloride, the hydrobromide, the sulfate, the hydrogen sulfate, the dihydrogen phosphate, the methanesulfonate, the oxalate, the maleate, the succinate, the fumarate, the 2-naphthalenesulfonate, the benzenesulfonate and the para-toluenesulfonate.

40



50

55

1

from quinolyl, 1-benzofur-2-yl, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 1-benzothiophen-2-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thien-2-yl, 5-isoxazolethien-2-yl, benzothien-2-yl, thieno[3,2-c]pyrid-2-yl; naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl; the said heterocyclic radicals being unsubstituted or substituted one or more times with R₆, which may be identical or different;

- R₂ represents hydrogen or a (C₁-C₄)alkyl group and R₃ represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R₇, which may be identical or different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl which is unsubstituted or substituted in the

- 2 position with two fluorine atoms; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yl; 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl; 1,3-thiazol-2-yl; 1-benzofur-2-yl; 1-benzofur-5-yl; furyl; thien-2-yl; thien-3-yl;

- or R₂ represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R₆, which may be identical or different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl; pyridyl; indanyl; and R₃ represents hydrogen;

- R₄ represents a group -CONR₈R₉; a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R₁₀; a heterocyclic radical chosen from pyridyl, imidazolyl, furyl, benzimidazolyl, benzothiazol-2-yl and benzo[1,3]dioxol-5-yl, the said radicals being unsubstituted or substituted with a methyl;

- R₅ represents a group -CH₂NR₁₁R₁₂;

- R₆ represents a halogen atom; a (C₁-C₄)alkyl group; a trifluoromethyl group; a (C₁-C₄)alkoxy group; a 2-fluoroethoxy group; a trifluoromethoxy, methylenedioxy or difluoromethylenedioxy group;

- R₇ represents a halogen atom; a (C₁-C₄)alkyl group; a trifluoromethyl group; a (C₁-C₄)alkoxy group; a benzyloxy group; a trifluoromethoxy group;

- R₈ and R₉ each independently represent hydrogen; a (C₁-C₄)alkyl group; a (C₃-C₇)cycloalkyl group; a (C₃-C₇)cycloalkyl (C₁-C₄)alkyl group; an ω-(C₁-C₄)dialkylamino(C₂-C₄)alkyl group;

- or R₈ and R₉, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocyclic radical chosen from pyrrolidinyl, piperidyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperid-1-yl, 2-methylpiperid-1-yl, 4,4-dimethylpiperid-1-yl, 4,4-difluoropiperid-1-yl, 4-trifluoromethylpiperid-1-yl, 3,4-dihydropiperid-1-yl, azepin-1-yl and cyclohexyl-spiro-4-piperid-1-yl;

- R₁₀ represents a halogen atom; a (C₁-C₄)alkyl group; a hydroxyl group; a (C₁-C₆)alkoxy group; R₁₀ can also represent a group -CH₂NR₁₁R₁₂ when R₅ represents a group -CH₂NR₁₁R₁₂, the said groups then being identical;

- R₁₁ and R₁₂ each independently represent hydrogen; a (C₁-C₆)alkyl group; a (C₂-C₄)alkenyl group; a (C₃-C₇)cycloalkyl group; a (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl group; an ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylene group; an ω-methoxy(C₂-C₄)alkylene group; an ω-trifluoromethyl(C₂-C₄)alkylene group; an ω-halo(C₂-C₄)alkylene group;

- or R₁₁ and R₁₂, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a monocyclic, bicyclic or heterocyclic radical chosen from azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperid-1-yl, piperazin-1-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl, decahydroquinolyl, decahydroisoquinolyl, octahydro-1H-isoidolyl, (C₄-C₆)cycloalkyl-spiropiperidyl and 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, which may be unsubstituted or substituted one or more times with a halogen atom or a (C₁-C₄)alkyl, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, trifluoromethyl, difluoromethylene or phenyl group;

and also the salts thereof with mineral or organic acids and/or solvates thereof or hydrates thereof.

4. Compound of formula (I) according to Claim 1 or Claim 2, in which R₁ represents a 2,4-dichloro-3-methylphenyl, naphthyl, 6-methoxynaphth-2-yl, 3-methylbenzothiophen-2-yl, 3-methyl-5-chlorobenzothiophen-2-yl, 3-methyl-5-methoxybenzothiophen-2-yl, 3-methyl-6-methoxybenzothiophen-2-yl or 3-methyl-1-benzofur-2-yl group.

5. Compound of formula (I) according to Claim 1 or Claim 2, in which R₂ represents hydrogen and R₃ represents a benzo[1,3]dioxol-5-yl or phenyl group which is unsubstituted or substituted with a halogen.

6. Compound of formula (I) according to Claim 1 or Claim 2, in which R₄ represents a group -CONR₈R₉ and -NR₈R₉ represents a di(C₁-C₄)alkylamino radical, a pyrrolidinyl or piperidyl group which is unsubstituted or substituted one or two times with a methyl or a halogen.

7. Compound of formula (I) according to Claim 1 or Claim 2, in which R₅ represents a group -CH₂NR₁₁R₁₂ in which -NR₁₁R₁₂ represents an ethylisobutylamino, ethylisopropylamino, ethyl-tert-butylamino, diisopropylamino, cyclopentylmethylamino or cyclopentylethylamino radical or a piperidyl radical which is unsubstituted or substituted one or more times with a methyl or a halogen.

8. Compound according to Claim 1 or Claim 2 of formula:



15

- 20

25

30

- 35

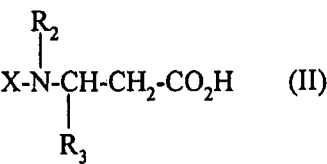
55

10. (R, R)-2-((3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-(((6-methoxy-2-naphthyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidiny)methyl)phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
and also the salts thereof with mineral or organic acids and/or the solvates or hydrates thereof.

5 11. Process for preparing a compound of formula (I), salts thereof and/or solvates thereof or hydrates thereof, **characterized in that:**

an acid or a functional derivative of this acid of formula:

10

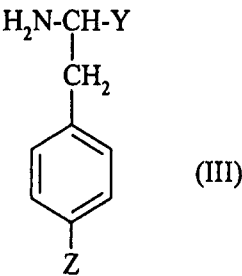


15

20

in which R_2 and R_3 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, X represents either hydrogen or a group $R_1SO_2^-$ in which R_1 is as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, or an N-protecting group, is reacted with a compound of formula:

25



30

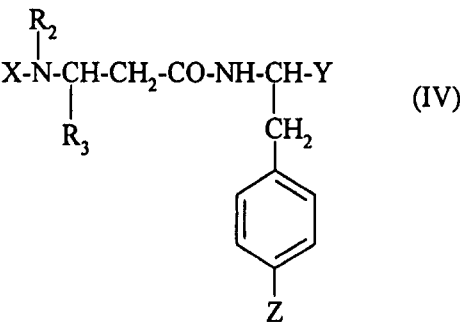
35

in which Y represents either R_4 as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, or a (C_1-C_4) alkoxycarbonyl, and Z represents either R_5 as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, or a -CN group, on the condition that, when Y represents R_4 which represents a phenyl substituted with a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$, Z represents R_5 which represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$, R_{11} and R_{12} being as defined for a compound of formula (I) in Claim 1; and

40

- when $X = R_1SO_2^-$, $Y = R_4$ and $Z = R_5$, the expected compound of formula (I) is obtained;
- or when $X \neq R_1SO_2^-$ and/or $Y \neq R_4$ and/or $Z \neq R_5$, that is to say when at least one of the X, Y and Z groups represents, respectively, $X = H$ or an N-protecting group, $Y = (C_1-C_4)$ alkoxycarbonyl, $Z = -CN$, the compound thus obtained of formula:

45

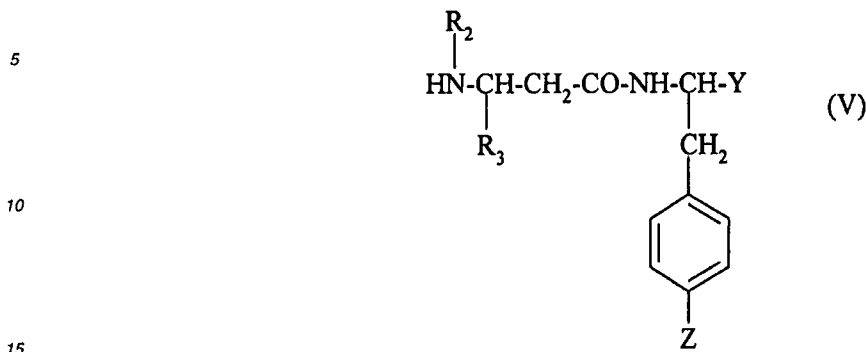


50

55

is subjected to one or more of the following steps:

- when X represents an N- protecting group, this group is removed and the compound thus obtained of formula:

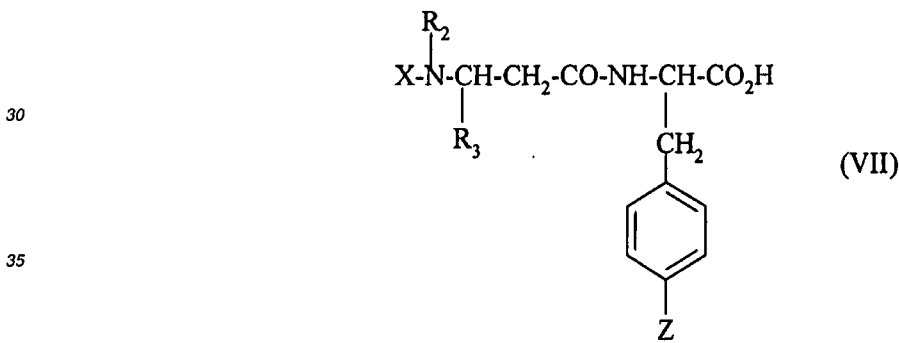


is reacted with a sulphonyl halide of formula:



in which Hal represents a halogen;

- when Y represents a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, it is hydrolyzed and the acid thus obtained or a functional derivative of this acid of formula:



is reacted with a compound of formula:



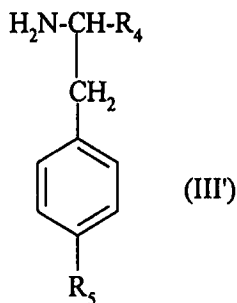
in which R₈ and R₉ are as defined for a compound of formula (I) from Claim 1;

- when Z represents a -CN group, this group is converted into R₅.

12. Compound of formula:

5

10



in which:

15

20

25

30

35

40

- R_4 represents a group $-\text{CONR}_8\text{R}_9$; a group $-\text{CSNR}_8\text{R}_9$; a group $-\text{COR}_{13}$; a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_{10} ; a heterocyclic radical chosen from pyridyl, imidazolyl, furyl, benzimidazolyl, benzothiazol-2-yl and benzo[1,3]dioxol-5-yl, the said radicals being unsubstituted or substituted with a methyl;
- R_5 represents a group $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ or $-\text{CH}_2\text{N}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$;
- R_8 and R_9 each independently represent hydrogen; a (C_1-C_4) alkyl group; a (C_3-C_7) cycloalkyl group; a (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkyl group; an ω -(C_1-C_4) dialkylamino (C_2-C_4) alkyl group;
- or alternatively R_8 and R_9 , together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocyclic radical chosen from pyrrolidinyl, piperidyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperid-1-yl, 2-methylpiperid-1-yl, 4,4-dimethylpiperid-1-yl, 4,4-difluoropiperid-1-yl, 4-trifluoromethylpiperid-1-yl, 4-methoxypiperid-1-yl, 3,4-dihydropiperid-1-yl, azepin-1-yl and cyclohexyl-spiro-4-piperid-1-yl;
- R_{10} represents a halogen atom; a (C_1-C_4) alkyl group; a hydroxy group; a (C_1-C_6) alkoxy group; R_{10} can also represent a group $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ when R_5 represents a group $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, the said groups then being identical;
- R_{11} and R_{12} each independently represent hydrogen; a (C_1-C_6) alkyl group; a (C_2-C_4) alkenyl group; a (C_3-C_7) cycloalkyl group; a (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkyl group; an ω -hydroxy (C_2-C_4) alkylene group; an ω -methoxy (C_2-C_4) alkylene group; an ω -trifluoromethyl (C_2-C_4) alkylene group; an ω -halo (C_2-C_4) alkylene group;
- or alternatively R_{11} and R_{12} , together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a monocyclic, bicyclic or heterocyclic radical chosen from azetidyl, pyrrolidinyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperid-1-yl, piperazin-1-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridinium, decahydroquinolyl, decahydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, octahydro-1*H*-isoindolyl, (C_4-C_6) cycloalkyl-spiro-piperidyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl and 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl, which may be unsubstituted or substituted one or more times with a halogen atom or a (C_1-C_4) alkyl, hydroxyl, (C_1-C_4) alkoxy, trifluoromethyl or difluoromethylene group;
- R_{13} represents a phenyl, thiazol-2-yl or pyridyl group;

and also the salts thereof with mineral or organic acids, in the form of racemic mixtures or of pure enantiomers.

45

50

55

13. Pharmaceutical composition containing, as active principle, a compound according to one of Claims 1 to 8 or one of the pharmaceutically acceptable salts and/or solvates and/or hydrates thereof.
14. Medicinal product, characterized in that it constitutes a compound according to any one of Claims 1 to 8.
15. Use of a compound according to one of Claims 1 to 8 or of one of the pharmaceutically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof for the preparation of medicinal products intended for treating any bradykinin-dependent pathology.
16. Use according to Claim 15, for the preparation of medicinal products intended for treating inflammation pathologies and persistent or chronic inflammatory diseases.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:

03-085447
623

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 1199/AMS/PCT/REX	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/FR02/01059	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/03/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28/03/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D295/18		
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO et al		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de 3 páginas. 3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
--

Fecha de presentación de la demanda 09/10//2002	Fecha de terminación de este reporte 18.02.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: Oficina de Patentes Europea NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340-2040 Tx:31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016	Funcionario autorizado Seitner, I Teléfono No. +31 70 340 2389

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.PCT/FR02/01059

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-172 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-8, 9 (parcialmente) como se presentaron originalmente
9 (parcialmente), presentada con carta de 09/10/2002
10-16

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al **nucleótido y/o secuencia amino ácida** revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/FR02/01059

- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, páginas:
5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-16
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-16
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-16
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
Ver hoja separada

Relativo al punto V

Declaración motivada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sostienen la presente declaración.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 97 25315 A (SANOFI SA; FERRARI BERNARD (FR); GOUGAT JEAN (FR); MUNEUX CLAUDE) 17 de julio de 1997 (1997-07-17) mencionado en la solicitud

D2: EP-A-0 614 911 (SANOFI ELF) 14 de septiembre de 1994 (1994-09-14)

Novedad:

El documento D1, el cual se considera como siendo el estado de la técnica más cercana, describe (ver ejemplo 1; página 23, línea 11 – página 24, línea 13) derivados de N-(arilsulfonil)aminoácidos con una afinidad para los receptores de la bradiquinina y, como tales, útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. El documento D1 difiere del objeto de la reivindicación 1-9 y 13-16 en que el ciclo fenilo está sustituido por un grupo $-C(=NR_6)NR_7R_8$ mientras que en la presente solicitud éste está sustituido por $-CH_2NR_{11}R_{12}$ o $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$ (que sustituye R_5).

Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1-9 y 13-16, en relación con los compuestos según la fórmula (I), el procedimiento para su preparación así como su utilización farmacéutica, es **nuevo** (artículo 33(2) PCT).

Los compuestos de fórmula (Iibis) de la reivindicación 10, de fórmula (IIter) de la reivindicación 11 y de fórmula (III') de la reivindicación 12 representan productos intermedios del procedimiento de la reivindicación 9 que no están descritos en el estado de la técnica y que por consiguiente también son **nuevos** (artículo 33(2) PCT).

Actividad inventiva:

Por consiguiente, el problema que pretende solucionar la presente invención se puede considerar como siendo de suministrar otros derivados de N-(arilsulfonil)aminoácidos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Se considera que la solución de este problema, propuesta en la reivindicación de la presente solicitud, implica una actividad inventiva (artículo 33(3) PCT), lo anterior por las siguientes razones:

Tal y como se menciona en el punto anterior, D1 difiere del objeto de la presente solicitud en que el ciclo fenilo está sustituido por un grupo $-C(=NR_6)NR_7R_8$.

El documento D2 describe compuestos con grupo sulfamilo para el tratamiento de la inflamación (ver reivindicación 1 y página 5, línea 47) en los cuales el ciclo fenilo también está sustituido por un grupo amidino.

Dado que el arte anterior sugiere que el grupo amidino es un elemento esencial para la actividad biológica de los compuestos descritos en D1 y D2, la introducción de un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ no representa una solución evidente al problema planteado por la presente solicitud.

Por consiguiente, se considera que el objeto de las presentes reivindicaciones 1-16 implica una actividad inventiva (artículo 33(3) PCT).

Aplicación industrial:

Los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Por consiguiente, el objeto de la presente invención cumple con el requisito del artículo 33(4) PCT relativo a la posibilidad de aplicación industrial.

03-0252184
628

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 1199/AMS	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/FR 02/01059	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/03/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 28/03/2001
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

- a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

- b. Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla I).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Casilla II).

4. Respecto al **título**,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

DERIVADOS DE N-(ARILSULFONIL) BETA-AMINOACIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOETIL SUSTITUIDO, EL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/01059

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CIB 7 C07D295/18 C07D211/34 C07C237/30 C07C311/19 C07D317/60
C07D319/18 C07D213/40 C07D215/36 C07D205/04 C07D317/66
C07D405/12 C07D271/12 C07D333/62 C07D307/52 C07D307/54

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

CIB 7 C07D C07C A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 97 25315 A (SANOFI SA; FERRARI BERNARD (FR); GOUGAT JEAN (FR); MUNEUX CLAUDE) Julio 17 de 1997 (1997-07-17) citado en la solicitud página 1 -página 6 ejemplo 1 tabla 8	1, 12-15
X	preparaciones 3.13 y 3.14 ----- -/--	11

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Julio 16 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

02/08/2002

Nombre y dirección de correo de ISA/US

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Seitner, I

630

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/01059

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CIB 7 C07D277/80 C07D233/54 C07D213/76 C07D409/12 C07D333/24
C07D317/46 C07D407/12 C07D413/12 C07D495/04 C07D307/81
C07D307/79 C07D413/14 A61K31/40 A61K31/4184 A61K31/435

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	DATABASE CHEMCATS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 2002:642428 XP002206094 Orden Número: 000A-1053/ON CAS RN: 361158-44-3 & "ChemDIV, Inc, Product Library" Abril 26 de 2001 (2001-04-26), CHEMDIV, INC. , SAN DIEGO, CA, 92121 USA	11
A	EP 0 614 911 A (SANOFI ELF) Septiembre 14 de 1994 (1994-09-14) página 5, línea 41 - línea 50 tabla 1 ----- -/--	1, 12-15

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Julio 16 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

Nombre y dirección de correo de ISA/US
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Seitner, I

631

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/FR 02/01059

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CIB 7 A61P29/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 96 40639 A (FOURNIER IND & SANTE: DODEY PIERRE (FR); PRUNEAU DIDIER (FR); PAQU) Diciembre 19 de 1996 (1996-12-19) reivindicación 14 reivindicaciones 3, 5 ----	1, 12-15

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Julio 16 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

Nombre y dirección de correo de ISA/US

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Seitner, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/01059

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9725315	A	17-07-1997	FR	2743562	A1	18-07-1997
				AT	203745	T	15-08-2001
				AU	1383297	A	01-08-1997
				BR	9707120	A	20-07-1999
				CA	2241788	A1	17-07-1997
				DE	69705930	D1	06-09-2001
				DE	69705930	T2	11-04-2002
				EP	0877737	A1	18-11-1998
				ES	2162231	T3	16-12-2001
				WO	9725315	A1	17-07-1997
				JP	2000504315	T	11-04-2000
				NO	983190	A	10-07-1998
				US	6015812	A	18-01-2000
				US	6100278	A	08-08-2000
				US	6313120	B1	06-11-2001
EP	0614911	A	14-09-1994	FR	2701480	A1	19-08-1994
				AT	179430	T	15-05-1999
				AU	673398	B2	07-11-1996
				AU	5516594	A	18-08-1994
				CA	2115631	A1	16-08-1994
				CN	1104634	A	05-07-1995
				DE	69418083	D1	02-06-1999
				DE	69418083	T2	25-11-1999
				DK	614911	T3	08-11-1999
				EP	0614911	A1	14-09-1994
				ES	2132351	T3	16-08-1999
				FI	940680	A	16-08-1994
				GR	3030243	T3	31-08-1999
				HU	66960	A2	30-01-1995
				IL	108649	A	24-09-1998
				JP	2994546	B2	27-12-1999
				JP	6293794	A	21-10-1994
				MX	9401191	A1	31-08-1994
				NO	940503	A	16-08-1994
				NZ	250878	A	27-02-1996
				RU	2126382	C1	20-02-1999
				US	5506258	A	09-04-1996
				US	5714497	A	03-02-1998
				US	5674890	A	07-10-1997
				ZA	9401029	A	15-08-1995
WO	9640639	A	19-12-1996	FR	2735128	A1	13-12-1996
				AT	206114	T	15-10-2001
				DE	69615498	D1	31-10-2001
				DE	69615498	T2	16-05-2002
				DK	773932	T3	14-01-2002
				EP	0773932	A1	21-05-1997
				ES	2164896	T3	01-03-2002
				WO	9640639	A1	19-12-1996
				JP	10504840	T	12-05-1998
				PT	773932	T	28-03-2002
				US	5968951	A	19-10-1999

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

Radicación No. 03085484

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/40, 31/4184; C07D 295/18

Concepto Técnico No. 919

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/FR/02/01059

Fecha de Presentación Internacional 27-03-02

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

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 238 a 510).

1.2. Reivindicaciones: 1 a 16 (Folios: 31 a 51), modificadas 1 a 16 (Folios: 215 a 235); modificadas 1 a 14 (folios: 576 a 594).

1.3. Rta del Solicitante: Folios: 600 a 632.

1.4. Prioridad: 28/03/01, FR 04315.

2. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados de N-(arilsulfonil) beta aminoácidos que comprenden un grupo aminometil sustituido, el método de preparación de los mismos y las composiciones farmacéuticas que los contienen".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de N-(arilsulfonil)-beta-aminoácidos que comprenden un grupo aminometilo substituido, su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos presentan una afinidad con los receptores de la bradiquinina (BK).

Según la descripción, la bradiquinina es un nonapéptido que pertenece como el decapeptido kalidina a la clase de las quininas y que muestra una actividad fisiológica en el ámbito cardiovascular y como mediador en la inflamación y el dolor. Se distinguen varios receptores de la bradiquinina: B1 y B2. Los receptores B1 son específicos de la [des-Arg9] bradiquinina y de la [des-Arg10] kalidina: son inducidos durante los procesos inflamatorios.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 10 (folios: 576 a 588): Compuestos de fórmula I así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

Reivindicación 11 (folios: 588 a 591): Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I.

Reivindicación 12 (folios: 591 a 594): Los compuestos de fórmula (III').

Reivindicación 13 (folio: 594): Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I.

Reivindicación 14 (folio: 594): Medicamento caracterizado porque está constituido por un compuesto de fórmula I.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos selectivos para los receptores B1 de la bradiquinina para tratar patologías de la inflamación y las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en compuestos derivados de N-(arilsulfonil)-beta-aminoácidos que comprenden un grupo aminometil sustituido y que son selectivos para receptores B1 de bradiquinina, antagonistas de los receptores B1 y son útiles en la prevención o tratamiento de patologías de la inflamación y las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/40, 31/4184; C07D 295/18.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

De acuerdo con las precisiones realizadas por parte del solicitante con respecto a la descripción, 600 a 602, cumple con el requisito de claridad o comprensión.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con las explicaciones dadas por el solicitante con respecto al capítulo reivindicatorio, 602 y 603, las reivindicaciones cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento por la descripción.

4. Unidad de Invención (artículo 25 D 486)

De acuerdo con los argumentos del solicitante, la (s) reivindicación (es) 12 (folios: 591 a 594), que se refiere(n) a un compuesto de fórmula III', conforman un único concepto inventivo; no obstante, en su redacción se entenderá que su preámbulo se relaciona con "compuestos de fórmula III', intermediarios en la obtención de los compuestos de fórmula I".

5. Es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

La (s) reivindicación (es) modificadas 1 a 14 que se refiere(n) a compuestos de fórmula I, se considera(n) invención(es) porque no se encuentran dentro de lo mencionado en el artículo 15.

6. Excepciones de Patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

Según las modificaciones realizadas, la(s) reivindicación(es): 1 a 14 (folios: 576 a 594), que se refiere(n) a compuestos de fórmula I, es (son) patentable(s) porque no se refieren a métodos de tratamiento.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

La(s) reivindicación (es) 1 a 14 (folios: 576 a 594), que se refiere(n) a compuestos de fórmula I se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos).

8. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 28-03-2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y no se encontraron anterioridades que afecten la Patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

El señor solicitante hizo algunas precisiones sobre la claridad de la solicitud y también expuso sus argumentos sobre la evaluación del nivel inventivo realizado por esta Oficina. Se analizaron estas argumentaciones y se revisaron nuevamente las anterioridades citadas y se encontró que sí hay diferencias significativas entre estos documentos y el objeto de la presente solicitud.

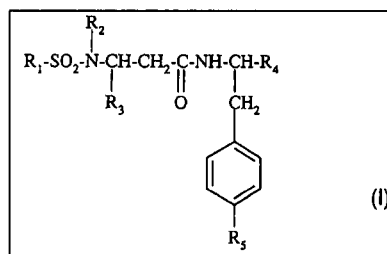
En cuanto a la falta de unidad de invención de la reivindicación 12, el señor solicitante expone sus argumentos técnicos demostrando que dicha reivindicación sí conforma un único concepto inventivo con las demás reivindicaciones. No obstante, esta reivindicación no depende de una anterior, por lo cual se entenderá que los compuestos allí mostrados son intermediarios de reacción para obtener el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, lo cual debía estar especificado en el preámbulo de dicha reivindicación 12.

10. Análisis de Patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

10.1. Novedad (artículo 16 D486)

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 03085484, se refiere a:

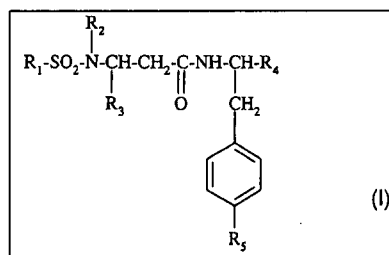
compuestos de fórmula I:



De acuerdo con el numeral 8, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención por lo cual el objeto reivindicado es Nuevo.

10.2. Nivel inventivo (artículo 18 D 486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: compuestos de fórmula I:



El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos selectivos para los receptores B1 de la bradiquinina para tratar patologías de la inflamación y las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas no se había resuelto previamente. Por tal motivo se considera que los compuestos de fórmula I reivindicadas(os) no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Asimismo, se realizó nuevamente el análisis de Nivel Inventivo y se puede decir que los documentos encontrados dentro del estado de la técnica y citados en anteriores exámenes, no afectan dicho requisito y el objeto reivindicado no resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia por lo cual tiene Nivel Inventivo.

10.3. Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

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

11. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 14 (Folios: 576 a 594).

Bogotá, D.C., 28 de marzo de 2008.

CONCEPTO TECNICO No. 919	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202005
--------------------------	---