



No. 04-057489- -00007-0000

Fecha: 2008-05-21 15:46:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTILYII Eve: 379 PASNACIONALII
Act. 444 RLSPUESTAREQUE Folios: 177

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR-URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2658/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **04.057.489**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 374 notificado por fijación en lista el 11 de enero de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2597, me permito manifestar lo siguiente:

1. SOLICITUD DE DIVISIONAL

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar:

1.1 La patente divisional titulada "**COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS QUE PROPORCIONAN AGENTES FARMACOLÓGICOS QUE SON POTNETS AGONISTAS DE PPARs Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENTEN**" cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud como fue originalmente presentada y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de cinco reivindicaciones (antiguas reivindicaciones 27 a 31) dirigidas al proceso para la preparación de agentes alquilantes de fórmula VIIa de la solicitud original.

Para este efecto acompaño la siguiente documentación:

- a) Solicitud y capítulo reivindicatorio correspondientes, junto con los extractos y la memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones y que se encuentra en el expediente No. **04.057.489**.
- b) Recibos de pago No 08-32,106 del 21 de abril de 2008 y 08-37,867 del 13 de mayo de 2008 correspondientes al valor de la tasa oficial por concepto de la presentación de la solicitud divisional y la obtención del respectivo certificado.

c) Igualmente, solicito a ese despacho tener en cuenta el protocolo No. **17.398** en relación con los poderes.

1.2 Con base en lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que la solicitud divisional que ahora presento, se beneficia de la fecha de presentación de las prioridades de la solicitud inicial, es decir, de los documentos estadounidenses **60331,986** del 21 de noviembre de 2001 y **60/396,906** del 18 de julio de 2002.

1.3 Finalmente, me permito aclarar que la solicitud divisional no involucra ampliación alguna de la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. SOLICITUD ORIGINAL No. 04.057.489

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 21 reivindicaciones y comprende las siguientes modificaciones:

2.1 Se modificó la antigua reivindicación 1 con el fin de especificar los diferentes significados de los sustituyentes y el número de átomos de carbono para los radicales de la fórmula (I).

En este sentido, se introdujo la siguiente expresión:

“en donde, el término “alquilo opcionalmente sustituido” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada insustituídos o sustituidos que tienen de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos por uno o más de los grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxi, alquiloalcoxi, alcanóilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanóilamino, tiol, tioalquilo, tionoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, arilo, alqueno, alquino, aralcoxi guanidino, heterociclilo;

el término “alquilo inferior” se refiere a los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

el término “alquilenos” se refiere a un punto de cadena recta de 1 a 6 átomos de carbono conectados por enlaces individuales, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior o alcoxi.

El término “cicloalquilo” se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos, opcionalmente sustituidos, de 3 a 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanóilo, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, alquil- y aril-sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo, y similares;

el término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la

porción del anillo, tales como los grupos fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, y difenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 substituyentes seleccionados de alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcanóilo, alcanoiloxi, amino opcionalmente sustituido, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, tionoalquilo, alquil- y aril-sulfonilo, sulfonamido, heterocicloóilo;

el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, el cual es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene por lo menos un átomo heterogéneo en por lo menos un anillo que contenga átomo de carbono, sustituidos con 1, 2, ó 3 de los siguientes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxí (o hidroxí protegido);
- (c) halógeno;
- (d) oxo (es decir, = O);
- (e) amino opcionalmente sustituido, alquilamino, o dialquilamino;
- (f) alcoxi;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxi;
- (i) heterociclo-oxi;
- (j) alcoxicarbonilo, tal como alcoxicarbonilo inferior insustituido;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfonamido, sulfonamidoalquilo, sulfonamidoarilo, o sulfonamidodialquilo;
- (o) arilo;
- (p) alquilcarboniloxi;
- (q) arilcarboniloxi;
- (r) tioarilo;
- (s) ariloxi;
- (t) tioalquilo;
- (u) formilo;
- (v) carbamoóilo;
- (w) aralquilo; ó
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, o halógeno."

Esta inclusión tiene su sustento desde la página 6, línea 1 hasta la página 12, línea 11 de la memoria descriptiva.

2.2 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 20 a 23 que hacían referencia a un método para la activación de los receptores y para el tratamiento de condiciones mediadas por PPARs.

2.3 Se limitó la antigua reivindicación 25 (nueva 21) a la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un inhibidor de DPPIV.

2.4 Finalmente se separó la materia de las antiguas reivindicaciones 27 a 31 en una solicitud divisional como se expresó anteriormente.

Sobre este particular, me permito decir que las modificaciones realizadas en el capítulo descriptivo no amplían la materia objeto originalmente presentada y se llevaron a cabo con el fin de brindarle claridad y especificar el alcance de la misma.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-37,869 del 13 de mayo de 2008, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

3. Claridad de la solicitud.

En su concepto técnico el examinador manifiesta que. *“Teniendo en cuenta la definición de los compuestos de fórmula I de los folios (88 a 111) , esta Dependencia se permite señalar que dentro del aparte descriptivo se encuentra los procedimientos de preparación (Folios 37-57), composiciones farmacéuticas que los contienen (folios 59-60), composiciones farmacéuticas con otros agentes terapéuticos, pero estas composiciones no muestran ninguna ventaja técnica o inesperada ya que no se encuentran datos que las respalden (Folios 61-62) , la determinación funcional in vivo, con los receptores PPAR α , PPAR δ Y PPAR γ y sus resultados (Folios 63-67).*

Aunque los compuestos ensayados demuestran su efecto como agonistas de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPARs), solo se encuentra en la descripción sustentados 3 compuestos para las múltiples variables reivindicadas.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-19, 24-26 no encuentran sustento dentro del aparte descriptivo de la solicitud

Se requiere al solicitante ajustar su capítulo descriptivo y reivindicatorio de acuerdo a aquellas modalidades que son objeto de la invención y a las observaciones realizadas, teniendo cuidado de no ampliar la materia más allá de cómo se estableció originalmente.”

En cuanto a estos argumentos me permito decir que los compuestos reclamados mediante el capítulo reivindicatorio tienen su debido sustento dentro de la solicitud en estudio, toda vez que, por un lado, todas las posibilidades de sustitución para los diferentes sustituyentes se encuentran sustentadas por lo mencionado en la descripción y por otra parte, los ejemplos (que no son limitantes de la invención) con los cuales se llevaron a cabo los ensayos, están ilustrando que los compuestos reivindicados presentan la actividad señalada.

En este sentido, no resulta para nada procedente solicitarle al inventor que “ajuste” el capítulo reivindicatorio a lo mencionado en la memoria descriptiva, pues según lo que se entiende de la objeción presentada por ese despacho, se tendría que restringir a los 3 compuestos que sirven de ejemplo dentro de la solicitud.

En este orden de ideas, se le recuerda al examinador que según lo expuesto por el artículo 28 de la Decisión 486, en su literal e), la invención debe tener “una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a cabo a la práctica la invención, utilizando ejemplos”, por lo tanto, la solicitud en estudio cumple a cabalidad con lo dicho en este artículo, pues a través de ejemplos tanto de síntesis como de ensayos para determinar la actividad biológica para algunos compuestos de la invención, se busca que cualquier persona versada en la materia pueda comprender la solicitud y también llevarla a cabo.

Es así que en ninguna parte de lo manifestado en la Decisión 486 se habla que el solicitante deba aportar “pruebas” para todos y cada uno de los compuestos de la invención a fin de corroborar que presentan la actividad biológica que se buscaba con dichos compuestos. Aún más, este requerimiento del examinador adquiere un matiz de “prueba diabólica” pues al parecer solicita al inventor probar que no es cierto que no todos los compuestos de la invención presentan actividad biológica. Este estilo de “indagación” no resulta ser procedente al momento de juzgar tanto la claridad como el sustento de una solicitud. Por lo tanto, se solicita de manera atenta a ese despacho, reconsiderar esta clase de argumentos.

En conexión con lo anterior, es deseo del solicitante poner a consideración del examinador la siguiente tabla, que muestra un compuesto adicional (compuesto 4-19), el cual es un compuesto representativo del grupo de compuestos ilustrados en el ejemplo 4 de la memoria descriptiva y que refuerza el sustento para el alcance total de los compuestos del ejemplo 4.

Compuesto	PPAR α		PPAR γ		PPAR δ	
	EC ₅₀ (μ M)	%SY	EC ₅₀ (μ M)	%SY	EC ₅₀ (μ M)	%SY
4-19	0.0013 $\pm$ 0.0002	124 $\pm$ 3	0.0028 $\pm$ 0.0003	106 $\pm$ 23	0.12 $\pm$ 0.005	106 $\pm$ 23

El %SY hace referencia al porcentaje de la respuesta máxima al ensayo de TR-FRET con relación al ensayo estándar. Para el caso de **PPAR α** se empleó como patrón KRP-297, para **PPAR γ** el patrón fue rosiglitazona y para el ensayo de **PPAR δ** se utilizó L-165401. Los valores se reportaron como el promedio más o menos la desviación estándar (n= 3 – 83)

De esta tabla se puede concluir que los compuestos del ejemplo 4 ubicados en las 73 a 75 de la descripción para los cuales la estructura L es el sistema bicíclico, también poseen actividad para la familia del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR).

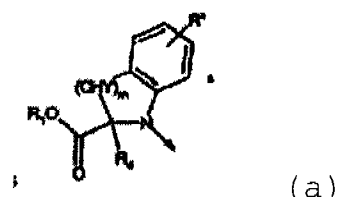
De otra parte, en cuanto a las objeciones planteadas respecto a las reivindicaciones, me permito decir que las mismas quedan cabalmente superadas gracias a la especificación de los sustituyentes y número de átomos de carbono para las diferentes posibilidades de sustitución, dentro de la reivindicación 1 de la cual dependen las demás.

Respecto a la antigua reivindicación 25 (nueva 21), me permito decir que se restringió la composición farmacéutica al compuesto de la fórmula I y al inhibidor de DPPIV.

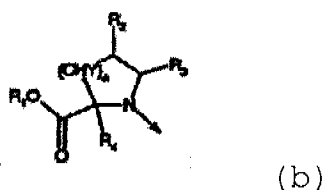
4. Unidad de invención

Sobre este particular, me permito decir que con la presentación de la solicitud divisional queda cabalmente superada la objeción de unidad de invención.

Adicionalmente, en cuanto a que los compuestos de la fórmula (I) en donde L representa



no tienen ningún elemento técnico característico en común con los compuestos de la fórmula (I) en los que L representa la fórmula:



me permito decir que no me encuentro de acuerdo con esta información, pues el concepto inventivo común son los compuestos heterocíclicos con el núcleo central idéntico de fórmula (I). Aún más, los dos sistemas de sustitución L, anteriormente mencionados, también comparte una estructura común que es el anillo con heteroátomos. En este sentido, una persona versada en la materia entenderá que la estructura para L donde al anillo heterocíclico se fusiona el grupo fenilo (a), es una variación de la estructura (b), toda vez que es la fusión de los sustituyentes R2 y R3 para formar un anillo aromático.

Por consiguiente, contrario a lo manifestado por ese despacho, los compuestos que contienen la fórmula L (a) guardan relación con aquellos que presentan la opción de L (b). Así las cosas, los compuestos de la invención en estudio sí tienen unidad de invención tanto por sus características estructurales como por su actividad biológica.

5. Novedad

En cuanto a este requisito, ese despacho afirma que el elemento característico los compuestos reivindicados ya era conocido a partir de lo revelado en el documento D1 (WO 99/58351)

En este sentido, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *“una invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica”*. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el *“conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial”* como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y las divulgaciones citadas por ese despacho como anterioridades.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *“hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria”* (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es mío).

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y

-Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica de forma

TOTAL, lo cual no sucede debido a que D1 no ejemplifica compuestos heterocíclicos específicos como los mostrados en la solicitud en estudio.

Por consiguiente, si bien es cierto que existen rasgos característicos conocidos, también es cierto que hay diferencias y elementos nuevos que no habían sido revelados por el documento citado por ese despacho con lo cual se firma que existe novedad absoluta en la solicitud en cuestión.

Más aún, si el núcleo es similar, esto no quiere decir que los compuestos que llevan los diferentes sustituyentes sean idénticos. De hecho, el patrón de sustitución es diferente y se constituye en el rasgo verdadero y característico de los compuestos de la presente invención cuando son comparados con aquellos revelados en la anterioridad y no el núcleo per se. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención, como ahora se especifican mediante la inclusión del número de carbonos, la clase de sustituyentes y la eliminación de sustituyentes que coincidían con los compuestos reportados en D1, son total y absolutamente novedosos.

En conclusión, me permito señalar que tanto la solicitud original como la divisional cumplen cabalmente con los requisitos de claridad, unidad de invención y novedad sobre lo enseñado en el documento D1. Por lo tanto, solicito de manera atenta se reconozca el cumplimiento de estos requerimientos de patentabilidad y se otorgue el beneficio de patente para estas dos solicitudes.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P.No. 68228
Cód.5376

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE :

1

☐

Corrección de error material

☒

Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichstrasse 35, CH-4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.779.452 T.P.68.228

4 Número del expediente:

04-057.489

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Que se anote : Nuevo capítulo

reivindicatorio

6 Comprobante de pago No.

08-37,869

Fecha

13 de mayo de 2008

7 Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa

☐

Poderes, si fuere el caso

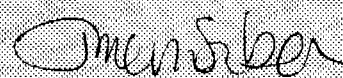
☐

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

8

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:



C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68228

199 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 37,869
FECHA : MAYO 13 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693044	13/05/2008	9,190,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

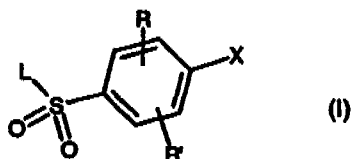


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2658 (P-1126)

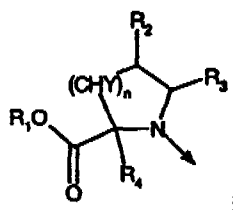
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

L es el radical



en donde R_1 es hidrógeno, opcionalmente alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo;

R_2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, tioalquilo, tioarilo, o tioaralquilo;

R_3 es hidrógeno o arilo; o

R_2 y R_3 son combinados alquilenos, que junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros;

n es 0 ó un entero de 1 a 2;

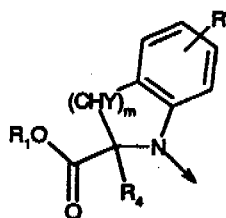
Y es hidrógeno; ó

Y y R₂, tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace, en el entendido de que n es 1;

R₄ es hidrógeno; ó

R₄ e Y, tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace, en el entendido de que n es 1, y R₂ y R₃, tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace; o

L es un radical



en donde R₁ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, aralquilo, o cicloalquilo;

R'' es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, o halógeno;

m es un entero de 1 a 2;

Y es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno; ó

R₄ e Y, tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un enlace, en el entendido de que m es 1;

R y R' son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, aralquilo, o heteroalquilo; ó

R y R' combinados juntos, forman un grupo metilenodioxi, en el

202

entendido de que R y R' están unidos a los átomos de carbono adyacentes uno al otro; o

R y R' combinados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en el entendido de que R y R' están unidos a los átomos de carbono adyacentes uno al otro; ó

R-C y R'-C pueden ser independientemente reemplazados por nitrógeno;

X es $-Z-(CH_2)_p-Q-W$, en donde Z es un enlace, O, S, $-C(O)-$, ó $-C(O)NR_5-$, en donde:

R_5 es hidrógeno, alquilo, o aralquilo;

p es un entero de 1 a 8;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es $-O(CH_2)_r-$ ó $-S(CH_2)_r-$, en donde r es cero ó un entero de 1 a 8; ó

Q es $-C(CH_2)_{1-8}O-$, $-S(CH_2)_{1-8}O-$, $-S(CH_2)_{1-8}S-$, $-C(O)-$ ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo; ó

Q es $-NR_6-$, $-NR_5C(O)-$, $-NR_5C(O)NH-$, ó $-NR_5C(O)O-$, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, o heteroaralquilo; ó

W y R_6 , tomados junto con el átomo de carbono con el que

203-15

están unidos, forman un anillo bicíclico de 8 a 12 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; en donde, el término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada insustituídos o sustituidos que tienen de 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos por uno o más de los grupos seleccionados de halógeno, hidroxí, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxi, alquiloalcoxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, tioalquilo, tionoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, arilo, alquenilo, alquinilo, aralcoxi guanidino, heterociclilo;

el término "alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;

el término "alquileno" se refiere a un punto de cadena recta de 1 a 6 átomos de carbono conectados por enlaces individuales, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior o alcoxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos, opcionalmente sustituidos, de 3 a 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más substituyentes, seleccionados de alquilo, halógeno, oxo, hidroxí, alcoxi, alcanóilo, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, alquil- y aril-sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo, y similares;

204

el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como los grupos fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, y difenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcanóilo, alcanoiloxi, amino opcionalmente sustituido, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilo, tionoalquilo, alquil- y aril-sulfonilo, sulfonamido, heterocicloílo;

el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, el cual es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene por lo menos un átomo heterogéneo en por lo menos un anillo que contenga átomo de carbono, sustituidos con 1, 2, ó 3 de los siguientes:

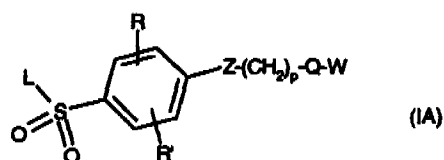
- (a) alquilo;
- (b) hidroxil (o hidroxil protegido);
- (c) halógeno;
- (d) oxo (es decir, = O);
- (e) amino opcionalmente sustituido, alquilamino, o dialquilamino;
- (f) alcoxi;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxil;

15

205

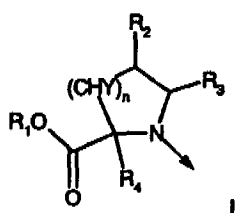
- (i) *heterociclo-oxi;*
 - (j) *alcoxicarbonilo, tal como alcoxicarbonilo inferior insustituido;*
 - (k) *mercapto;*
 - (l) *nitro;*
 - (m) *ciano;*
 - (n) *sulfonamido, sulfonamidoalquilo, sulfonamidoarilo, o sulfonamidodialquilo;*
 - (o) *arilo;*
 - (p) *alquilcarboniloxi;*
 - (q) *arilcarboniloxi;*
 - (r) *tioarilo;*
 - (s) *ariloxi;*
 - (t) *tioalquilo;*
 - (u) *formilo;*
 - (v) *carbamoilo;*
 - (w) *aralquilo; ó*
 - (x) *arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, o halógeno.*
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula:



en donde:

L es un radical



en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R_2 y R_3 son hidrógeno; ó

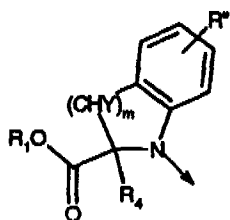
R_2 y R_3 son combinados alquilenos que, junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 6 miembros;

n es cero ó un entero de 1 a 2;

Y es hidrógeno;

R_4 es hidrógeno; ó

L es un radical



en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R'' es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi, o halógeno;

m es un entero de 1 a 2;

Y es hidrógeno;

R_4 es hidrógeno;

R y R' son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; ó

R y R' , combinados juntos, forman un grupo metilenodioxi, en el entendido de que R y R' están unidos a los átomos de carbono adyacentes uno al otro;

Z es un enlace, O, S, ó $-C(O)NR_5-$, en donde R_5 es alquilo, o aralquilo;

p es un entero de 1 a 5;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es $-O(CH_2)_r-$, ó $-S(CH_2)_r-$, en donde r es cero; ó

Q es $-C(O)-$ ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente, cicloalquilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo; o

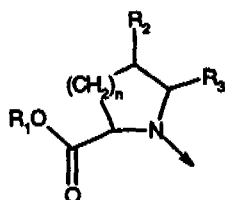
Q es $-NR_6-$, $-NR_5C(O)-$, $-NR_5C(O)NH-$, ó $-NR_5C(O)O-$, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo, o heterociclilo; ó

W y R₆, tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

L es un radical

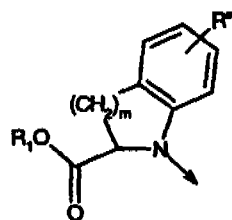


en donde R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R₂ y R₃ son hidrógeno;

n es cero ó un entero de 1 a 2; ó

L es un radical



en donde R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R'' es hidrógeno;

m es un entero de 1 a 2;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R' es hidrógeno;

Z es un enlace, O, ó S;

p es un entero de 1 a 5;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

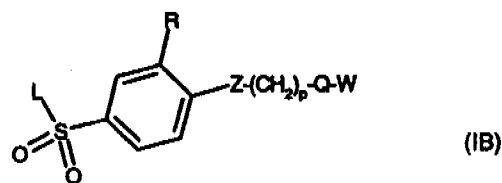
Q es O, S, ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo; ó

Q es $-NR_6-$, $-NR_5C(O)NH-$, ó $-NR_5C(O)O-$, en donde R_5 es hidrógeno, alquilo, o aralquilo, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo, o heterociclilo; ó

W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

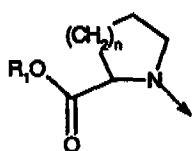
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, de la fórmula:



en donde:

210

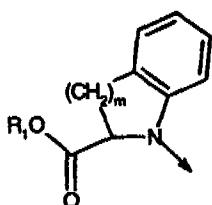
L es un radical



en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

n es cero ó 1; ó

L es un radical



en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

m es 1;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O, ó S;

p es un entero de 1 a 5;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es O, S, ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, ó cicloalquilo; ó

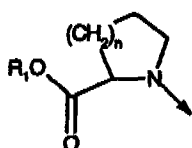
Q es $-NR_6-$, $-NR_5C(O)NH-$, ó $-NR_5C(O)O-$, en donde R_5 es hidrógeno, alquilo o aralquilo, en el entendido de que p no es 1;

W es cicloalquilo, arilo ó heterociclilo; ó

W y R₆, tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

L es un radical



en donde R₁ es hidrógeno; y n es cero ó 1;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido; o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O ó S;

p es un entero de 1 a 4;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es O ó S;

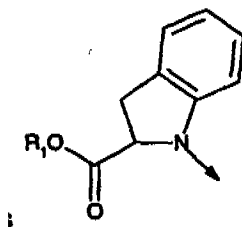
W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

212011

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

L es un radical



en donde R₁ es hidrógeno;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O, ó S;

p es un entero de 1 a 4;

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó

Q es O ó S;

W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el centro asimétrico en el radical L está en la configuración (R);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23

213

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O ó S;

p es 2;

Q es $-NR_6-$, en donde R_6 es alquilo inferior;

W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace;

p es 2;

24

214

Q es $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es alquilo opcionalmente sustituido;

W es arilo o heterociclilo; ó

W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, que opcionalmente puede estar sustituido o puede contener otro átomo heterogéneo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es un enlace, O ó S;

p es un entero de 2 a 3;

Q es O ó S;

W es arilo o heterociclilo;

25

215 115

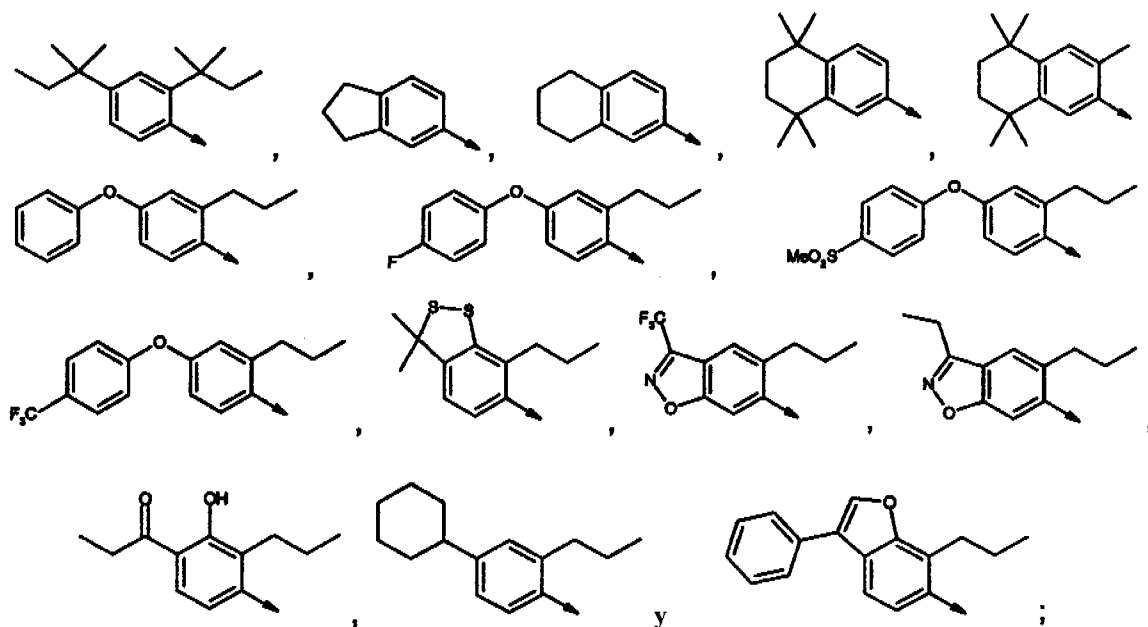
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde:

R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde W se selecciona a partir del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

27 116

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O ó S;

p es un entero de 1 a 2;

Q es un enlace;

W es arilo o heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:

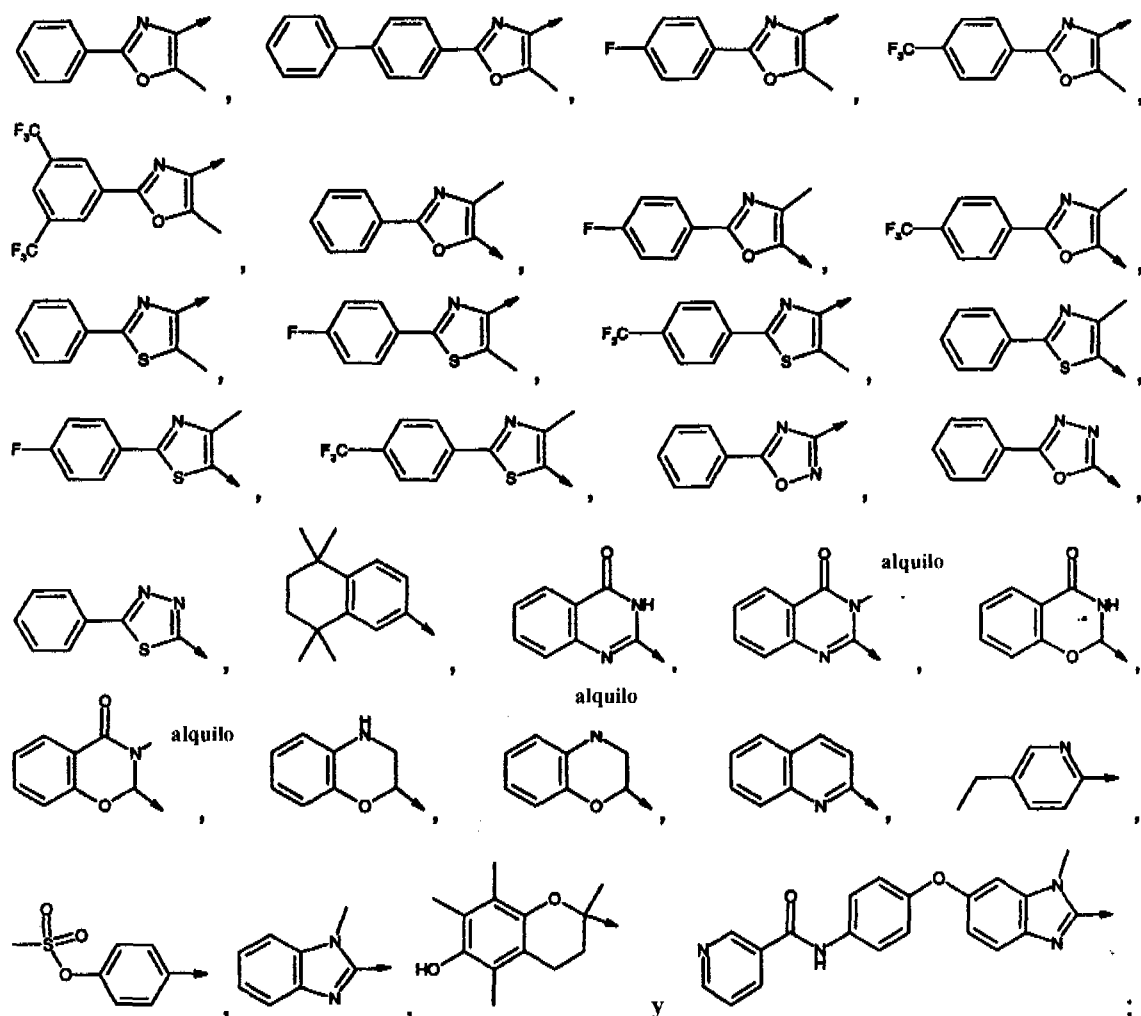
R es hidrógeno, cloro, n-propilo, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

27

217

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde W se selecciona a partir del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

28

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

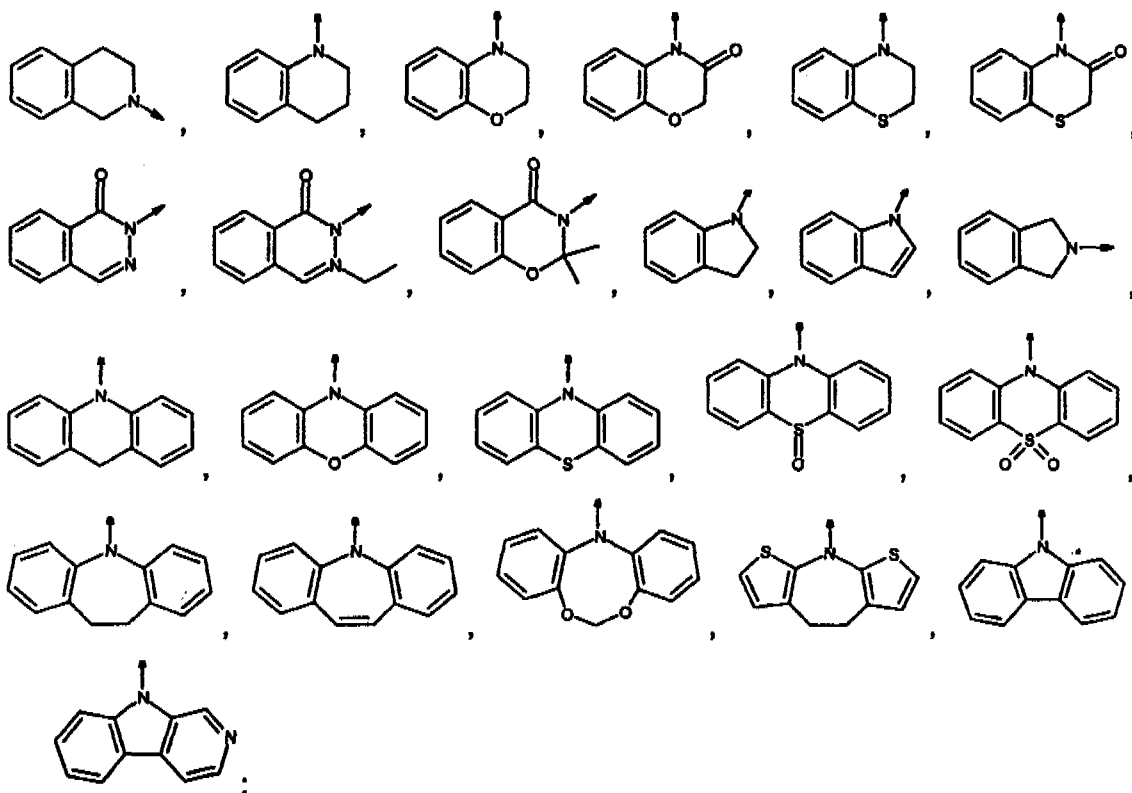
R es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O ó S;

p es 2;

Q es un enlace;

W se selecciona a partir del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos del mismo.

219. 119

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en:

ácido (R)-1-{4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-butoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-bencensulfonil]-azetidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-bencensulfonil}-azetidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-butoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-(4-{3-[2-propil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-propoxi}-bencensulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-etoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-(4-{2-[2-propil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-

710 22?

etoxi}-bencensulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{3-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{3-cloro-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-3-propil-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propilsulfanil]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-etilsulfanil]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propil]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-
ilmetoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetoxi]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

221

ácido (R)-1-[3-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-3-propil-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetilsulfanil)-
bencensulfonil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-
ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-)-etoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{3-cloro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-
etoxi}-bencensulfonil)-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilsulfanil]-
bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[4-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-butoxi]-
bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-

222 122

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-etoxi]-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{3-metoxi-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{3-cloro-4-[3-(4-fenoxi-2-propil-fenoxi)-propoxi]-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-

ilmetoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-

ilmetoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[3-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[3-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-3-propil-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetilsulfanil)-

bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-

ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

223
(25)

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico; y

ácido (R)-1-{3-cloro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetilsulfanil]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un enantiómero de los mismos; o una mezcla de enantiómeros de los mismos.

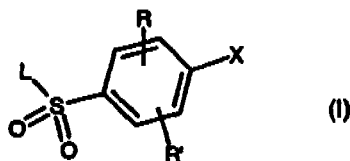
20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

21. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, y una cantidad terapéuticamente efectiva inhibidor de DPPIV.

224

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula (I) proporcionan agentes farmacológicos que son potentes agonistas de los Receptores Activados por el Proliferador de Peroxisoma (PPARs). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad del receptor PPAR en mamíferos. Estas condiciones incluyen dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, desórdenes de la piel, enfermedades respiratorias, desórdenes oftálmicos, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en mamíferos como agentes hipoglicémicos para el tratamiento y la prevención de condiciones en donde estén implicadas una tolerancia deteriorada a la glucosa, hiperglicemia, y resistencia a la insulina, tales como diabetes tipo 1 y tipo 2, y Síndrome X. Se prefieren los compuestos de la invención que son agonistas dobles de los receptores PPAR α y PPAR γ .



FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

SOLICITUD DE :

- 1 ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión.
- ☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Registro de diseño Industrial ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados.

2
SOLICITANTE

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: Lichstrasse 35, CH-4056
Basiela, Suiza
Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4. CONVERSIÓN

Expediente No. _____
De: _____
A: _____

5. DIVISIÓN

Expediente No. 04-057.489
No. De divisionales: 1

6. FUSIÓN

Expediente No. _____
Expediente No. _____

7 Comprobante de pago No. 08-32,106 y 08-37,867

Fecha Abr. 21 y MAY. 2008

8 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Certificado de existencia y representación legal, si fuere el caso
☐ Documento que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso

9

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:


C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68228

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

202075
Bogotá, D.C.

Abogado

JIMENA ESCOBAR URIBE.

ASUNTO	Radicación	04057489
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	1075
	Folios	006

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP02/13025

Fecha de Presentación Internal. 20 de Noviembre de 2002.

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: 6 a 87 (como se radicó inicialmente)

1.2. Reivindicaciones: Folios: 88 a 111 (como se radicó inicialmente)
Folios: 200 a 223 Modificado.

1.3. Prioridad: Folio 1 (21 de Noviembre de 2001, US60/331,986).
(18 de Julio de 2002, US60/396,906)

1.4 Respuesta del solicitante : Folios 190 a 197.

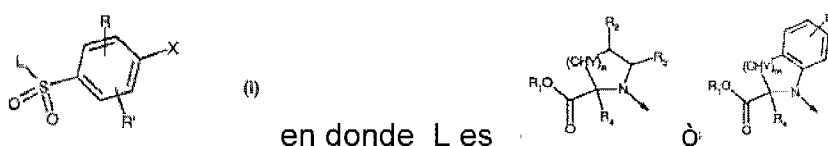
Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 200 a 223 y al divisional 0457489-00007

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Compuestos heterocíclicos que proporcionan agentes farmacológicos que son potentes agonistas de PPARs y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos heterocíclicos.

Reivindicaciones 1-19 : Compuesto de fórmula I.



Reivindicación 20 : Composición farmacéutica que lo contienen.

Reivindicación 21 : Composición farmacéutica del compuesto de fórmula I con un inhibidor del DPPIV.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que son potentes agonistas de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPARs), útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Crohn's, enfermedades inflamatorias del intestino, cáncer, artritis, desordenes de la piel y diabetes entre otras.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : C07D209/12; A61K31/395; A61K31/40; A61P1/04; A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P11/00; A61P25/28; C07D205/04; C07D207/48; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D413/12; C07D417/12.

3. De la solicitud de Patente

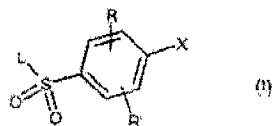
3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- Teniendo en cuenta lo reivindicado en los folios (200 a 223), la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I con un inhibidor de DPPIV, no se encuentra sustentada dentro del aparte descriptivo de la solicitud ya que no hay datos que permitan evaluar su interacción, coacción, por ejemplo si crean sinergismo etc, por lo tanto no se puede evaluar la ventaja técnica.

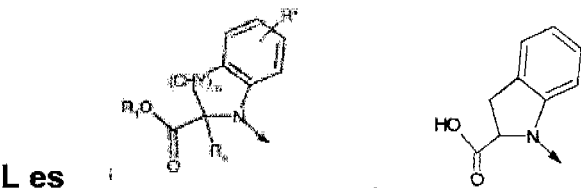
En consecuencia, la reivindicación 21 no encuentra sustento dentro del aparte descriptivo de la solicitud

- En cuanto a los compuestos ensayados que demuestran su efecto como agonistas de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPARs), al revisar los ejemplos encontramos que estos son los que se encuentran sustentados en los folios 67-86 (Ejemplos 1-6):

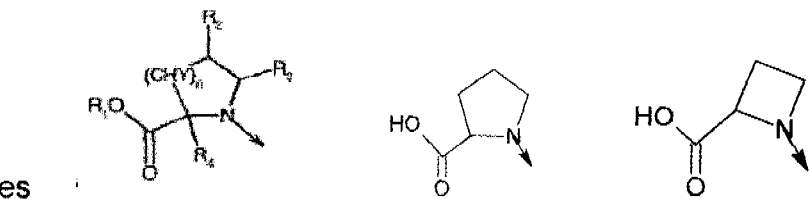
Compuesto de fórmula



En donde :



en donde Y es hidrógeno , m es 1 , R1 y R4 son hidrógeno y R'' es hidrógeno ó



R1, R2, R3 y R4 son hidrógeno, m es 0 o 1 , Y es hidrógeno.

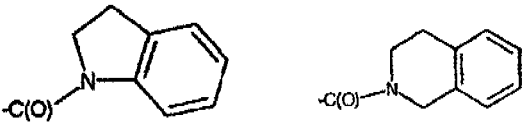
R es hidrógeno, Cloro, alcoxi, alquilo y R' es hidrógeno.

X es -Z-(CH2)p-Q-W-, en donde :

Z es -S-, -O-, un enlace directo, -C(O)NR5 -, y R5 es hidrógeno.
p es un entero de 1-8.

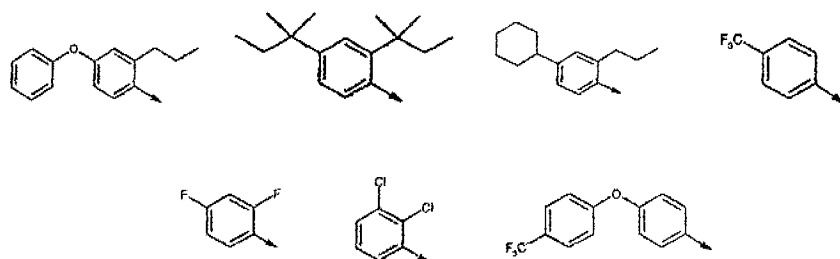
Q es -O(CH2)r- en donde r es 0 o un entero de 1-8, un enlace, -C(O)NR6-, -NR6- (en donde R6 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo) .

ó para cuando Q es -C(O)R6 , W y R6 forman junto con el átomo de nitrógeno que los une, un anillo bicíclico de 9-10 miembros como :

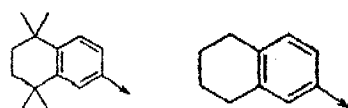


W es arilo de 6-12 átomos de carbono.

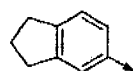
- fenilo sustituido por alquilo, halógeno, fenoxi, cicloalquilo.



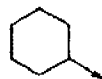
- tetrahidronaftaleno opcionalmente sustituido por alquilo.



- 2,3-dihidro-1H-indeno.

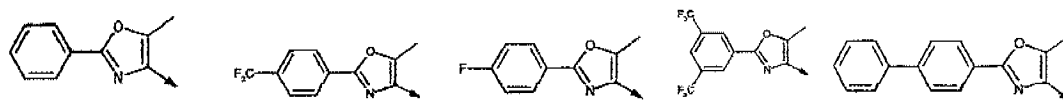


W es cicloalquilo de 3-12 átomos de carbono (ciclohexilo).

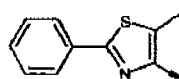


W es heterociclo aromático

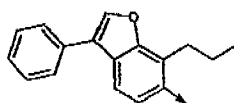
- monocíclico (oxazolilo) sustituido por arilo (fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo opcionalmente sustituido y fenilo) y por alquilo.



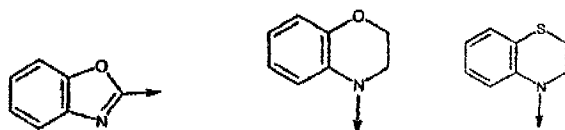
- Monocíclico (tiazolilo) sustituido por arilo (fenilo) y por alquilo.



- bicíclico (benzofurilo) sustituido por alquilo y arilo (fenilo).



- Bicíclico benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo.



Con base en lo anterior se requiere al solicitante ajustar su capítulo descriptivo y reivindicatorio realizando las restricciones pertinentes de acuerdo a aquellas modalidades que son objeto de la invención que se encuentran debidamente sustentadas y a las observaciones realizadas, teniendo cuidado de no ampliar la materia más allá del de cómo se estableció originalmente.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

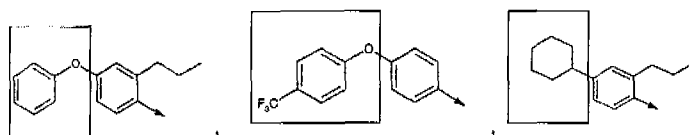
- La reivindicación 1 no es concisa cuando se encuentran términos como **heteroarilo, heteroaralquilo, heteroarilsulfonilo, alquinilo**, ya que no se especifica el número de átomos de carbono y en el caso de los anillos los heterátomos que los conforman. Adicionalmente en el caso de "**amino opcionalmente sustituido**" en los sustituyentes para arilo y heterocíclico, no se definen las sustituciones que lo conforman.

- Al tener en cuenta la reivindicación 1 encontramos lo siguiente :

W es arilo, en donde arilo se define" como grupos hidrocarburo aromáticos

monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como los grupos fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, y difenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcanóilo, alcangiloxi, amino opcionalmente sustituido, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, tionoalquilo, alquil- y aril-sulfonilo, sulfonamido, heterocicloilo,

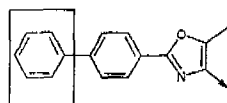
Si tenemos en cuenta los grupos que se encuentran sustentados en los ejemplos y que se encuentran reclamados en la reivindicación 14, donde W es:



según la definición dada por el solicitante para arilo (en este caso fenilo) ,los sustituyentes en el recuadro (fenoxi, fenoxi sustituido y cicloalquilo, no se encuentran dentro del ambito reivindicado en 1.

Y además cuando W es heterocíclico , en donde el heterocíclico es sustituido por arilo.

Si tenemos en cuenta el siguiente grupo que se encuentra sustentado en los ejemplos y que se encuentra reclamado en la reivindicación 17, donde W es:



según la definición dada por el solicitante para arilo (en este caso fenilo) , los sustituyentes en el recuadro (fenilo), no se encuentran dentro del ambito reivindicado en 1.

- Para la reivindicación 1 en donde W y R8 junto con el átomo de **carbono** que están unidos forman un anillo bicíclico , el sustituyente denominado como **R8** no es el correcto **ni tampoco están unidos por un átomo de carbono**. Al revisar el documento en inglés, el anillo bicíclico se forma entre W y **R6** junto con el átomo de **nitrógeno** que los une.
- Para la reivindicación 1 en donde se define “ cicloalquilo” en la última fila se encuentra el término “ **y similares**”, el cual no es claro ni conciso.
- Para la reivindicación 1 en donde se habla de que R2 y R3 forman un anillo de 5-7 miembros, es demasiado general ya no se especifica si el anillo es aromático (por ejemplo fenilo), si es cicloalquilo(por ejemplo ciclohexano) o si es un heterociclo aromático o no aromático (por ejemplo pirimidina o piperidina).

Se solicita hacer las correcciones o aclaraciones pertinentes.

4. Conclusión:

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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2 AGO. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1663	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
-------------------------------------	--