

BOGOT A - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
C A B L E S : L L O R E D A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-067437.-00009-0000

Fecha: 2008-11-05 15:53:47 Dep: 2020 NULCRACION:
Tra: 11 PATENTIIYII Lve: 379 PASLNACIONALII
Act: 444 RISPULSTARLQUL Folios 31

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION 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 27 de Junio de 2008, y a mi memorial de solicitud de plazo de fecha Septiembre 18, 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1488**, en relación con la claridad de la descripción y los requisitos de Novedad y Nivel Inventivo me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

Antes de entrar a analizar las objeciones presentadas en contra de la presente solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que esta plenamente sustentado en la descripción y en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

En dicho capítulo se ha cancelado la reivindicación 3 actualmente presentada y se ha adicionado una nueva reivindicación 6. En consecuencia, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por 11 reivindicaciones y tiene la estructura que se expone a continuación:

Nueva reivindicación 1: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, y ha sido modificada con el fin de:

- Incluir los grupos " CF_3 " y " OCF_3 " dentro de las definiciones de los sustituyentes " R^1 ", " R^2 " y " R^3 " en la primera y segunda condición de dicha reivindicación.
- Incluir la expresión "y" al final de cada una de las condiciones establecidas en esta reivindicación.

Nueva reivindicación 2: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada y no ha sido modificada.

Nuevas reivindicaciones 3 y 4: Estas reivindicaciones corresponden a las reivindicaciones 4 y 5 originalmente presentadas, en las cuales se ha modificado su dependencia de conformidad con la nueva numeración.

Nueva reivindicación 5: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 6 originalmente presentada, y ha sido modificada con el fin de excluir las expresiones "*tal como bromo o cloro*" y "*tal como metilo*" de la definición del sustituyente " R^5 ".

Nueva reivindicación 6: La nueva reivindicación 6 ha sido adicionada al capítulo reivindicatorio con el fin de proteger un compuesto de fórmula (I), en el cual " R^5 " es uno de los grupos excluidos de la nueva reivindicación 5, esto es, bromo, cloro ó metilo.

Nueva reivindicación 7: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 7 originalmente presentada.

Nueva reivindicación 8: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 8 originalmente presentada en la cual se ha eliminado el compuesto "*N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2-trifluorometoxibencenosulfonamida*" dado que no se encuentra dentro del alcance de la nueva reivindicación 1.

Nuevas reivindicaciones 9 a 11: Estas reivindicaciones corresponden a las reivindicaciones 9 a 11 actualmente presentadas y no han sido modificadas.

Finalmente, me permito señalar que **ninguna de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio constituye una ampliación de la materia originalmente reclamada, toda vez que estas corresponden a la limitación de las condiciones establecidas en la reivindicación 1, a la eliminación de la**

reivindicación 3 y a la eliminación de un compuesto específico que no se encuentra dentro del alcance de la nueva reivindicación 1.

4. **CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN**

El señor Examinador ha manifestado que el capítulo descriptivo de la presente solicitud carece de claridad asegurando que:

"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."

En respuesta a la anterior afirmación, me permito señalar de manera respetuosa que la descripción de la presente solicitud demuestra claramente la actividad que tienen los compuestos de la presente invención como antagonistas del receptor CCR4, particularmente en la página 202 se menciona que todos los compuestos de los ejemplos tienen un valor de pIC₅₀ superior a 5.0, y de igual forma en la página 203 se enseña que los compuestos correspondientes a los ejemplos 112, 119 y 186 tienen valores de pIC₅₀ de 9.5, 7.2 y 6.2 respectivamente.

Sin embargo, con el fin de dar un panorama más amplio al señor Examinador acerca de la actividad que tienen los compuestos de la presente invención como antagonistas del receptor de quimosina CCR4, me permito presentar a continuación algunos valores adicionales de pIC₅₀ de una serie de compuestos comprendidos en los ejemplos de la descripción:

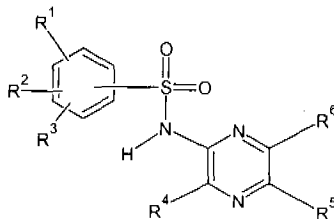
Compuesto Ejemplo No.	CCR4, pIC ₅₀
30	7.7
36	9.2
127	8.0
138	6.9
179	7.3

De conformidad con lo anterior, es claro que la presente solicitud es lo suficientemente clara y concreta como para que la persona con conocimientos medios en la materia comprenda la actividad que presentan los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

5. OBJECCIÓN DE FALTA DE NOVEDAD

Ahora bien, el señor Examinador manifiesta en su Concepto Técnico No. **1488** que la presente solicitud carece de novedad con base en las enseñanzas del documento GB2295616 (**D1**) asegurando que:

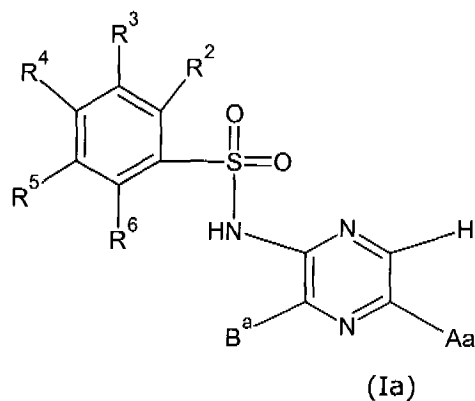
- (i) "La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.



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

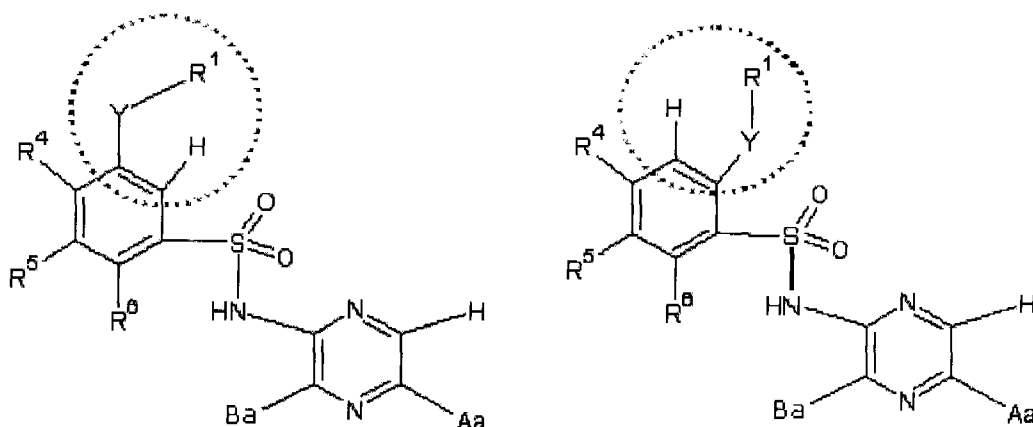
En respuesta a la anterior afirmación, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguiente argumentos técnicos con los cuales se demuestra que el documento D1 no enseña compuestos químicos con características estructurales idénticas a los compuestos que se reivindican en la presente solicitud.

En primer lugar, me permito señalar que la reivindicación 3 del documento D1, establece que los compuestos allí enseñados se caracterizan porque corresponden a la fórmula general (Ia) que se expone a continuación:



De igual forma, la reivindicación 3 del documento D1 establece que las definiciones de los sustituyentes "R²" a "R⁶" de la fórmula (Ia) son iguales a las definiciones dadas en la reivindicación 1 de dicho documento.

En este sentido, la reivindicación 1 del documento D1 establece en la definición de los sustituyentes "R²" y "R³" que: "uno de R² y R³ es un grupo -Y-R¹ y el otro de R² y R³ es hidrógeno". De conformidad con esta definición y teniendo en cuenta que el grupo "-Y-R¹" es diferente de un átomo de hidrógeno, es claro que los compuestos de fórmula (Ia) enseñados en el documento D1 se limitan específicamente a compuestos seleccionados entre alguna de las dos estructuras que se exponen a continuación.

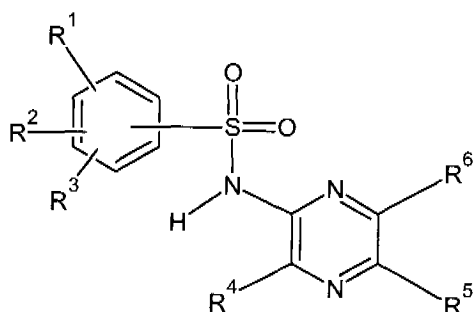


En estas estructuras se evidencia claramente que los compuestos correspondientes a la fórmula (Ia) enseñados en el documento D1, siempre tienen en la posición "orto" o "meta" al grupo sulfonamida (correspondiente a los grupos "R²" o "R³" respectivamente), un átomo de hidrógeno.

Aclarado lo anterior, me permito demostrar a continuación que al tenor del capítulo reivindicatorio ahora presentado, ninguno de los compuestos de fórmula (I) revelados en la presente solicitud cumple con la condición antes mencionada para los compuestos de fórmula (Ia) del documento D1, esto es, ninguno de los compuestos de la presente invención está dentro del alcance de alguna de las dos estructuras de fórmula (Ia) mostradas anteriormente.

334-351

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador a la reivindicación 1 ahora presentada, en la cual se establece que los compuestos de la presente invención corresponden a la fórmula general (I) que se expone a continuación.



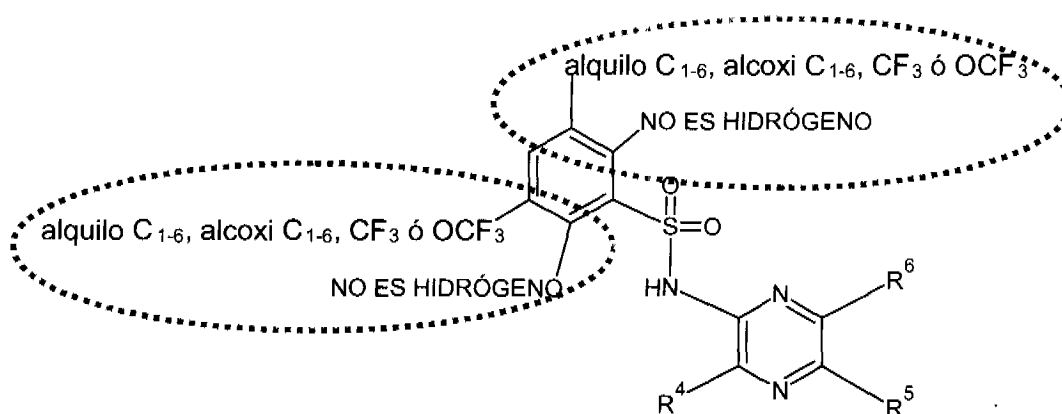
(I)

De igual forma, la reivindicación 1 de la presente solicitud establece 5 condiciones que se deben cumplir en las sustituciones realizadas sobre los compuestos de fórmula (I). De estas cinco condiciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador particularmente a la primera y segunda condición, con las cuales queda claramente establecido que los compuestos de la presente invención no están dentro del alcance de las enseñanzas del documento D1.

La primera condición de la reivindicación 1 establece 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} , alquiltio C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , CF_3 ó OCF_3 y es meta al grupo sulfonamida, entonces el grupo orto a los dos grupos, sulfonamida y el grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , CF_3 ó OCF_3 no es hidrógeno".

De conformidad con esta condición, la sustitución sobre la fórmula (I) estaría condicionada así:



en donde:

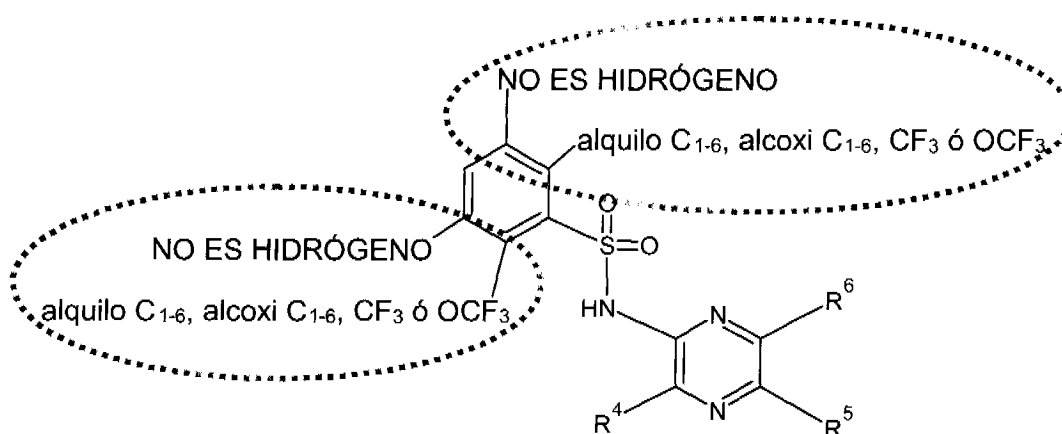
R^4 es halógeno ó alcoxi C_{1-4} ; y

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , alquiltio C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo.

Por otra parte, la segunda condición de la reivindicación 1, establecida 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} , alquiltio C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , CF_3 ó OCF_3 y es orto al grupo sulfonamida, entonces el grupo orto al alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , CF_3 ó OCF_3 y también meta al grupo sulfonamida no es hidrógeno".

De conformidad con esta condición, la sustitución sobre la fórmula (I) estaría condicionada así:



en donde:

R^4 es halógeno ó alcoxi C_{1-4} ; y

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , alquiltio C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo.

Ahora bien, aclaradas las condiciones establecidas en el patrón de sustitución de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, y las definiciones de los sustituyentes " R^2 " y " R^3 " de los compuestos de fórmula (Ia) del documento D1, me permito señalar que:

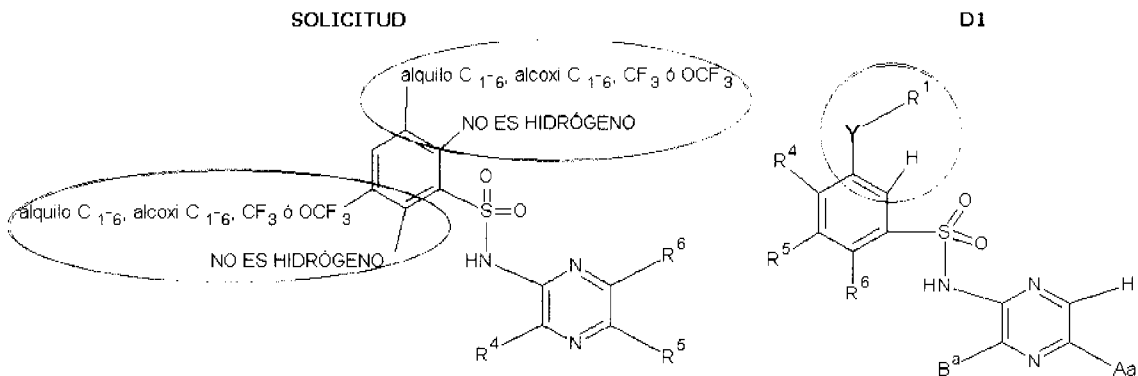
376-16

Aunque los sustituyentes de la fórmula (I) de la presente solicitud, y los sustituyentes de la fórmula (Ia) del documento D1 tengan las siguientes equivalencias:

	SOLICITUD		D1
R^5	hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-2} o etinilo	A^a	hidrógeno, alquilo C_{1-4} , metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, trifluorometilo o etinilo
R^4	halógeno ó alcoxí C_{1-4}	B^a	halógeno, ó alcoxí C_{1-4}
R^1 R^2 R^3	H, alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} , OCF_3 , CF_3	R^2 R^3	Uno de R^2 y R^3 es $Y-R^1$ (siendo R^1 = alquilo C_{1-10} e Y = un enlace o un grupo -O-) y el otro es hidrógeno

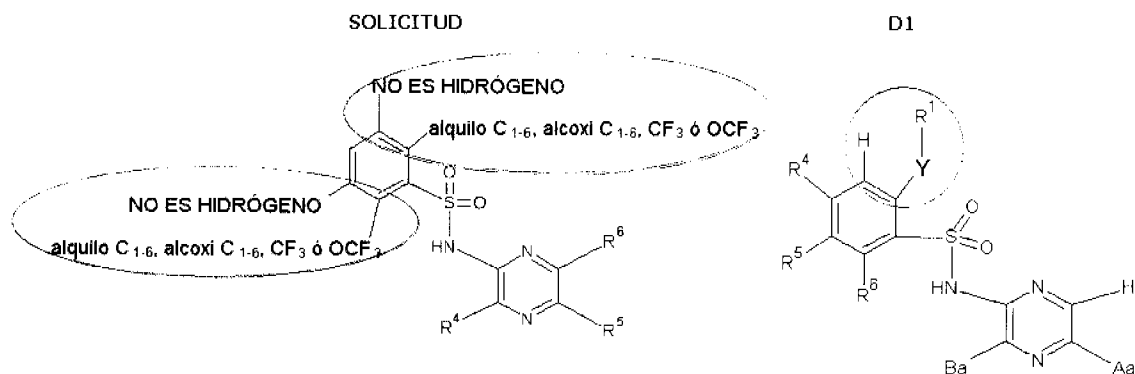
los compuestos correspondientes a estas fórmulas no son iguales en ningún caso, toda vez que las condiciones establecidas en la reivindicación 1 de la presente solicitud, conducen a que los sustituyentes sobre el grupo fenilo (" R^1 ", " R^2 " y " R^3 ") de la fórmula (I), no sean iguales a las definiciones dadas en el documento D1 para los sustituyentes sobre el anillo fenilo (" R^2 " y " R^3 ") de la fórmula (Ia), tal como se evidencia en las siguientes comparaciones estructurales:

- Primera Condición



357 337

• Segunda condición



De conformidad con lo anterior, es completamente claro que los compuestos de la presente invención no habían sido enseñados de forma idéntica por el documento D1, toda vez que las definiciones dadas para los sustituyentes de la fórmula (Ia) de D1, no abarcan las definiciones y condiciones establecidas para los sustituyentes de fórmula (I) de los compuestos de la presente invención, por lo tanto, el documento D1 no puede ser considerado una anterioridad relevante para desvirtuar la novedad de la presente invención.

(ii) "La Reivindicación 9 se refiere a un procedimiento para la preparación de compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ... Dicho procedimiento para preparar las modalidades de los compuestos no novedosos, ve afectada su novedad por el documento D1

... La reivindicación 10 se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I ... 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.

... La reivindicación 11 se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 10 ... 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".

En respuesta a las anteriores afirmaciones, me permito señalar que tal como ha sido demostrado anteriormente en el presente escrito, los compuestos de fórmula (I) reivindicados en la presente solicitud son novedosos frente a los compuestos enseñados en el documento D1, y por tal razón, debe entenderse que las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos

compuestos, al igual que su proceso de fabricación son también novedosos frente a los enseñados en el documento D1, toda vez que las composiciones y procesos enseñados en D1, no comprenden ninguno de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención.

6. **Objeción de falta de Nivel Inventivo**

El señor Examinador manifiesta en su Concepto Técnico No. **1488** que la presente solicitud carece de Nivel Inventivo con base en las enseñanzas del documento GB2295616 (**D1**) asegurando que:

"El compuesto reivindicado en la cláusula 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, OCF_3 de R^1 , R^2 y R^3 , del compuesto de la reivindicación 1, 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 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.

... Teniendo en cuenta que en D1 se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proveer compuestos de sulfonamida u composiciones útiles para tratar enfermedades mediadas por quimocinas 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, Ia y Ib de D1."

Frente a estas afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos con los cuales se demuestra que la presente invención sí tiene el Nivel Inventivo requerido frente a las enseñanzas del documento D1.

En primer lugar, me permito señalar que el documento D1 está dirigido a proporcionar compuestos que además de ser estructuralmente diferentes a los compuestos revelados en la presente invención, también tienen una actividad muy diferente a la actividad que estos exhiben, toda vez que mientras los

compuestos de la presente invención tienen actividad como antagonistas del receptor CCR4, los compuestos enseñados en el documento D1 tienen actividad como antagonistas del receptor de endotelina.

En este sentido, considero importante insistir una vez más que tal como fue mencionado en mi memorial de Mayo 08 de 2008, el receptor de quimosina CCR4 y el receptor de endotelina tienen roles farmacológicos totalmente separados, y adicionalmente los ligandos naturales del receptor de quimosina CCR4 no tiene una conexión estructural o farmacológica con los receptores de endotelina.

En efecto, nótese que los ligandos naturales del receptor CCR4 son quimosinas derivadas de macrófagos y timo, y quimosinas de acción regulada, y la interacción entre estos ligandos y el receptor 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 el contrario, 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 endotelina han estado enfocados principalmente al tratamiento de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca.

De conformidad con lo anterior, es claro que la persona con conocimientos medios en la materia que esté interesada en obtener compuestos con actividad antagonista del receptor CCR4 de quimosina, no tendría ninguna razón en usar como punto de partida o referencia las enseñanzas de un documento como D1, toda vez que dicho documento se limita simplemente a proporcionar compuestos con actividad como antagonistas del receptor de endotelina, receptor que tiene un rol farmacológico totalmente separado al que tiene el receptor CCR4, y adicionalmente los ligandos naturales de cada uno de estos receptores no tienen una conexión estructural o farmacológica.

Este hecho se refuerza aun más, si se tiene en cuenta que al estudiar las enseñanzas proporcionadas por el documento D1, se evidencia que no existe ninguna sugerencia que le indique a la persona versada en la materia que los compuestos allí revelados además de tener actividad como antagonistas del receptor de endotelina, también puedan tener actividad como antagonistas del receptor CCR4, y mucho menos existe una sugerencia que motive a la persona versada en la materia a realizar una modificación estructural sobre dichos compuestos con el fin de obtener los compuestos de la presente solicitud esperado que con dicha modificación cambien su actividad de antagonistas del receptor de endotelina a antagonistas del receptor CCR4.

Sin embargo, en respuesta a los argumentos anteriormente expuestos, el señor Examinador manifiesta en su Concepto Técnico No. **1488** que:

"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 demuestre estudio representativo de actividad -; 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 ... Por lo tanto, 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."

Frente a estas afirmaciones, me permito manifestar de manera muy respetuosa que establecer una relación entre los compuestos de la presente invención y los compuestos enseñados en el documento D1 mediante su utilidad en el tratamiento de una enfermedad tal como el asma, dejando en un segundo plano el objetivo biológico que tiene cada uno de dichos compuestos (receptor CCR4 para los compuestos de la presente invención y receptor de endotelina para los compuestos de D1), es una afirmación contraria a lo establecido en la práctica de la química médica en la aplicación del "Diseño racional de fármacos" en la búsqueda de nuevos agentes farmacéuticos.

El diseño racional de fármacos es la aproximación a la búsqueda de fármacos mediante el diseño, basándose para ello en sus objetivos biológicos. Típicamente, un objetivo de un fármaco es una molécula biológica clave involucrada en una ruta metabólica particular o de señalización que está involucrada con una enfermedad o condición patológica (por ejemplo un receptor CCR4 que está involucrado con el asma).

En el diseño racional de fármacos se identifican compuestos cuya estructura les permita interactuar específicamente con el objetivo biológico, y a través de la investigación se establece una relación estructura-actividad (SAR).

Desde la introducción del diseño racional de fármacos, se han reemplazado las pruebas anteriormente usadas de "ensayo y error" de sustancias químicas y búsqueda de la correspondencia de los efectos aparentes para el tratamiento.

341311

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito manifestar que en el contexto de la presente invención, es equivocado sugerir que la persona con conocimientos medios en la materia que pretenda desarrollar un compuesto con actividad antagonista del receptor CCR4, se interese en las enseñanzas de un documento que proporciona compuestos con actividad como antagonistas del receptor de endotelina tal como D1, toda vez que entre los objetivos biológicos de cada uno de estos compuestos no existe ninguna relación, y más aún si se tiene en cuenta que en el estado de la técnica no existe ninguna sugerencia que indique que estos objetivos biológicos tengan la misma relación estructura-actividad o incluso una similar.

Este hecho se ve reflejado visiblemente en la tabla que se presenta a continuación, en la cual se evidencia que los compuestos de la presente invención aunque actúan como antagonistas del receptor CCR4, no tienen actividad como antagonistas del receptor de endotelina.

Compuesto Ejemplo No.	CCR4, pIC ₅₀	Endotelina A	Endotelina B
30	7.7	No activo (10µM)	No activo (10µM)
36	9.2	No activo (3µM)	No activo (3µM)
127	8.0	No activo (3µM)	No activo (10µM)
138	6.9	No activo (10µM)	No activo (10µM)
179	7.3	No activo (3µM)	No activo (3µM)

En esta tabla se evidencia claramente que los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas del receptor CCR4, pero no tienen actividad sobre cualquiera de los receptores de endotelina A ó endotelina B.

Estos resultados son una clara demostración que no se puede hacer una conexión entre la actividad antagonista del receptor CRR4 que presentan los compuestos de esta invención y la actividad antagonista del receptor de endotelina que presentan los compuestos enseñados en el documento D1. Por lo tanto, queda completamente demostrado que la actividad como antagonistas del receptor CCR4 que exhiben los compuestos de la presente invención, no habría podido ser predicha o derivada de forma obvia o evidente por la persona versada en la materia, simplemente con estudiar las enseñanzas del documento D1.

Por otra parte, me permito señalar que, aunque el documento D1 menciona que los compuestos allí revelados son útiles en el tratamiento de un gran número de enfermedades dentro de las que se encuentra el asma, no hay ninguna razón para pensar que la persona con conocimientos medios en la materia que busque antagonistas del receptor CCR4 opte por elegir el documento D1 como la anterioridad

más relevante entre las miles de referencias del estado de la técnica que describen compuestos con un posible uso en el tratamiento del asma.

De hecho, el documento D1 resalta que la principal utilidad de los antagonistas del receptor de endotelina es en el tratamiento de la hipertensión y condiciones cardiovasculares, sin dar mayor importancia al asma.

De conformidad con los argumentos expuestos anteriormente me permito solicitar atentamente al señor Examinador que tenga en cuenta que la Decisión 486 establece en el Artículo 18 que "Se considerará que 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 del estado de la técnica".

En el caso que nos ocupa, es claro que para la persona versada en la materia la presente invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente de las enseñanzas del documento D1, lo cual demuestra que el documento D1 no puede ser considerado una anterioridad relevante para desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente invención.

7. **CONCLUSIÓN**

Queda claro entonces que la objeción relativa a la claridad de la descripción, ha sido superada mediante los argumentos expuestos en el presente memorial, los cuales dejaron en evidencia que la presente solicitud es lo suficientemente clara y concreta para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla.

Por último, quedó claro que entre la presente invención y las enseñanzas del documento D1 existen diferencias sustanciales que no son obvias para la persona con conocimientos medios en la materia, lo cual pone en evidencia la novedad y el nivel inventivo que se predica de la presente invención.

8. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 08-84,528, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, **que reemplaza al actualmente presentado**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

313
343

9. 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

Lloreda Ricaurte

39 690713
T.P. = 53215


ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



344 341

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-067437- -00009-0000

Fecha: 2008-11-05 15:53:47 Dep: 2020 NULCRIA ACION
Tra: 11 PATENTILYII Lve: 379 FASENACIONAL
Act: 444 RLSPULSIARLOUL Folios: 31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 84,528
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VF. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211740	27/10/2008	9,353,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	105,000.00
	TOTAL :	\$ 105,000.00

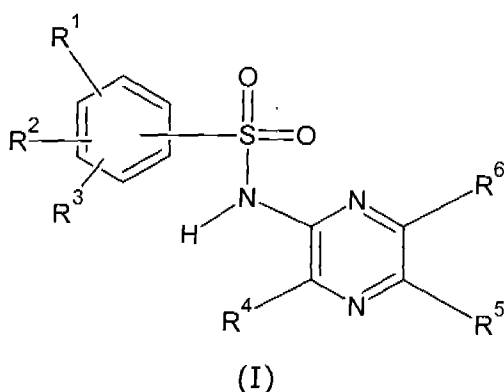
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

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



R¹, R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, Oalquilo C₁₋₆ o 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,

alquenilo C₃₋₆ o alquínilo C₃₋₆ en donde cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo 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-alquiloC₁₋₆R¹¹ 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 hidroxilo, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)R¹³ o 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, $NR^{14}R^{15}$ o 1-3 flúoros,

alquilo $C_{1-6}R^{11}$ 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 seleccionados de hidroxilo y $NR^{14}R^{15}$;

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

alquino C_{3-6} o alqueno 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 -alqueno C_{3-6} ; X -alquino C_{3-6} ;

n es 1, 2, 3 4 o 5;

q es 2, 3, 4, 5 o 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} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$,

347
347

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 $(CH_2)_qOH$,

o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno 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} , alquiltio C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , OCF_3 ó CF_3 y es meta al grupo sulfonamida, entonces el grupo orto a los dos grupos sulfonamida y el grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , OCF_3 ó CF_3 no es hidrógeno, y
- cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , alquiltio C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , OCF_3 ó CF_3 y es orto al grupo sulfonamida, entonces el grupo orto al alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , OCF_3 ó CF_3 y también meta al grupo sulfonamida no es hidrógeno, y
- cuando dos de R^1 , R^2 , R^3 son hidrógeno y el otro es un grupo metilo *para* al grupo sulfonamida y R^4 es metoxi, entonces R^5 no es hidrógeno o bromo, y

35A
248

- cuando R⁵ es metilo y R⁶ es metoxi y uno de R¹, R² o R³ es bromo o yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo bromo o yodo no es orto al grupo sulfonamida, y
 - cuando R⁵ es metilo y R⁴ es metoxi y uno de R¹, R², ó R³ es bromo o yodo y los otros dos son hidrógeno, entonces el grupo bromo o yodo no esta en posición orto al grupo sulfonamida.
2. Un compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual R¹ y R² son cloro en la posición 2 y en la posición 3 del anillo fenilo y R³ es hidrógeno, o R¹ y R³ son cloro en la posición 2 y en la posición 4 del anillo fenilo y R² es hidrógeno, o R¹ es cloro en la posición 2 y R² es metilo en la posición 3 del anillo fenilo y R³ es hidrógeno.
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R⁴ es alcoxi C₁₋₆, 2-furanilmetoxi, bromo, cloro, 2-metoxietoxi, (5-metil-3-isoxazolil)metoxi, piridilmetoxi, 3-piridazinilmetoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, (2-metil-4-oxazolil)metoxi o 4-metoxifenilmetoxi.
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual R⁴ es metoxi.
5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo C₁₋₆, CH₂OH, ciano o 2-aminoetanotiol.
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es bromo, cloro o metilo.
7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

el que R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CH₂OH o halógeno.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que es seleccionado de:

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
 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

 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

351

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-sulfonamida
N-{2-[3-cloro-5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinil]amino} etil} acetamida
2,3-Dicloro-N-[5-(4-hidroximetil-1-piperinidil)-3-metoxi-2-pirazinil]benceno-sulfonamida
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-pirazinil]sulfonil] acético
ácido[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinil]sulfanil] acético

2,3-Dicloro-N-[5-(2-clorobenzilsulfanil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-(3-hidroxi-1-acetidil)-3-metoxi-2-pirazinil]-
benceno-sulfonamida
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-diclorobenceno-sulfonamida
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

35
353

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-pirazini])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-

351
354

carboxílico

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

metiléster de ácido 3-Cloro-5-{[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]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)sulfonyl]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]

benceno-sulfonamida

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

355
356

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.

356
356

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-idroxi-etilsulfanil)-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

359

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-dietilacetamida
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-

350
352

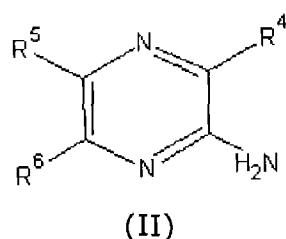
diclorobencenosulfonamida

N-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-

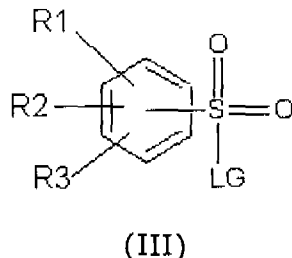
diclorobencenosulfonamida

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un procedimiento para la preparación del compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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 los mismos, 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 los mismos y LG es un grupo saliente, 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.

33/35

11. Un proceso 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**

Radicación No. 04-67437

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/4965

Concepto Técnico No. 2051

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 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: 32 a 234

1.2. Reivindicaciones: Folios 235 - 254, 305 - 317 y 345 - 359

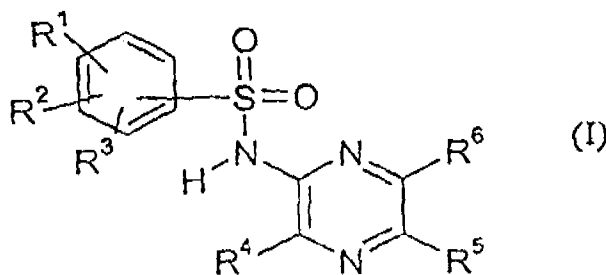
1.3. Rta. del Solicitante: Folios 290 a 317 y 329 a 343

1.4. Prioridad: SE 0200119-6, 16/01/2002,
SE 0201857-0 17/06/2002.

2 Objeto de la invención

- Título sugerido de la solicitud: **N-PIRAZINIL-FENILSULFONAMIDAS PARA ENFERMEDADES MEDIADAS POR QUIMOSINA.**

Reivindicaciones 1 - 8: Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.



Reivindicación 9: Procedimiento para la preparación del compuesto I.

26361

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

Reivindicación 11: Proceso 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.): A61K31/4965.

3 De la solicitud de Patente (según el caso)

Descripción (artículo 28 D. 486)

- Con el fin de dar un panorama más amplio el solicitante muestra en su respuesta al segundo examen de fondo más ejemplos de actividad de los compuestos como antagonistas de los receptores CCR4 de quimosina pIC₅₀.
- Por lo tanto la descripción es suficientemente clara y concreta en cuanto a la actividad que presentan los compuestos reivindicados de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

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. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Dice el solicitante que ya que los compuestos de fórmula (I) reivindicados son novedosos frente a D1, entonces debiera entenderse que las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, al igual que su proceso

de fabricación son también novedosos, toda vez que las composiciones y procesos enseñados por D1 no comprenden ninguno de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención (folio 337-338).

Se aclara al solicitante que se reconoce la novedad y el nivel inventivo del compuesto, de la composición y los procedimientos.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

- Los compuestos, composiciones y procedimiento de preparación del compuesto de fórmula I se consideran novedosos frente a D1 ya que los compuestos químicos de la invención comparados con la anterioridad citada no tienen características estructurales idénticas ya que las condiciones para las sustituciones de la reivindicación 1 como lo demuestra el solicitante en su respuesta (folio 334 - 336) conducen a que los sustituyentes sobre el grupo fenilo de la fórmula (I) no sean iguales a las definiciones dadas en el documento D1 para los sustituyentes sobre el fenilo de la fórmula (Ia).
- Por lo tanto el compuesto es nuevo, así como la composición que lo contiene y su procedimiento de preparación (reivindicaciones 1 a 11), de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento del Estado de la Técnica más próximo es 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 (Folios 273 a 284).

El problema técnico planteado el cual es la necesidad de compuestos de sulfonamida y composiciones que los contienen, útiles para tratar enfermedades mediadas por quimosina no se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos en D₁, ya que el solicitante evidencia claramente mediante datos que los compuestos reivindicados además de ser estructuralmente diferentes a los compuestos revelados en D₁, tienen una actividad sin conexión farmacológica entre sí, toda vez que los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor CCR4 y los compuestos de D₁ son antagonistas del receptor de endotelina. Por esta razón se considera que las diferencias estructurales entre los compuestos de la solicitud y la anterioridad no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia ya que una persona con conocimientos medios interesada en obtener compuestos con actividad antagonista del receptor CCR₄ de quimosina no usaría las enseñanzas de D₁ ya que allí solamente se proporcionan compuestos con actividad como antagonistas del receptor de endotelina, los cuales a pesar de ser útiles ambos para el asma, y a pesar de que los compuestos de la presente invención actúan como antagonistas del receptor CCR₄, tienen actividad nula como antagonistas del receptor de endotelina a diferencia de la anterioridad, lo cual es evidenciado mediante datos comparativos (folio 341).

- Por lo tanto se considera que las diferencias estructurales de los compuestos reivindicados contra la anterioridad y la actividad así evidenciada, no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia y manifiestan un efecto inesperado. De esta forma tanto la composición que lo contiene como su procedimiento de preparación (reivindicaciones 1 a 11), tienen nivel inventivo.

7 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 11 (folios: 345 a 359)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 2051	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--