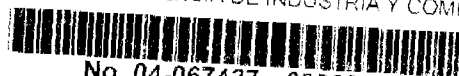


SUPLENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-067437-00006-0000

Fecha: 2008-05-08 16:43:51
Tr. 11 PATENTE DE INVENCIÓN
Act 444 RESPUESTA A OBJECIONES

BOGOTÁ - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO 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
jllico@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "N-PIRAZINIL-FENILSULFONAMIDAS Y SU USO EN EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR QUIMOSINA".-
Clase C07D 241/22.-Expediente número 04.067.437.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho, notificado por fijación en lista de 8 de Febrero de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **0162**, en relación con la claridad de las reivindicaciones, excepciones a la patentabilidad, novedad y nivel inventivo de la invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES**

En primer lugar me permito señalar que, acatando las objeciones presentadas por el señor Examinador en contra de la claridad del capítulo reivindicatorio, es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **11** reivindicaciones y que tiene como base el capítulo reivindicatorio originalmente presentado así:

(i) **Reivindicación 1:** Esta reivindicación ha sido modificada para incluir una nueva condición con respecto a la equivalencia y posición de R1, R2, R3, R4 y R5, que es adicional a las cuatro condiciones incluidas originalmente. Esta modificación constituye una limitación dirigida a especificar la posición del sustituyente halo sobre el anillo del grupo fenilo en un caso particular de dicha equivalencia y se lee como sigue:

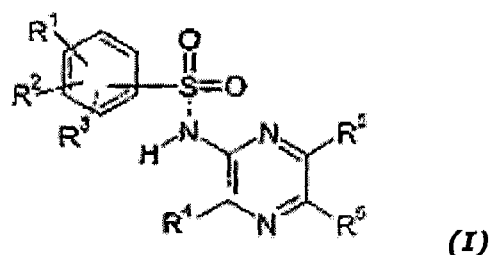
* cuando R5 es metilo y R4 es metoxi y uno de R1, R2, ó R3 es bromo o yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo yodo o bromo no esta en posición orto al grupo sulfonamida".

Adicionalmente, se han introducido una serie de correcciones que han sido realizadas en algunos términos de la reivindicación. Dichas correcciones obedecen a errores involuntarios presentados al momento de realizar la traducción del texto original al español y se señalan a continuación:

- En la definición de R⁴, los términos "oxialquenilo C₁₋₆ u oxialquinilo C₁₋₆" han sido remplazados por los términos "oxialquenilo C₃₋₆ u oxialquinilo C₃₋₆". Esta corrección encuentra sustento en la página 154, línea 22 de la solicitud internacional WO 03/059893.
- En la definición de R⁵ y R⁶, el término "alquinilo C₁₋₆" ha sido remplazado por "R¹¹alquilo C₁₋₆" y el número de sustituyentes "1-2" ha sido remplazado por "1-3". Esta corrección encuentra sustento en la página 155, línea 5 y 11 respectivamente de la solicitud internacional WO 03/059893.
- En las definiciones de R⁵ y R⁶, y en la definición de R¹¹ han sido adicionados los términos "X-(CH₂)_qNHS(O)₂R¹¹" y "NR¹⁴R¹⁵, X(CH₂)_qNR¹⁴R¹⁵, (CH₂)_nNR¹⁴R¹⁵", toda vez que fueron excluidos erróneamente de la traducción del texto originalmente presentado. Dicha modificación encuentra sustento en la página 155, líneas 17 y 28 respectivamente de la solicitud internacional WO 03/059893.
- En la definición de R¹⁴ y R¹⁵, el término "cicloalquilo C₁₋₆" ha sido remplazado por "cicloalquilo C₃₋₆". Dicha modificación encuentra sustento en la página 155, línea 36 de la solicitud internacional WO 03/059893.

De esta manera la nueva reivindicación 1, se lee como sigue:

"Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R^1 , R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, CF_3 , OCF_3 ,
O-alquilo C_{1-6} ó alquilo C_{1-6} ;

R^4 es halógeno, CO_2R^{12} ,

alcoxi C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano;

oxialquenilo C_{3-6} u oxialquinilo C_{3-6} en donde cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxí o $NR^{14}R^{15}$;

O-alquilo C_{1-6} X-alquilo C_{1-6} en donde los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

O-alquilo C_{1-6} R^{11} u O-alquilo C_{2-6} -X- R^{11} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxí, halógeno, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ ó COR^{13} ;

O-alquilo C_{1-6} R^{16} ;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, CO_2R^{12} , $CONR^{14}R^{15}$;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxí, $NR^{14}R^{15}$, ó 1-3 flúoros;

R^{11} alquilo C_{1-6} o $XCH(R^{11})$ alquilo C_{1-6} o $XCH(R^{16})$ alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxí y $NR^{14}R^{15}$;

$NR^{14}R^{15}$, $N(R^{11})R^{11}$, $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, alquilo $NHC(O)C_{1-6}$ opcionalmente sustituido por uno o varios grupos hidroxí, alquinilo C_{3-6} o alquenilo C_{3-6} opcionalmente ramificado y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxí, ciano, halógeno y =O,

R^{11} , $X-R^{11}$, $X-R^{12}$; X-alquilo C_{1-6} - R^{16} ; $X-R^{16}$; $X-(CH_2)_nCO_2R^{12}$; $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$;

$X-(CH_2)_nR^{11}$; $X-(CH_2)_nCN$; $X-(CH_2)_qOR^{12}$; $(CH_2)_nOR^{12}$; $(CH_2)_nX-R^{11}$;

$X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$; $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$; $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{12}$; $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{11}$; X-alquenilo C_{3-6} ; X-alquinilo C_{3-6} ;

n es 1, 2, 3 4 ó 5;

q es 2,3,4,5 ó 6;

X es NR^{13} , O, S, $S(O)$, $S(O)_2$;

R^{11} es un grupo arilo o un anillo heteroaromático de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre halógeno, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)OR^{12}$, hidroxí, =O, =S, CN, NO_2 , COR^{13} , $NR^{14}R^{15}$, $X(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nOH$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilo C_{1-6} -X-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo de 3-6 miembros o está

opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$;

R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o puede formar un anillo de 3-6 miembros saturado;

R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_qOH$,

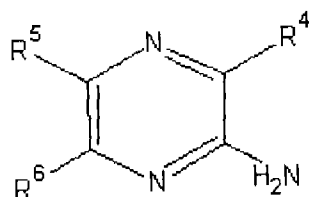
ó R^{14} y R^{15} junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-OH$ o hidroxilo; y

R^{16} es un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, ciano, halógeno y $=O$, con la condición de que:

- * cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , tioalquilo C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es meta para el grupo sulfonamida, entonces el grupo orto para los dos grupos sulfonamida y el grupo alquilo C_{1-6} o el grupo alcoxi C_{1-6} no es hidrógeno,
- * cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , tioalquilo C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es orto para el grupo sulfonamida, entonces el grupo orto para el alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y también meta para el grupo sulfonamida no es hidrógeno,
- * cuando dos de R^1 , R^2 , R^3 son hidrógeno y el otro es un grupo metilo para el grupo sulfonamida y R^4 es metoxi, entonces R^5 no es hidrógeno o bromo,
- * cuando R^5 es metilo y R^6 es metoxi y uno de R^1 , R^2 o R^3 es bromo o yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo bromo o yodo no es orto para el grupo sulfonamida, y
- * cuando R^5 es metilo y R^4 es metoxi y uno de R^1 , R^2 , ó R^3 es bromo o yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo yodo o bromo no está en posición orto al grupo sulfonamida";

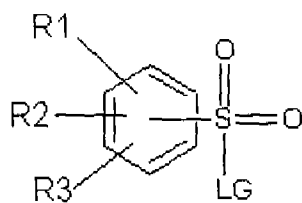
- (ii) **Reivindicación 2:** Esta reivindicación ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio con el fin de brindar una mayor claridad y concisión;
- (iii) **Nuevas reivindicaciones 2, 3 y 5:** Se han adicionado nuevas reivindicaciones 2, 3 y 5 al nuevo capítulo reivindicatorio, dirigidas a proteger casos particulares de las equivalencias de los sustituyentes de la fórmula I considerada en la reivindicación 1. Dichas reivindicaciones encuentran sustento en la página 7 líneas 2 a 8, 8 a 9 y 22 respectivamente, del capítulo descriptivo de la presente solicitud;
- (iv) **Reivindicación 6:** Como consecuencia de la nueva condición incluida en la reivindicación 1, se ha cancelado de esta reivindicación el compuesto "N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-iodobenzenosulfonamida" toda vez que este queda excluido del alcance de dicha reivindicación. Adicionalmente, esta reivindicación ha sido renumerada como nueva reivindicación 8;
- (v) **Reivindicación 7:** Esta reivindicación ha sido reenumerada como nueva reivindicación 9. Adicionalmente y con el fin de dar mayor concisión, se ha incluido en esta la expresión "de acuerdo con la reivindicación 1", la cual a su vez se refiere al compuesto de fórmula (I). Por último y atendiendo a las objeciones del examinador, los procesos de preparación **b)** y **c)** del compuesto de fórmula (I) han sido cancelados, con lo cual, la nueva reivindicación 9, se lee como sigue:

"Un procedimiento para la preparación del compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en donde R⁴, R⁵ y R⁶ corresponden a la definición dada en la fórmula (I) o son derivados protegidos de ellos, con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

en donde R^1 , R^2 y R^3 corresponden a la definición dada en la fórmula (I) o son derivados protegidos de ellos y LG es un grupo que sale;

y opcionalmente, luego del procedimiento

- remover cualesquiera grupos protectores,
- convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).
- formar una sal farmacéuticamente aceptable";y

(vi) **Reivindicación 10:** Esta reivindicación ha sido **eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio** con el fin de brindar una mayor claridad y concisión.

Por último, debido a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio anteriormente mencionadas, unidas a la eliminación de las reivindicaciones 11 a 15, como pasará a explicarse en el siguiente punto, la numeración del capítulo reivindicatorio originalmente presentado ha sido corregida para que las reivindicaciones originales 3 a 9 correspondan a las reivindicaciones 4 y 6 a 11 respectivamente en el nuevo capítulo reivindicatorio.

De esta forma, respetando los parámetros que para el efecto establece el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y siguiendo en gran medida los parámetros e indicaciones del señor Examinador, se entiende respondida y superada la objeción de falta de claridad del capítulo reivindicatorio.

4. **EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD.**

Con el fin de dar respuesta a la objeción presentada por el señor Examinador en contra de las reivindicaciones 11 a 15 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado debido a que en su opinión protegen un método de tratamiento no patentable, me permito manifestar que **debidamente autorizado por mi representado, se han eliminado dichas reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio ahora presentado**, con lo cual se entiende superada esta objeción.

5. **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

Las quimosinas desempeñan un papel importante en las respuestas inmunológicas y anti-inflamatorias en varias enfermedades y desórdenes, incluyendo el asma y las enfermedades alérgicas lo mismo que las patologías anti-inmunes tales como la artritis reumatoide y la arteriosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia en desarrollo de proteínas 8-14 kDa caracterizadas por un motivo de 4-cisteína conservado. Actualmente, la superfamilia de las quimosinas comprende tres

grupos que muestran motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C), Cys (C-C) y Cys-X₃-Cys (C-X₃-C).

Las quimosinas C-X-C incluyen varios quimio-atrayentes potentes y activadores de los neutrófilos tales como interleucina-8 (IL-8) y péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2).

Las quimosinas C-C incluyen varios quimio-atrayentes potentes de monocitos y linfocitos pero no de neutrófilos.

La quimosina C-X₃-C (conocida también como fractalquina) es un potente quimio-atrayente y activador de microglia en el sistema nervioso central (SNC) lo mismo que de monocitos, células T, células NK y células mástil.

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimosinas son mediadas por subfamilias de receptores acoplados con proteína G, entre los cuales están los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C. Estos receptores representan buenos blancos de enfoque para el desarrollo de la droga puesto que los agentes que modulan estos receptores pueden ser útiles en el tratamiento de desórdenes y enfermedades tales como los mencionados arriba.

De conformidad con lo anterior, la presente solicitud surge como una alternativa novedosa e inventiva en el esfuerzo por **proporcionar compuestos químicos que tengan actividad farmacéutica como moduladores de la actividad de receptores de quimosina (especialmente CCR4) y que puedan usarse en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de condiciones/enfermedades en humanos y animales que están exacerbadas o causadas por producción excesiva o no regulada de quimosinas.**

6. **NOVEDAD.**

Ahora bien, en su Concepto Técnico No. **0162**, el señor Examinador manifiesta que la presente solicitud carece de novedad con base en las enseñanzas del documento GB2295616 (D1).

Con el fin de dar respuesta a esta objeción, y para demostrar que la presente solicitud posee la novedad requerida frente al estado de la técnica citado (D1), me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos que muestran claramente que **la materia revelada en la presente invención no**

había sido enseñada previamente en forma idéntica a como ha sido ahora reclamada.

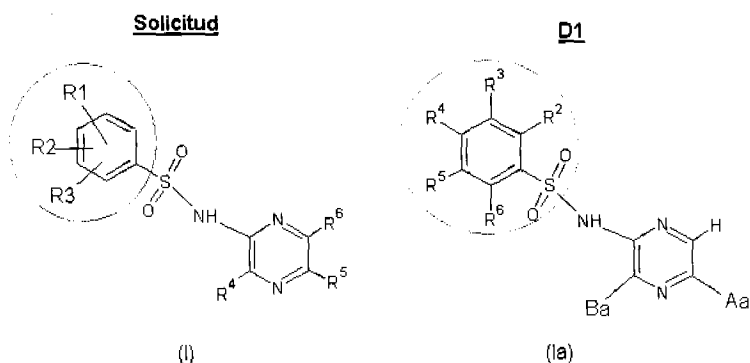
Manifiesta el señor Examinador:

(i) "la novedad de las mencionadas modalidades se ve afectada por el documento D1 que enseña compuestos derivados de diazina de fórmula Ia con actividad antagonista del receptor de endotelina, usados entre otros, para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como el asma.

Así las cosas, como dichas modalidades reivindicadas corresponden a las mencionadas en el documento **D1**, no son novedosas, pues ya se conocían en el estado de la técnica".

A este respecto me permito señalar que es importante considerar la diferencia existente en el número y el tipo de sustituyentes presentes en los compuestos de fórmula (Ia) revelados en D1, y los presentes en los compuestos de fórmula (I) enseñados en la presente solicitud.

Así por ejemplo, los compuestos de fórmula (Ia) enseñados en D1, tienen cinco posibles sustituyentes (R2, R3, R4, R5 y R6) sobre el grupo fenilo, muy por el contrario, los compuestos de fórmula (I) revelados en la presente solicitud tienen apenas tres sustituyentes (R1, R2, y R3), tal como se muestra a continuación. Observemos:



En adición a este hecho, los cinco sustituyentes sobre el fenilo de los compuestos enseñados en D1, pueden equivaler a un número de grupos considerablemente mayor a los que equivalen los sustituyentes sobre el fenilo de los compuestos de la presente solicitud.

Específicamente, debe tenerse en cuenta que los sustituyentes sobre el anillo del grupo fenilo R₁, R₂ y R₃ de la presente solicitud solo pueden equivaler a 7 grupos diferentes (hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, Oalquilo C₁₋₆ ó alquilo C₁₋₆), por el contrario de los 5 sustituyentes presentes sobre el grupo

fenilo revelados en D1, los cuales tienen un número mucho mayor de posibles equivalentes, y que a su vez dependen de otros sustituyentes. Este es el caso particular de R2 y R3 que dependen de Y, R1 y R7; ó R5 y R6 que dependen de W, Y, X, y Z, lo cual aumenta a 12 el número total de sustituyentes que influyen en la sustitución sobre el anillo fenilo de los compuesto de fórmula (Ia).

Sobre este mismo punto es importante resaltar que además de la amplia variedad de posibles sustituyentes que se pueden tener sobre el grupo fenilo en los compuestos de fórmula (Ia) del documento D1, estos son en general sustituyentes voluminosos en comparación con los revelados en la presente solicitud. Por ejemplo, nótese que R1 puede ser fenilo, naftilo, heterociclo de 5 a 14 átomos, entre otros; R5 y R6 pueden ser grupos tales como 1-pirrolidinil, 1- piperidin, 2 oxo-1-piperidinil, 2-oxo-1-pirrolidinil, y anillos que contienen sustituyentes W, X, Y, y Z.

Por otra parte, los compuestos de la presente solicitud no tienen grupos voluminosos sustituyendo el grupo fenilo, ya que el grupo de mayor tamaño que se encuentra como posible sustituyente sobre el grupo fenilo es un grupo Oalquilo C₁₋₆.

Ahora bien, en adición a todo lo anterior, el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud establece cinco (5) condiciones que deben cumplir los sustituyentes sobre los compuestos de fórmula (I), las cuales restringen de manera significativa las posibles combinaciones de sustituyentes que se pueden tener. **Dichas condiciones no son enseñadas, o tenidas en consideración en los compuestos de fórmula (Ia) enseñados en D1.**

En conexión con lo anterior, es importante tener en cuenta que si se revisa elemento por elemento los compuestos enseñados específicamente en los ejemplos mostrados en D1, **no se encuentra ninguno de los compuesto particulares revelados en la presente solicitud.**

Luego afirma el señor Examinador:

(ii) "La reivindicación 8 se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuestos de fórmula I, un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición ve afectada su novedad por **D1**, ya que en este documento se enseñan composiciones que comprenden compuestos como el del folio 279"

(iii) "La reivindicación 7 se refiere entre otros, a un procedimiento a) para la preparación del compuesto (I)... Dicho procedimiento ve afectada su novedad por el documento D1 que enseña un proceso para la manufactura de un compuesto de fórmula I".

(iv) "La reivindicación 9 se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 2, que consiste en mezclar un compuesto de fórmula I... Dicho procedimiento ve afectada su novedad por el documento D1 que enseña una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, Ia, o Ib".

Con respecto a estas objeciones y habiendo quedado demostrada la novedad de los compuestos de fórmula (I) revelados en la presente solicitud, frente a los compuestos de fórmula (Ia) enseñados en D1, debe entenderse que **las composiciones y procesos de preparación donde está presente el compuesto de fórmula I poseen novedad frente a las composiciones y procesos de preparación enseñados por D1 en los cuales están presentes los compuestos de fórmula (Ia).**

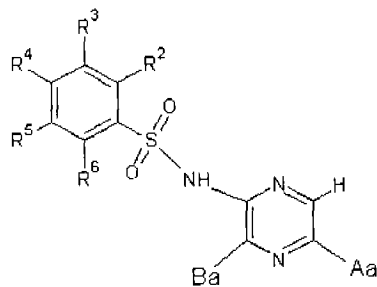
Finalmente, me permito manifestar de manera respetuosa que, con los argumentos técnicos anteriormente expuestos, queda en evidencia que la presente solicitud sí posee novedad frente a las enseñanzas del documento del estado de la técnica (D1) citado por el señor Examinador, toda vez que dicho documento no revela de manera idéntica los compuestos específicos que se enseñan en la presente solicitud, así como tampoco se refiere o tiene en cuenta las condiciones que se deben cumplir en las sustituciones a realizar en dichos compuestos tal como si lo hace la presente solicitud.

7. **NIVEL INVENTIVO**

Ahora bien, el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **0162**, manifiesta que la presente solicitud carece de nivel inventivo con base en las enseñanzas del documento GB2295616 (D1) con fundamento en lo siguiente:

"D1 que enseña compuestos derivados de diazina de fórmula Ia con actividad antagonista del receptor de endotelina, usados para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como el asma. El compuesto de fórmula I de la solicitud en estudio se diferencia del compuesto Ia de **D1**, en que

adicionalmente posee los sustituyentes reseñados inmediatamente bajo el presente subtítulo.



(Ia)

No obstante lo anterior, el experto en la materia podría llegar a los restantes compuestos reivindicados en la cláusula 1 a partir de las sustituciones de R¹ y R² del compuesto de fórmula Ia de D1; motivado por la obtención de compuestos derivados de N-pirazinil-fenilsulfonamida para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimosina, al efectuar diferentes sustituciones en los **R** como las que adicionalmente sugiere el solicitante, ya que algunas de estas se sugieren en el mencionado documento.

Adicionalmente, no se observa la ventaja comparativa pretendida por el solicitante frente a otros compuestos derivados de N-pirazinil-fenilsulfonamida para tratar enfermedades mediadas por quimosina, al adicionar este tipo de sustituciones en los diferentes **R**, ya que no se presenta estudio comparativo alguno y los resultados estudios de actividad realizados por el solicitante no son suficientes para determinar dicha actividad en todos los compuestos que desea proteger, lo cual no permite evidenciar el salto inventivo de los compuestos reivindicados por el solicitante".

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, a partir de los cuales se pueden apreciar las diferencias técnicas de los compuestos enseñados en la presente solicitud frente a los de la anterioridad D1, con las cuales se sustenta el nivel inventivo de la misma frente a **D1**.

En primer lugar, me permito resaltar que el documento **D1 se refiere a la preparación de antagonistas de los receptores de endotelina**. En contraste, **la presente solicitud proporciona compuestos novedosos que actúan como antagonistas de los receptores de quimosina CC, especialmente el receptor CCR4**.

Sobre este punto, es importante enfatizar en las diferencias que existentes entre las enseñanzas de la presente solicitud y D1, ya que el receptor CCR4 y los receptores de endotelinas tienen roles farmacológicos totalmente separados. Adicionalmente, no se conoce ninguna relación o asociación entre el receptor CCR4 y las endotelinas.

Así por ejemplo, los ligandos naturales del receptor CCR4 son quimosinas derivas de macrófagos y timo, y quimosinas de acción regulada. La interacción de estos ligandos con los receptores CCR4 juega un papel muy importante en la respuesta selectiva de los linfocitos-T en la inflamación de las vías respiratorias en el asma. Por su parte las endotelinas son una familia de péptidos vasoactivos que son producidos predominantemente en las células endoteliales, y los estudios realizados a los antagonistas de los receptores de endotelinas han estado enfocados principalmente al tratamiento de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca.

Con base en las afirmaciones anteriormente expuestas, me permito señalar que no hay ninguna razón para pensar que la persona versada en la materia que centre su atención en las enseñanza de D1, tendrá alguna motivación para realizar modificaciones estructurales a los compuestos revelados en dicho documento con el propósito de obtener compuestos derivados de N-pirazinil-fenilsulfonamida útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por quimosina como los revelados en la presente solicitud, toda vez que el receptor de quimosina CCR4 y los receptores de endotelina tiene funciones farmacológicas totalmente separadas, y los ligandos naturales del receptor CCR4 no tiene ninguna conexión estructural o farmacológica con las endotelinas.

De esta manera, para la persona versada en la materia no sería obvio que a partir de los compuestos revelados en D1 que sirven con antagonistas de los receptores de endotelinas, se pueda llegar a los compuestos revelados en la presente solicitud los cuales tiene una utilidad totalmente diferente como antagonistas de receptores CCR4 de quimosina cuyos ligandos no tiene ninguna relación estructural o farmacológica con los receptores de endotelinas.

De otra parte, como lo ha señalado el señor Examinador, el compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud se diferencia estructuralmente al compuesto enseñado en D1, debido a que este último posee una serie de sustituyentes que el compuestos de fórmula (I) no presenta. Frente a este punto es de gran importancia señalar que una persona versada en la materia no vería de manera obvia la realización de modificaciones estructurales a los compuestos enseñados en D1 con el fin de llegar a los compuestos revelados en la presente solicitud, y mucho menos

llegará a pensar que con dichas modificaciones los compuestos obtenidos tendrían actividad farmacológica como antagonistas de los receptores de quimosina CCR4.

Finalmente, me permito manifestar de manera respetuosa que, con los argumentos presentados anteriormente queda completamente demostrado que la presente solicitud sí posee nivel inventivo frente al documento citado D1, toda vez que **la persona versada en la materia que tratara de desarrollar antagonistas de los receptores CCR4, no tendría razón para tomar como guía el documento D1 que se refiere a antagonistas del receptor endotelina, ya que no existe conexión entre los papeles que desempeñan los receptores, no hay similitud entre los ligandos naturales de los mismos, y solo hay una pequeña secuencia de proteínas similar entre los receptores.**

8. **CONCLUSIÓN:**

Las modificaciones introducidas por el solicitante siguiendo los parámetros del señor Examinador permiten presentar un nuevo capítulo reivindicatorio mas conciso y claro, sin ampliar en ningún momento el objeto de la invención como fue inicialmente solicitado.

De igual manera, y siguiendo nuevamente las instrucciones del señor Examinador, se han eliminado todas las reivindicaciones que podían hacer alguna referencia a materia no patentable, en especial en lo que se refiere a métodos de tratamiento.

Finalmente, se han resaltado las diferencias trascendentales existentes entre la invención y la anterioridad citada, con lo que sin asomo de duda se ha comprobado la novedad de la invención. Así mismo, se ha demostrado con argumentos técnicos como esas diferencias distan mucho de ser obvias para una persona versada en la materia técnica, lo cual dota a esta invención de nivel inventivo.

Siendo la invención que se presenta clara, nueva e inventiva, atentamente solicito al señor Examinador proceder a conceder el privilegio de patente solicitado.

9. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-36,049, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (ii) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, **que reemplaza al actualmente presentado**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

78' 303

LLOREDA & CIA. S. A.

10. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

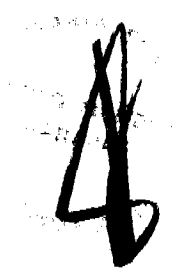
Alicia Lloreda Ricaurte

*C.C. # 39.690.713
+ P.T. 53.215*



ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



30-304

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CALLE 100 No. 100-100, BOGOTÁ, D.C.
TEL: 284-687407 FAX: 284-687408
CORREO ELECTRONICO: siic@siic.gov.co
PAGINA WEB: www.siic.gov.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 36,049
FECHA : MAYO 7 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756098	07/05/2008	1,109,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

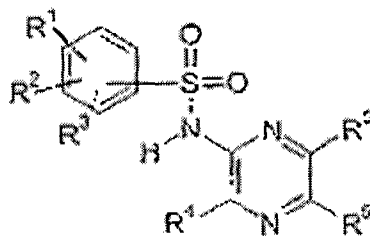
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, O-alquiloC₁₋₆ ó alquilo C₁₋₆;

R⁴ es halógeno, CO₂R¹²,

alcoxi C₁₋₆ en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano;

oxialquenilo C₃₋₆ u oxialquinilo C₃₋₆ en donde cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxí o NR¹⁴R¹⁵;

O-alquilo C₁₋₆ X-alquilo C₁₋₆ en donde los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

O-alquilo₁₋₆ R¹¹ u O-alquilo C₂₋₆-X-R¹¹ en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxí, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)R¹³ ó COR¹³;

O-alquiloC₁₋₆ R¹⁶;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, CO_2R^{12} , $CONR^{14}R^{15}$;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxilo, $NR^{14}R^{15}$, ó 1-3 flúoros;

R^{11} alquilo C_{1-6} o $XCH(R^{11})$ alquilo C_{1-6} o $XCH(R^{16})$ alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo y $NR^{14}R^{15}$;

$NR^{14}R^{15}$, $N(R^{11})R^{11}$, $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, alquilo $NHC(O)C_{1-6}$ opcionalmente sustituido por uno o varios grupos hidroxilo,

alquínilo C_{3-6} o alquénilo C_{3-6} opcionalmente ramificado y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, ciano, halógeno y $=O$,

R^{11} , $X-R^{11}$, $X-R^{12}$; X -alquilo $C_{1-6}-R^{16}$; $X-R^{16}$; $X-(CH_2)_nCO_2R^{12}$; $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$;

$X-(CH_2)_nR^{11}$; $X-(CH_2)_nCN$; $X-(CH_2)_qOR^{12}$; $(CH_2)_nOR^{12}$; $(CH_2)_nX-R^{11}$; $X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$; $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$; $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{12}$; $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{11}$; X -alquénilo C_{3-6} ; X -alquínilo C_{3-6} ;

n es 1, 2, 3 4 ó 5;

q es 2,3,4,5 ó 6;

X es NR^{13} , O , S , $S(O)$, $S(O)_2$;

R^{11} es un grupo arilo o un anillo heteroaromático de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre halógeno, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)OR^{12}$, hidroxilo, $=O$, $=S$, CN , NO_2 , COR^{13} , $NR^{14}R^{15}$, $X(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nOH$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilo $C_{1-6}-X$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo de 3-6 miembros o está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$;

R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o puede formar un anillo de 3-6 miembros saturado;

R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $(CH_2)_qOH$,

ó R^{14} y R^{15} junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-OH$ o hidroxil; y

R^{16} es un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre hidroxil, ciano, halógeno y $=O$,

con la condición de que:

- * cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , tioalquilo C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es meta para el grupo sulfonamida, entonces el grupo orto para los dos grupos sulfonamida y el grupo alquilo C_{1-6} o el grupo alcoxi C_{1-6} no es hidrógeno,
- * cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , tioalquilo C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es orto para el grupo sulfonamida, entonces el grupo orto para el alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y también meta para el grupo sulfonamida no es hidrógeno,
- * cuando dos de R^1 , R^2 , R^3 son hidrógeno y el otro es un grupo metilo para el grupo sulfonamida y R^4 es metoxi, entonces R^5 no es hidrógeno o bromo,
- * cuando R^5 es metilo y R^6 es metoxi y uno de R^1 , R^2 o R^3 es bromo o yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo bromo o yodo no es orto para el grupo sulfonamida, y
- * cuando R^5 es metilo y R^4 es metoxi y uno de R^1 , R^2 , ó R^3 es bromo o

yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo yodo o bromo no esta en posición orto al grupo sulfonamida.

2. Un compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 y R^2 son cloro en la posición 2 y en la posición 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno, o R^1 y R^3 son cloro en la posición 2 y en la posición 4 del anillo fenilo y R^2 es hidrógeno, o R^1 es cloro en la posición 2 y R^2 es metilo en la posición 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 y R^2 son cloro en la posición 2 y en la posición 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno.

4. Un compuesto acorde con las reivindicaciones 1 a 3 en el que R^4 es alcoxi C_{1-6} tal como metoxi, 2-furanilmetoxi, bromo, cloro, 2-metoxietoxi, (5-metil-3-isoxalolil)metoxi, piridilmetoxi, 3-piridazinilmetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, (2-metil-4-oxazolil)metoxi y 4-metoxifenilmetoxi.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual R^4 es metoxi.

6. Un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R^5 es hidrógeno, halógeno tal como bromo o cloro, fenilo, alquilo C_{1-6} tal como metilo, CH_2OH , ciano y 2-aminoetanotiol.

7. Un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , CH_2OH y halógeno.

8. Un compuesto acorde con la reivindicación 1 que es:

2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-bencenosulfonamida
 N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3,4-trifluorobencenosulfonamida
 3-cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-bencenosulfonamida
 N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,5-diclorobencenosulfonamida
 N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-3,5-diclorobencenosulfonamida

301/301

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida
N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida
N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-3,4-diclorobencenosulfonamida
N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-4-clorobencenosulfonamida
N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-3-clorobencenosulfonamida
N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-fluorobencenosulfonamida
N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida
2-[[[(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)amino]sulfonil]-benzonitrilo
N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2-yodobencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[3-(2-furanilmetoxi)-5-metil-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(5-metil-3-isoxazolilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(6-metil-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(3-metil-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(3-piridazinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
N-[5-bromo-3-(2-pirazinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
N-[5-bromo-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
N-[5-bromo-3-(3-piridazinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
N-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
N-[5-bromo-3-(5-pirimidinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
N-[5-cloro-3-(5-pirimidinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
2-Cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-bencenosulfonamida
4-Cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-bencenosulfonamida
N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida

N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-3,4-diclorobencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida
 2-Cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 4-Cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,4-Dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3,4-Dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2-trifluorometoxibencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida
 2-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 4-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(3,5-dimetoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(1-pirrolinil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2-Cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 4-Cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,4-Dicloro-N-(5-6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3,4-Dicloro-N-(5-6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-5-6-dimetil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(6-cloro-3,5-dimetoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-(2-hidroxietilamino)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-dimetilamino-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-hidroxi-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-metoxi-5-([2,2']bipirazinil)]bencenosulfonamida
 ácido 4-[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinil]benzoico
 2,3-Dicloro-N-[3,5-dicloro-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-([2-metoxietil]amino)-2-pirazinil] benceno-

511
sulfonamida

N-{2-[3-cloro-5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilamino]etil} acetamida

2,3-Dicloro-N-[5-(4-hidroximetil-1-piperinidil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-ciano-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-(6-cloro-3-metoxi-5-metilamino-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-5-metilsulfanil-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

metiléster de ácido[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfonil] acético

ácido[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfanil] acético

2,3-Dicloro-N-[5-(2-clorobenzilsulfanil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-(3-hidroxi-1-acetidinil)-3-metoxi-2-pirazinil]-bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(1-oxi-3-pirazinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(1-oxi-4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-metilsulfaniletoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-(3-Butoxi-5-cloro-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-metil-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(6-metil-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(1-oxi-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

3-Cloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-metilbencenosulfonamida

3-Cloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-fluorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(4-metoxifenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-(5-Bromo-6-cloro-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-bencenosulfonamida

N-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(6-metoxi-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-[3-(3-Bromofenilmetoxi)-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 metiléster de ácido 3-[6-Cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-2-
 piraziniloximetil] benzoico
 ácido 3-[6-Cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-2-
 piraziniloximetil]benzoico
 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(3-hidroximetilfenilmetoxi)-2-
 pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(3-metilaminometilfenilmetoxi)-2-pirazinil]benceno-
 sulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-{3-([2-hidroxietilamino]metil)fenilmetoxi}-2-pirazinil]
 bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-
 pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-{4-([2-hidroxietilamino]metil)fenilmetoxi}-2-
 pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-hidroximetilfenilmetoxi)-2-
 pirazinil]bencenosulfonamida
 metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxipiracina-2-
 carboxílico
 2,3-Dicloro-N-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 N-[5-(2-aminoetoxi)-3-metoxi-2-pirazinil]2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-{5-[(2-aminoetil)tio]-6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil}2,3-
 diclorobencenosulfonamida
 metiléster de ácido 3-[(5-{[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}-6-metoxi-2-
 piracinil)tio] propanóico
 2,3-Dicloro-N-[5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-3-
 metilpiracina-2- carboxílico
 2,3-Dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-6-metil-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 3-Cloro-N-[5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil]-2-fluorobencenosulfonamida
 3-Cloro-2-fluoro-N-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 metiléster de ácido 3-{[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]amino}piracina-2-carboxílico
 N-(5-Bromo-6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida
 metiléster de ácido 3-Cloro-5-{[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}-6-metoxipiracina-

- 2- carboxílico,
- 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]bencenosulfonamida
- 2,3-Dicloro-N-{3-[(6-metoxi-3-piridinil)metoxi]-2-pirazinil}bencenosulfonamida
- 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-(metoximetil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
- 2-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida
- 2-Cloro-3-fluoro-N-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
- 2-Cloro-3-metoxi-N-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
- N-[5-Bromo-3-[(2S)-2.pirrolidinilmetoxi]-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
- metiléster de ácido 5-(2,3-Diclorofenilsulfonilamino)-6-(3-piridinilmetoxi)pirazina-
- 2- carboxílico
- 5-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]amino}-6-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinacarboxamida
- 2,3-Dicloro-N-[5-(4-piridinil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
- 2,3-Dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
- 2,3-Dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi]-2-pirazinil]bencenosulfonamida
- N-(5-Aliloxi-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida
- 2,3-Dicloro-N-[5-(3-hidroxi-1-propinil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
- N-{3-[(5-Bromo-3-piridinil)metoxi]-5-cloro-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida
- 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-[(6-(hidroximetil)-2-piridinil)metoxi]-2-pirazinil] bencenosulfonamida
- 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-[(2-metil-4-oxasolil)metoxi]-2-pirazinil]bencenosulfonamida
- 2,3-Dicloro-N-[3-[(2-metil-4-oxasolil)metoxi]-2-pirazinil]bencenosulfonamida
- N-[5-Bromo-3-(fenilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
- N-[5-Bromo-3-(2-ciclopropiletoxi)pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
- N-[5-Bromo-3-(3-tienilmetoxi)pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
- N-{5-Bromo-3-[(2-metil-3-furanil)metoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida
- N-{5-Bromo-3-[(3-furanil)metoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida
- N-{5-Bromo-3-[(4-fluorofenil)metoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida
- N-{5-Bromo-3-[(3-fluorofenil)metoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida
- N-{5-Bromo-3-[3-(2-piridinil)propoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida
- N-[5-Bromo-3-(pentiloxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
- N-[5-Bromo-3-(propiloxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-Bromo-3-(2-etoxietoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-Bromo-3-(2-fluoroetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-Bromo-3-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxi]-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-Bromo-3-[3-(3-piridinil)propoxi]-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-Bromo-3-[2-(metilamino)etoxi]-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-Bromo-3-[3-(4-hidroxifenil)propoxi]-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-Bromo-3-(2-fenoxietoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-Bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-Bromo-3-(3-fenoxipropoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(5-etoxi-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-([1,2,4]-1-triazolil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2-[5-(2,3-Diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfanil]-N-metilacetamida.
 2-[5-(2,3-Diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfanil]acetamida.
 2,3-Dicloro-N-[5-(4-fluorobencilsulfanil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-cinaometilsulfanil-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-([1,2,4]-3-oxadiazolilmetilsulfanil)-2-pirazinil]benceno-sulfonamida
 N-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-metoxi-2-pirazinil]2,3-diclorobencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(5-metil-3-isoxasolilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-3-metoxi-2-pirazinil]benceno-sulfonamida
 N-[5-Bromo-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobenceno-sulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-(2-hidroxietilsulfanil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-[2-(etilureido)etilsulfanil]-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-3-metoxi-2-pirazinil]benceno-sulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]benceno-sulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]benceno-sulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]benceno-sulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3--metoxipirazinil]-2,-cianobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3--metoxipirazinil]-2,3-dicloro-4-fluorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(4-morfolinimetil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-[3-Aliloxi-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-propiniloxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-(2-propiniloxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-(5-ciano-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

clorhidrato de 2,3-Dicloro-N-{3-metoxi-5-[(2S)-pirrolini-2-ilmetoxi]-2-pirazinil]benceno-sulfonamida

clorhidrato de 2,3-Dicloro-N-{3-metoxi-5-[(2R)-2-pirrolidinilmetoxi]-2-pirazinil]benceno-sulfonamida

clorhidrato de 2,3-Dicloro-N-{3-metoxi-5-[2-piridinilmetoxi]-2-pirazinil]benceno-sulfonamida

2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-6-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-[3-(5-Aminometil-2-furanilmetoxi)-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobenceno-sulfonamida

N-[3-(5-Aminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(2-propinin-1-iloxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

metiléster de ácido {[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinil]oxi} acético

N-[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinil]-2-hidroxiacetamida

metiléster de ácido 6-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-5-metoxi-2-pirazinocarboxílico

2,3-Dicloro-N-[6-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

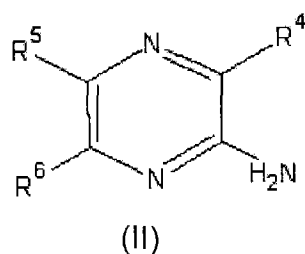
2,3-Dicloro-N-(5-metanosulfonil-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2-[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-piraziniloxi]-N,N-dietil-acetamida

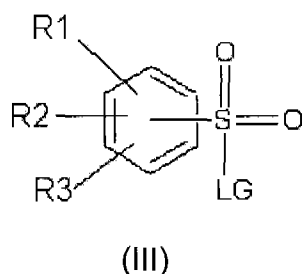
2,3-Dicloro-N-{5-[2-(dimetilamino)etilsulfanil]-3-metoxi-2-pirazinil}benceno-sulfonamida

2,3-Dicloro-N-(5-difluorometil-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-4-fluoro-N-(-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-{5-cloro-3-[1(ciclopropil)etoxi]-2-pirazinil}bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(5-formil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(-5-cloro-3-(-5-ciclopropilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 N-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de ellos.

9. Un procedimiento para la preparación del compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



en donde R⁴, R⁵ y R⁶ corresponden a la definición dada en la fórmula (I) o son derivados protegidos de ellos, con un compuesto de la fórmula (III):



en donde R¹, R² y R³ corresponden a la definición dada en la fórmula (I) o son derivados protegidos de ellos y LG es un grupo que sale;

y opcionalmente, luego del procedimiento

- remover cualesquiera grupos protectores,
- convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que consiste en un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en asociación con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 10, que consiste en mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO

Radicación	04-67437
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	-1- 0048
Folios	9

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional: PCT/SE03/00041
Fecha de Presentación Internal.: 14/01/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

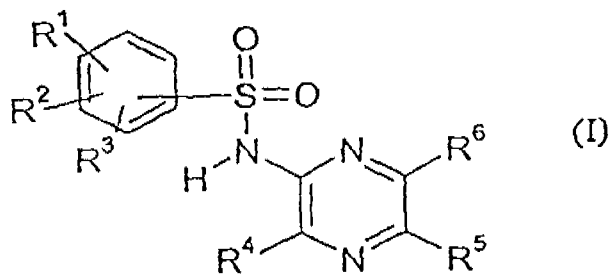
- 1.1. Descripción: Folios: 32 a 234 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Reivindicaciones 1 - 15 como se radicaron inicialmente. Folios 235 a 254. Reivindicaciones 1 a 11 del nuevo Capítulo Reivindicatorio. Folios 305 - 317.
- 1.3. Prioridad: SE 0200119-6 del 16/01/2002 y SE 0201857-0 del 17/06/2002.
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 290 a 317.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **N-PIRAZINIL-FENILSULFONAMIDAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR QUIMOSINA.**

El **objeto de la presente solicitud** de patente de invención es proporcionar compuestos N-pirazinil-fenil-sulfonamidas de fórmula I, procedimientos e intermediarios usados para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Reivindicación 1: Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.



Reivindicaciones 2 - 8: Modalidades especiales del compuesto de fórmula I.

Reivindicación 9: Procedimiento para la preparación del compuesto I.

Reivindicación 10: Composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 11: Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que consiste en mezclar un compuesto de fórmula I, con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

El **problema planteado** en esta solicitud es la necesidad de compuestos de sulfonamida y composiciones, útiles para tratar enfermedades mediadas por quimosinas como el asma y enfermedades alérgicas, entre otras.

Para **resolver este problema** técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos N-pirazinil-fenil-sulfonamidas de fórmula I para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por quimosina.

- *Clasificación Internacional de Patentes (IPC.):* C07D241/22; A61K31/4965; A61P11/06; A61P29/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Los resultados de los estudios realizados a los compuestos de la invención en el folio 234, no son suficientes para determinar la actividad de los mismos como antagonistas de los receptores CCR4 de quimosina en la amplia gama de compuestos que se desean proteger.

De conformidad con la consideración anteriormente expuesta, se solicita al interesado cumplir con el requisito de suficiencia en el capítulo descriptivo.

4. 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: 16/01/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

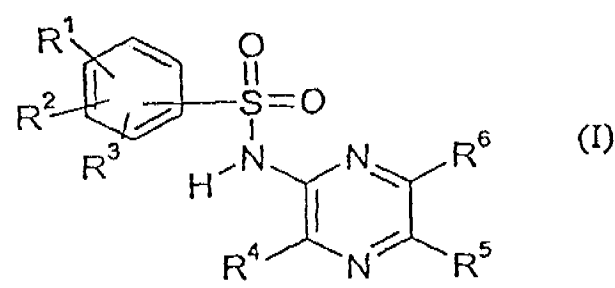
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	GB2295616	N-Diazine-benzenesulphonamide derivatives as endothelin receptor antagonists	05/06/1996

Documento D1 folios 273 a 282.

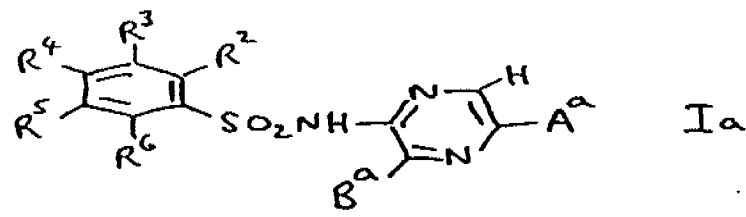
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (Artículo 16 D486)

- La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

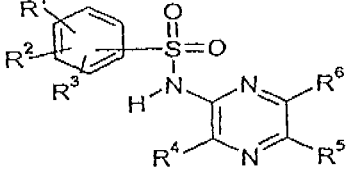
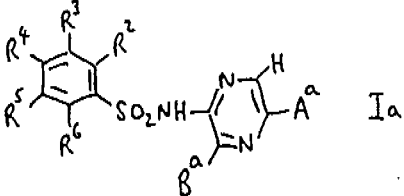


La novedad de las mencionadas modalidades se ve afectada por el documento **D1** que enseña compuestos derivados de diazina de formula la con actividad antagonista del receptor de endotelina, usados para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como el asma (Folios 273 a 284).



A continuación se muestra una tabla comparativa entre los compuestos de la invención y la anterioridad **D1**.

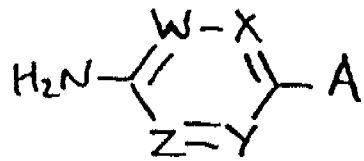
TABLA 1
Compuestos de fórmula I de la presente solicitud vs. Anterioridad D1

SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D1)		Comparación
(I)		la		
R1 R2 R3	H, halógeno, ciano, CF3, O-alquilo C1-C6 o alquilo C1-C6.	R2 R3 R4 R5 R6	Uno de R2 y R3 es -Y-R1 (siendo R1 = C1-C10 alquilo e Y es un enlace o un grupo -O-, entre otros) y el otro es H. H, F H, alquilo C1-C6, halógeno, CF3, ciano	Equivalente
R4	halógeno, alcoxi C1-C6 alquilo	Ba	halógeno, alcoxi C1-C4	Equivalente
R5 R6	H, halógeno, alquilo C1-C6, C3 - C6 alquinilo, X-R12 (siendo X= S y R12= alquilo C1-C6).	Aa	H, halógeno, metiltio, etiltio, alquil C1-C4, etinilo	Equivalente

Teniendo en cuenta lo anterior, algunas modalidades reivindicadas en la clausula 1 son equivalentes a las mencionadas en el documento **D1**, no son novedosas, pues ya se conocían en el estado de la técnica.

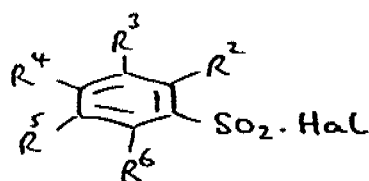
- **La Reivindicación 9** se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con otro de fórmula III.

Dicho procedimiento para preparar las modalidades de los compuestos no novedosos, ve afectada su novedad por el documento **D1** que enseña un proceso para la manufactura de un compuesto de fórmula I (folio 281), el cual consiste en:
a) hacer reaccionar una amina de fórmula III, o una sal de metal alcalino,

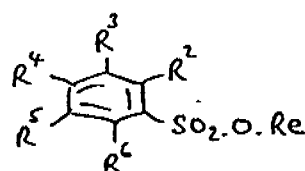


Donde **A** es H, halógeno, alquilo C1-C4, etinilo, metiltio, etiltio; **W** es N, CRz (siendo Rz = H, halógeno, alcoxi C1-C6 alquilo); **X** es CH, N; **Y** es N; **Z** es CH, CRy (siendo Ry = H)

con un sulfonil haluro de fórmula IV o con un sulfonato de fórmula IVa:



IV



IVa

donde Hal es un grupo halógeno y Re es un grupo fenil deficiente de electrones.

- **La reivindicación 10** se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición ve afectada su novedad por **D1**, ya que en este documento se enseñan composiciones que comprenden compuestos como el del folio 279, el cual presenta modalidades equivalentes a las de los compuestos de la cláusula 1, afectados anteriormente por novedad.

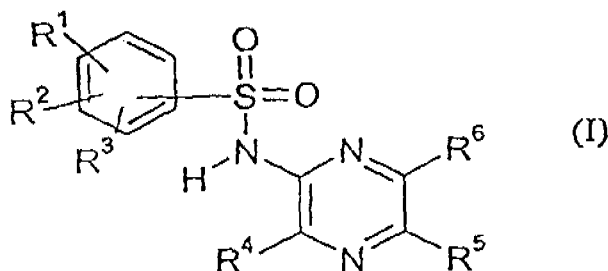
- **La Reivindicación 11** se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 10, que consiste en mezclar un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Dicho procedimiento ve afectada su novedad por el documento **D1** que enseña una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, Ia, o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (folio 281), los cuales deben ser puestos en contacto o mezclados para obtener una formulación farmacéutica.

En vista de que algunos de los compuestos de la presente reivindicación no se ven afectados por novedad, a continuación se procederá a evaluar su nivel inventivo.

5.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.



(I)

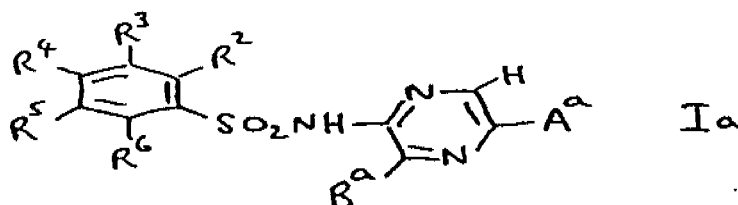
Donde:

- **R¹, R² y R³** representan independientemente OCF₃;
- **R⁴** es COOR¹², oxialquenilo u oxialquinilo C3-C6, opcionalmente sustituidos, O-alquilo C1-C6 R¹¹ u O-alquilo C2-C6 R¹¹, O-alquilo C1-C6-X-alquilo C1-C6, O-alquilo C1-C6 R¹⁶;

- R^5 y R^6 son independientemente ciano, $COOR^{12}$, $CONR^{14}R^{15}$, R^{11} alquilo C1-C6, $XCH(R^{11})$, alquilo C1-C6, $XCH(R^{16})$ alquilo C1-C6, $NR^{14}R^{15}$, $N(R^{11})R^{11}$, $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, alquilo $NHC(O)C1-C6$, alqueno C3-C6, R^{11} , $X-R^{11}$, X -alquilo C1-C6- R^{16} , $X-R^{16}$, $X-(CH_2)NCOOR^{12}$, $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$, $X-(CH_2)_nR^{11}$, $X-(CH_2)_nCN$, $X-(CH_2)_qOR^{12}$, $X-(CH_2)_nOR^{12}$, $X-(CH_2)_nXR^{11}$, $X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$, $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$, $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{12}$, $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{11}$, X -alqueno C3-C6, X -alquino C3-C6 (siendo $n=1-5$, $q=2-6$, $X=NR^{13}$, O , SO , SO_2 , R^{11} = arilo o heteroarilo, R^{12} y $R^{13}=H$, R^{14} y $R^{15}=H$, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 o $(CH_2)_qOH$, R^{14} y R^{15} = un anillo saturado junto con el H al cual están unidos, R^{16} = anillo heterociclo).

El nivel inventivo de las restantes modalidades de dicho **compuesto** se ve afectado por el siguiente documento más cercano encontrado en el Estado de la Técnica:

D1 que enseña compuestos derivados de diazina de formula la con actividad antagonista del receptor de endotelina, usados para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias como el asma (Folios 273 a 284).



El compuesto reivindicada en la clausula 1, se diferencia de **D1** por la mención expresa de las mencionadas sustituciones restantes. Sin embargo, algunas de estas se encuentran sugeridas en **D1**, como por ejemplo, OCF3 de R^1 , R^2 y R^3 , del compuesto de la Reivindicacion1, sugerido por el grupo trifluoroacetil de R^5 y R^6 de los compuestos de la anterioridad, por citar solo un ejemplo.

El efecto técnico conseguido por esta diferencia no se puede evidenciar ya que los resultados de los estudios de actividad realizados por el solicitante (folio 234) no son suficientes para su determinación, en la amplia gama de compuestos que se desean proteger; y tampoco se presenta estudio comparativo alguno que evidencie su superioridad frente a otros compuestos para tratar enfermedades mediadas por quimosina, presentes en el estado de la técnica. Lo anterior no permite evidenciar el salto inventivo de los compuestos reivindicados por el solicitante.

El problema técnico objetivo de la solicitud, es la necesidad de compuestos de sulfonamida y composiciones útiles para tratar enfermedades mediadas por quimosinas como el asma y enfermedades alérgicas, entre otras.

Teniendo en cuenta que en **D1** se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proveer compuestos de sulfonamida y composiciones útiles para tratar enfermedades mediadas por quimosinas como el asma y enfermedades alérgicas, entre otras; el experto en la materia podría obtener las modalidades restantes de los compuestos reivindicación 1 a partir de los compuestos de fórmula I, la y Ib de **D1**.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de compuestos de sulfonamida tratar enfermedades

321

mediadas por quimosinas como el asma de fórmula general I, de las reivindicaciones 1 – 8, convirtiéndose así estos compuestos en una alternativa a los ya conocidos en el estado de la técnica.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	GB2295616	1 - 11	Novedad y Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Refiriéndose al auto dictado por este Despacho notificado por fijación en lista de 08 de febrero de 2008, el solicitante objeta la ausencia de novedad y nivel inventivo con la que se concluye el concepto técnico N°0162 del 18 de enero del presente año, exponiendo que en el documento **D1** no existía ningún indicio claro que le permitiera a la persona versada en la materia llegar a los compuestos de la presente invención, los cuales:

- a. Poseen apenas tres sustituyentes sobre el fenilo: R^1 , R^2 y R^3 , que equivalen a 7 grupos diferentes como hidrogeno, halógeno, ciano, CF_3 , OCF_3 , O-alquilo C1-C6 o alquilo C1-C6.
- b. No poseen grupos voluminosos sustituyendo el grupo fenilo, ya que el grupo de mayor tamaño que se encuentra como posible sustituyente sobre el grupo fenilo es un grupo O-alquilo C1-C6.
- c. Presentan cinco (5) condiciones que deben cumplir los sustituyentes sobre los compuestos de fórmula I, las cuales restringen de manera significativa las posibles combinaciones de sustituyentes que se pueden tener.
- d. Tienen utilidad como antagonistas de los receptores de quimosina y no de endotelina, por lo tanto no tienen ninguna relación estructural o farmacológica con los compuestos de la anterioridad **D1**.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos por el solicitante y el análisis de patentabilidad realizado en el presente concepto técnico, se concluye que:

- a. Tal y como enseña **D1** (ver análisis de novedad, folios 320-321), el compuesto de fórmula Ia, aun cuando tiene sobre el grupo fenil 5 sustituyentes: R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , dos de los mismos pueden ser H, quedando así con solo tres sustituyentes con los mismos significados que los equivalentes R^1 , R^2 y R^3 de los compuestos reivindicados. No obstante lo anterior, el hecho que tres de los sustituyentes de los compuestos reivindicados coincidan con los mismos tres equivalentes sustituyentes de cinco posibles de **D1**, puede dar a entender que se está tomando una selección de compuestos conocidos para reivindicar otros

que están contenidos en estos. Por lo tanto, esta sección comparada es igual en ambos compuestos.

- b. Tal y como enseña **D1** (ver análisis de novedad, folios 320 y 321), R^2 y R^3 es un grupo $-Y-R^1$ y el otro de R^2 y R^3 es H; R^1 es seleccionado de C1-C10 alquilo e Y es seleccionado de un enlace u - O -, entre otros; R^4 es seleccionado de H, F; R^5 y R^6 son independientemente seleccionados de H, alquilo C1-C6, halógeno, CF₃, ciano; quedando claro que los compuestos de la anterioridad **D1** además de contener sustituyentes voluminosos – como lo menciona el solicitante – también pueden tener este tipo de sustituciones que son iguales a los de los compuestos de la presente solicitud y por lo tanto no son voluminosas. Lo anterior evidencia una vez mas, que se está tomando una selección de un compuesto conocido para reivindicar otro que esta contenido en el.
- c. Tal y como enseña **D1** (ver análisis de nivel inventivo, folio 137), las cinco condiciones especificadas por el solicitante están contenidas en el compuesto de fórmula Ia. Por lo tanto, una vez más se evidencia que las mencionadas condiciones hacen parte de una selección del compuesto Ia, conocido en el estado de la técnica.

Por otra parte, no se evidencia el efecto inesperado de los compuestos de la invención por el hecho de presentar algunas diferencias en los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 (ver análisis de nivel inventivo), ya que no existe estudio comparativo que demuestre la superioridad de los compuestos de la invención frente a los existentes en el estado de la técnica para la misma utilidad.

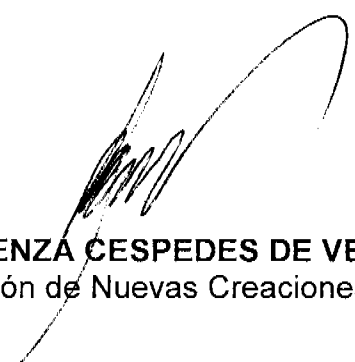
- d. Aun cuando los compuestos de la anterioridad actúen como antagonistas de los receptores de endotelina y no sobre los receptores de quimosina como argumenta el solicitante acerca de los compuestos de la invención – aunque no se demuestra estudio representativo de actividad (*ver análisis de nivel inventivo*) - ; si existe una relación entre estos, no solo por su similitud estructural – como ya se analizó en el apartado de novedad -, sino por su utilidad en el tratamiento de enfermedades como el asma y enfermedades alérgicas, las cuales no solo son mediadas por quimosinas, sino también por endotelinas como lo enseña **D1** (folios 274-275). Por lo tanto, a diferencia de lo que argumenta el solicitante en el folio 301, la utilidad de los compuestos de la anterioridad **D1** y los de la invención es la misma.
Por otro lado, aun cuando existan diferencias entre las restantes modalidades del compuesto de la reivindicación 1 de la presente solicitud y el compuesto de la anterioridad **D1**; estas no parecen ser significativas, pues la utilidad de ambos compuestos para el tratamiento del asma permanece a pesar de las mismas y además no se presenta estudio comparativo alguno que evidencie su superioridad frente a otros compuestos similares para tratar enfermedades mediadas por quimosina, presentes en el estado de la técnica. Lo anterior no permite evidenciar el salto inventivo de los compuestos reivindicados por el solicitante.
- e. Como algunas modalidades de los compuestos de la invención no poseen novedad y las restantes nivel inventivo, ocurre lo mismo con las composiciones que los contienen y con los procesos para su preparación reivindicados.

Lo anterior evidencia con claridad la alta similitud entre los compuestos de la anterioridad **D1** y los compuestos reivindicados en la presente invención, convirtiéndose estos últimos en una alternativa para el tratamiento de enfermedades como el asma y enfermedades alérgicas.

Por lo tanto, los argumentos del solicitante no desvirtúan la ausencia de novedad y nivel inventivo en los compuestos de la invención.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TECNICO No. 1488	EXAMINADOR TECNICO Código No.202071
----------------------------------	---

10003