

299
299

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-105761- -00003-0000

Fecha: 2008-05-29 12:42:55 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 25

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FENILACETAMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS USOS COMO ACTIVADORES DE LA GLUCOQUINASA".-Clase C07D 307/16.-Expediente número 04-105.761-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 29 de Febrero de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 374, en relación con los requisitos de claridad de las reivindicaciones, excepciones a la patentabilidad, reivindicaciones relativas a métodos y usos, y el requisito de novedad, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES**

El señor Examinador ha objetado la claridad de la reivindicación 24 asegurando que:

"La reivindicación 24 no identifica claramente el material a proteger. Si se refiere a todas las reivindicaciones sin adicionar materia, sería redundante".

Sobre este particular me permito señalar que, debidamente autorizado por mi representado, **la reivindicación 24 ha sido cancelada del capítulo reivindicatorio, con lo cual dicha objeción es plenamente superada.**

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD**

Manifiesta acertadamente el señor Examinador que la reivindicación 21 hace referencia a un método de tratamiento que se encuentra excluido de patentabilidad por expresa disposición del Artículo 20, literal d de la Decisión 486 de 2000.

De acuerdo con lo anterior, y con el fin de superar dicha objeción, es deseo del solicitante cancelar la reivindicación 21, con lo cual se entiende plenamente superada esta objeción.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO**

El señor Examinador manifiesta que las reivindicaciones 19 y 20 originalmente presentadas hacen referencia a usos de los compuestos reivindicados.

Acatando esta observación, es deseo del solicitante **eliminar dichas reivindicaciones, con lo cual esta objeción es superada.**

6. **ESTRUCTURA DEL NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Antes de entrar a analizar la objeción de novedad presentada por el señor Examinador, me permito señalar que, como consecuencia de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicación, consistentes en eliminar las reivindicaciones originales 19, 20, 21 y 24, la numeración de las reivindicaciones originales 22 y 23 originales, ha sido modificada, de manera que en el capítulo reivindicatorio ahora presentado corresponden a las reivindicaciones 19 y 20. El nuevo capítulo reivindicatorio comprende ahora 20 reivindicaciones.

7. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NOVEDAD**

Ahora bien, el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **374**, manifiesta que, la presente solicitud carece de novedad con base en las enseñanzas del documento WO0058293 (D1), afirmando que: *"la novedad de la solicitud se encuentra afectada, ya que el objeto de la solicitud puede ser idéntico a los compuestos revelados en D1"*

LLOREDA & CIA. S. A.

Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, con los cuales se demuestra que los compuestos reclamados en la presente solicitud, no son enseñados de manera idéntica por el documento D1.

En primer lugar, me permito señalar que, el documento D1 revela derivados de 3-cicloalquil-2-fenil-propionamida ó derivados de 3-alquil-2-fenil-propionamida que son activadores de la glucoquinasa. Estos compuestos aumentan la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes tipo II.

Así mismo, estos compuestos presentan características estructurales que son muy diferentes a las que tienen los compuestos de la presente invención. Más específicamente, **el sustituyente R3 en los compuestos del documento D1 equivale a grupos muy diferentes a los que puede equivaler el sustituyente R3 en los compuestos de la presente solicitud.**

Por ejemplo, nótese que en la reivindicación 1 del documento D1 se define el sustituyente R3 como:

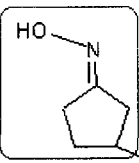
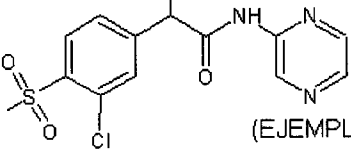
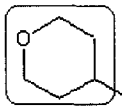
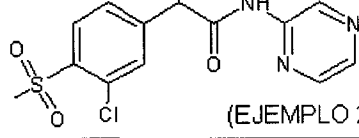
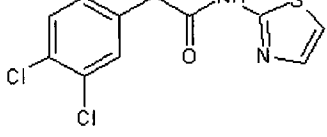
- (i) cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono,
- (ii) alquilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

Muy por el contrario, la reivindicación 1 de la presente solicitud define el sustituyente R3 como un cicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido o, un heterociclo así:

- (i) **una cadena de alquilo no ramificada de 4 a 5 átomos de carbono, en donde la cadena, en combinación con el átomo de carbono al que está unida forma un anillo de cinco o seis miembros en el que un carbono miembro de la cadena está sustituido** por una fracción seleccionada del grupo consistente en: hidroxilo, oxo, hidroximino, metoximino, halo metoxilo, y acetoxilo o uno de los átomos de carbono miembro de la cadena está disustituido con un hidroxilo y un alquilo inferior o es disustituido con halógeno.
- (ii) **una cadena de heterocicloalquilo no ramificada de 3-4 átomos de carbono más un átomo de oxígeno o azufre, en donde la cadena en combinación con el átomo de carbono al que está unida, forma un anillo de cinco o seis miembros,** cuando la cadena contiene O, la

cadena no está sustituida, y cuando la cadena contiene un heteroátomo S, la cadena no está sustituida o el heteroátomo S miembro de la cadena está sustituido por un grupo oxo.

De esta manera, es claro que **los compuestos de la presente invención se diferencian de los enseñados por D1 en que el fragmento cicloalquilo es además sustituido por cualquiera de los grupos anteriormente mencionados, ó en que el fragmento cicloalquilo es remplazado por un grupo heterociclo que contiene oxígeno ó azufre**, tal como se ilustra en el siguiente cuadro comparativo.

SOLICITUD	D1
 (i) cicloalquilo de 5 a 6 miembros sustituido  (EJEMPLO 51)  (ii) heterociclo de 5 a 6 miembros  (EJEMPLO 20)	 (i) cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sin sustitución 

Finalmente, teniendo en consideración las diferencias estructurales que existen entre los compuestos revelados por D1 y los enseñados en la presente solicitud, **queda plenamente demostrado que los compuestos de la presente invención si son novedosos a la luz de las enseñanzas de D1.**

Tenga en cuenta señor Examinador que el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica." Se entiende por estado de la técnica toda información accesible al público antes de la fecha de solicitud de la patente o su correspondiente fecha de prioridad, incluyendo solicitudes de patentes en trámite

publicadas, o con mas de 18 meses de solicitadas o reivindicadas mediante prioridad.

Por esto, dentro de lo que se considera estado de la técnica, el Examinador deberá buscar informaciones que, tal y como lo indica el Manual Andino de Patentes, "contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención."¹ Tan es así, que según el mismo documento "Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra en el antecedente, la reivindicación es nueva."²

En este sentido, es claro que el señor Examinador falla en el análisis de novedad de la presente invención, toda vez que está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características técnicas esenciales del método tal como ha sido definido en las reivindicaciones de la presente solicitud. En otras palabras, el señor Examinador está considerando una referencia que, si bien está relacionada con el campo técnico de la invención, no constituye una anticipación relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud porque no contiene explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención bajo estudio.

Tal y como lo he ilustrado, la invención cuyas reivindicaciones se solicita patentar incluye elementos esenciales que la diferencian de la anterioridad citada por el Examinador, diferencias que por lo demás distan mucho del criterio de banalidad establecido como límite mínimo del estado de la técnica y que hacen de este un desarrollo que no solo es nuevo sino además inventivo.

En efecto, se ha encontrado que dichos compuestos tienen mejores valores de hERG IC₂₀. hERG IC₂₀ es una medida *in vitro* para el riesgo cardiovascular. Este es de vital importancia si se tiene en cuenta que una de las principales preocupaciones de las compañías farmacéuticas y agencias reguladoras es la responsabilidad que los nuevos compuestos farmacéuticos tienen en la pro-arritmia cardiaca. La mayoría de los compuestos con este tipo de riesgos producen arritmias cardiacas mediante el mismo mecanismo electrofisiológico: una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y un consecuente incremento en la incidencia de un tipo de arritmia conocida como *torsades pointes*.

Con respecto a este hecho, en los últimos años se ha establecido que el bloqueo del canal hERG K⁺ es a menudo responsabilidad de compuestos que

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, Página 65, Segunda Edición, 2004.

² *Ibid.*, página 66.

inducen prolongación del intervalo QT. De tal manera que la evaluación de seguridad de los compuestos candidatos a fármacos puede iniciarse por la determinación de su potencial como bloqueadores de los canales hERG clonados expresados en células mamíferas. **Entre mayor sea el valor de IC₂₀ para un compuesto en el test hERG, menor será el riesgo de que el compuesto cause efectos secundarios cardiovasculares indeseados.**

En conexión con lo anterior, los datos de actividad mostrados en la tabla que se anexa al presente memorial, muestran que **los valores hERG IC₂₀ de los compuestos de la presente invención son entre 6 y 300 veces mas grandes que los que presentan los compuestos enseñados por D1. Por tal razón el riesgo que los compuestos de la presente invención causen efectos cardiovasculares secundarios es mucho menor.**

Bajo este panorama, es claro que la persona versada en la materia, familiarizada con los compuestos enseñados en D1, no vería de manera obvia que la modificación del fragmento cicloalquilo (sustituyente R3) de los compuestos **podría llevarlo a obtener valores mucho más altos en el test hERG.**

8. **CONCLUSIÓN**

Queda entonces claro que las objeciones relativas a la claridad del capítulo reivindicatorio, inclusión de usos y métodos de tratamiento fueron superadas mediante la cancelación de las reivindicaciones correspondientes.

Finalmente se demostró que entre los compuestos de la presente invención y los enseñados en D1 existen amplias diferencias estructurales no obvias para la persona versada en la materia, las cuales otorgan un efecto técnico inesperado a los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

9. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 08-42,340, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, **que reemplaza al actualmente presentado,** en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (c) Copia del Anexo 1 correspondiente a la Tabla de Datos de Actividades hERG.

LLOREDA & CIA. S. A.

10. En vista de lo anterior, atentamente me permito solicitar a ese Despacho, proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y de los argumentos aquí expuestos y con base en ellos conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA
SEXTA
BOGOTÁ, D.C.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **12 MAY 2008**
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*

quien (es) exhibió(eron) la(s) C.C.
C.C. No 39690713
TP No 53215
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto. En testimonio se firmó esta diligencia.

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



306

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 42,340
FECHA : MAYO 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574693	28/05/2008	5,658,000.00

***** CONCEPTO *****

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

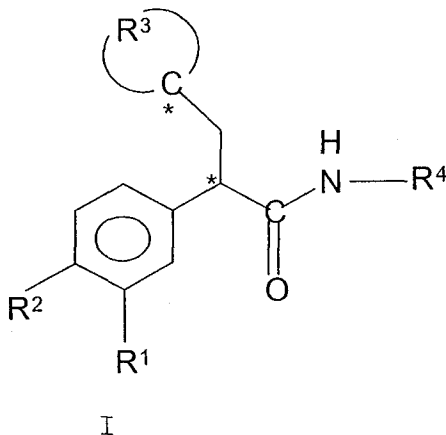
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

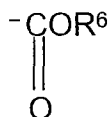
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula:



en donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halo,
5 amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo inferior, $-OR^5$,



perfluoro-alquilo inferior, tioalquilo inferior, perfluoro-
tioalquilo inferior, sulfonil alquilo inferior, perfluoro-
sulfonilalquilo inferior, sulfinil alquilo inferior, o
sulfonamido;

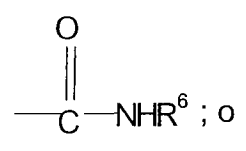
10 R^3 es una cadena de alquilo no ramificada de 4-5 átomos de
carbono o una cadena de heteroalquilo no ramificada de 3-4
átomos de carbono más un átomo de oxígeno o de azufre, en
donde la cadena, en combinación con el átomo de carbono al
que está unida, forma un anillo de cinco o seis miembros, y

15 cuando la cadena no contiene heteroátomos,

un carbono miembro de la cadena está sustituido
con una fracción seleccionada del grupo
consistente en hidroxi, oxo, hidroxiiimino,
metoxiiimino, halo, metoxilo, y acetoxilo, o

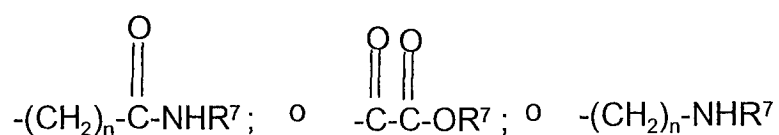
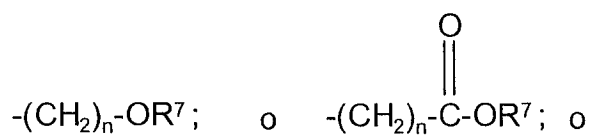
un carbono miembro de la cadena está disustituido
con un hidroxilo y un alquilo inferior o está
disustituido con halógeno
cuando la cadena contiene un heteroátomo O,
5 la cadena no está sustituida, y
cuando la cadena contiene un heteroátomo S,
la cadena no está sustituida o el heteroátomo S
miembro de la cadena está sustituido por un grupo
oxo;

10 R⁴ es



un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no
sustituido o mono-sustituido unido por un átomo de carbono
del anillo al grupo amina mostrado, cuyo anillo
heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3
15 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno,
siendo un heteroátomo nitrógeno que es adyacente a dicho
átomo de carbono enlazante del anillo; dicho anillo
heteroaromático mono-sustituido estando mono-sustituido en
una posición diferente al átomo de carbono del anillo
20 adyacente a dicho átomo de carbono enlazante con un
sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo
inferior, halo, nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior,
amidooxima, o

25



n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, o perfluoro-alquilo inferior; R^6 es alquilo inferior; y R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;

* denota un átomo de carbono que es asimétrico en todos o la mayoría de los compuestos de fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halo, perfluoro-alquilo inferior, o sulfonil alquilo inferior.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^1 es hidrógeno, halo, o perfluoro-alquilo inferior.

15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es halo o sulfonil alquilo inferior.

20 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la combinación de R^3 y el átomo de carbono al que está unido R^3 es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidro-tiopiranilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido tal como se define en la

reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la combinación de R^3 y el átomo de carbono al que está unido R^3 es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahydro-tiopiranilo, ciclopentilo, 2-hidroxi-ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, 4-hidroxi-ciclopentilo, 2-oxo-ciclopentilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclopentilo, 2-hidroxiimino-ciclopentilo, 3-hidroxiimino-ciclopentilo, 4-hidroxiimino-ciclopentilo, 2-metoxiimino-ciclopentilo, 3-metoxiimino-ciclopentilo, 4-metoxiimino-ciclopentilo, 2-fluorociclopentilo, 3-metoxi-ciclopentilo, 3-acetoxi-ciclopentilo, 2,2-difluoro-ciclopentilo, 3,3-difluoro-ciclopentilo, o 3-hidroxi-3-metil-ciclopentilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 es $-C(O)NHR^6$ o un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, cuyo anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno que es adyacente al átomo de carbono enlazante del anillo; estando dicho anillo hetero-aromático mono-sustituido en una posición en un átomo de carbono del anillo que no sea la adyacente a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, halo, ciano, amidooxima, $-(CH_2)_n-OR^7$ o $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es tiazolilo, pirazinilo, o piridinilo, opcionalmente mono-sustituido en una posición en un átomo de carbono del anillo que no sea la adyacente al átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en metilo cloro, bromo, ciano, amidooxima, $-(CH_2)_n-OR^7$ y $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^5 es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^6 es metilo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^7 es hidrógeno o metilo.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde n es 0 ó 1.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo consistente en:

- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionil]-3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,

- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-
3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-
propionil]-3-metil urea,
- 5 1-[2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-
propionil]-3-metil-urea,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-N-
10 tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
- 3-(2-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
- 15 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-
propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-
2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-
20 il-propionamida,
- 3-(3-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
- 25 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilocarbamoílo)-etilo]-
ciclopentilo ester,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-
propionamida,

- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-
2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
- 5 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-
10 tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
- 15 2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-
20 piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-
(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de
metilo,
- Ácido 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-
25 (tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,
- N-(5-Hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-Metilsulfonil-3-
trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-
propionamida,

- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
- 5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida,
- 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
- 10 (tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-
- 3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida,
- 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
- (tetrahidro-furan-3-il)-propionamida,
- 15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-
- ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-
- ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-
- 20 ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-
- pirazin-2-il-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-
- ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-
- ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-
- ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

- N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 5 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 10 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida,
- 15 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
- 20 (tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
- 25 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-

- (tetrahidro-tiopiran-3(R)-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -
tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-N-
5 pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-
il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-
il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-
15 il)-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-
ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-
fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-
il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-
25 ciclohexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-
ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-

fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-propionamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo consistente en:

- 5 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida
10 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxi-carbamimidoilo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida
20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
25 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida

5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida

10 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

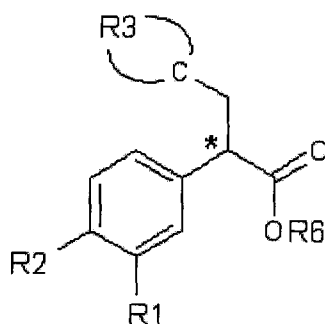
15 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que es 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida.

20 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25 17. Un proceso para la elaboración de una composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende combinar un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 con un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

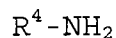
18. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

19. Proceso para la elaboración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dicho proceso comprendiendo:

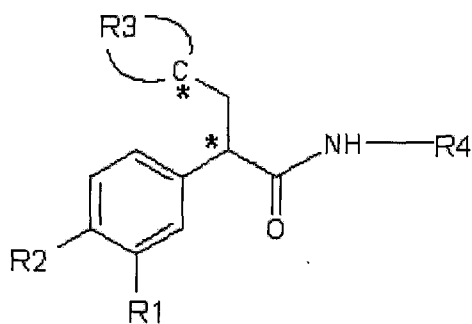


a) reacción de un compuesto de fórmula VIII en donde R¹, R², R³, y R⁶ son tal como se definen en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula X



para producir un compuesto de fórmula I

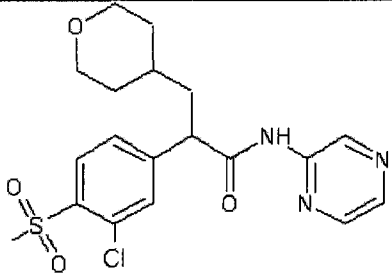
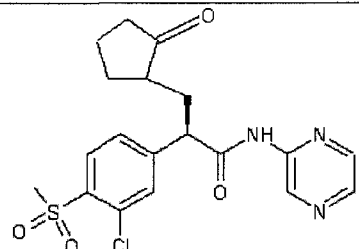
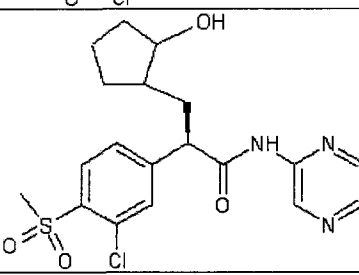
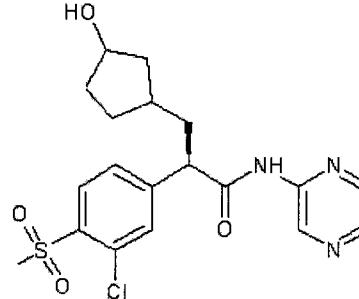
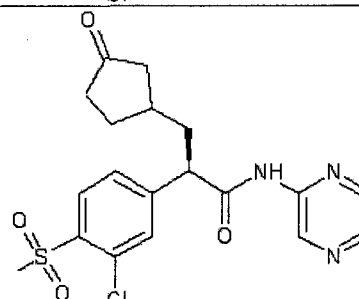
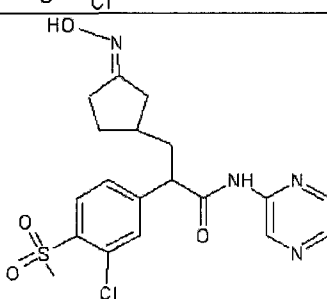


en donde R¹, R², R³, R⁴ y * son tal como se han definido en la reivindicación 1;

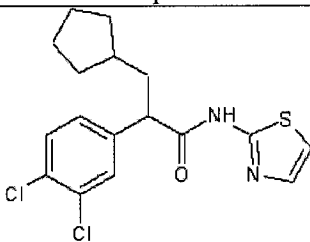
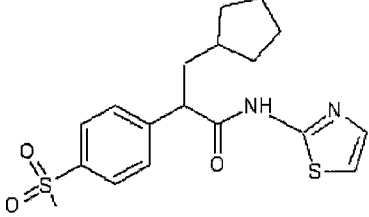
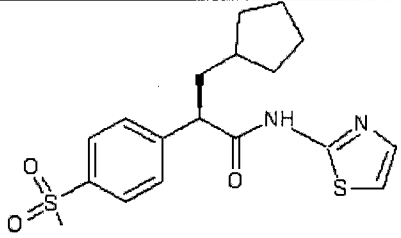
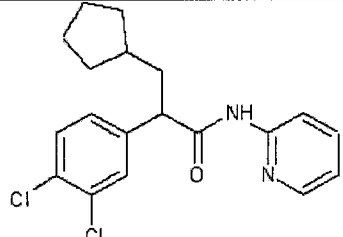
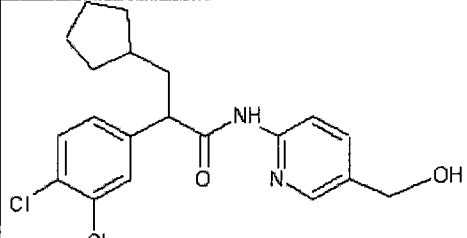
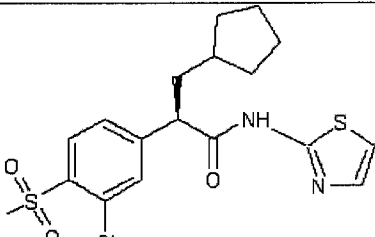
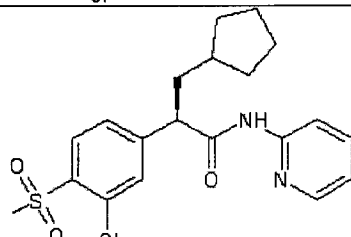
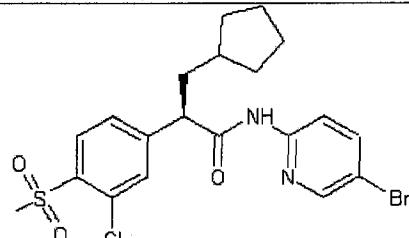
b) reacción de un compuesto de fórmula IX

Anexo 1

Datos de Actividad hERG

Ejemplo No	Compuestos	hERG IC ₂₀ (μM)
20		33.6
30		16.3
31		29.8
38		21.0
46		14.5
51		22.0

Compuestos enseñados en WO00/58293 (D1)

Ejemplo No	Compuesto	hERG IC ₂₀
1(A)		2.5
3		1.2
13		2.8
38(A)		0.6
49		1.6
99		1.1
100		1.5
101		0.1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Alicia Lloreda

ASUNTO

Radicación 04-105761
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 004 ¹⁰⁹¹²

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP03/03844
Fecha de Presentación Internal. 14 DE Abril de 2004

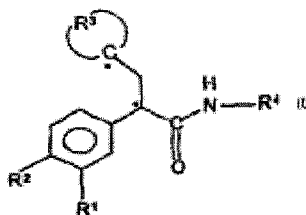
Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 28 a 249 (como se radicó inicialmente)
1.2. Reivindicaciones: Folios: 307 a 320 (como se radicó 29.05.2008)
1.3. Prioridad: US 60/376.161 de 26 de Abril de 2002.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: FENILACETAMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS USOS COMO ACTIVADORES DE LA GLUCOQUINASA, folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:



Reivindicaciones 1– 15: Compuestos de fórmula (I).
Reivindicación 16: Una composición que los contiene.
Reivindicación 17: Un proceso para elaboración de la composición farmacéutica.
Reivindicación 18: Compuestos para uso.
Reivindicación 19: Proceso para elaboración de los compuestos según (I).
Reivindicación 20: Los compuestos preparados según el proceso de la reivindicación 19.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos activadores de la glucoquinasa útiles en el tratamiento de la Diabetes tipo II.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de (I), composiciones farmacéuticas, procesos para su elaboración, usos y métodos de tratamiento.

- La invención se catalogó en la categoría A61K31/335, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 26 de Abril de 2002.

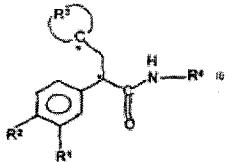
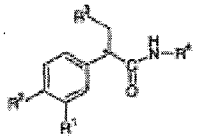
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO0058293	<i>GLUCOKINASE ACTIVATORS</i>	2000-10-05

4. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

4.1. Novedad (artículo 16 D486)

- La primera reivindicación presenta compuestos derivados de la formula (I), así como las reivindicaciones 2 a 15 y 18.
- De acuerdo con el documento citado en el numeral anterior, D1, la novedad de la solicitud se encuentra afectada, ya que el objeto de la solicitud puede ser idéntico a los compuestos revelados en D1, como puede observarse en la tabla a continuación.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES	
SOLICITUD	D1
Un compuesto de fórmula (I)	Un compuesto que comprende una amida de la formula
 Donde R1 y R2 son H, X... R4 es ---C(=O)NH-R^4 ... (R6 es alquilo inferior)	 Donde R1 y R2 son H, X... R4 es C(O)HNR40... (R40 es H, alquilo inferior...)
R3 es una cadena alquilada (C 4-5) no ramificada...	R3 es ciclo-alquilo (C 3 – 7) o alquilo inferior (C2-4)
O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- El elemento característico de las reivindicaciones, 1 a 15 y 18, ya era conocido en D1; por lo cual dichas reivindicaciones como sus composiciones, 16, y el proceso de manufactura de las mismas, 17, no pueden considerarse nuevas.

5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0058293	1 y dependientes (2 a 18)	Novedad

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante argumenta que la invención presenta diferencias estructurales en lo que respecta a R3, el cual no es idéntico en la solicitud y en D1, lo que haría **novedosa** la invención.
- En segunda instancia el solicitante exalta el **nivel inventivo** de dichas diferencias, argumentando que los compuestos de la solicitud implicarían una ventaja técnica, menor riesgo cardiovascular, lo cual pretende demostrar con medidas de hERG IC20.
- Es evidente que las posibilidades de R3 en la solicitud son mucho mas amplias que en D1, tan amplias que se pretende proteger estructuras ya publicadas, e incluso patentadas en otros países. Se requiere sea restringido el alcance de R3 y así del pliego reivindicatorio; **no es posible conceder protección a estructuras previamente conocidas.**
- De otro lado el nivel inventivo de dichas modificaciones estructurales se sustenta en el hecho de aumentar el índice hERG IC20, el cual es 10 a 20 veces mayor que el de los ejemplos seleccionados de D1. Dichos resultados no

están relacionados con el problema técnico esbozado inicialmente en el folio 28.

- En caso de que el problema técnico haya sido mal expresado en la descripción inicial, se requiere que se ajuste destacando la ventaja técnica de los compuestos de la solicitud. En la forma actual es evidente que se resuelve el mismo problema técnico con compuestos de estructura similar, de manera que **no es posible reconocer nivel inventivo.**
- Los resultados que pretenden evidenciar la ventaja técnica no son suficientes. Se presentan solamente 6 ejemplos cuando el alcance pretendido por las reivindicaciones 13 y 14 es considerablemente mayor (aproximadamente 70 ejemplos); se requiere además que sean comparados con un número equivalente de compuestos del estado de la técnica cercano (D1 preferiblemente, u otras referencias).

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 29 AGO 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.2297	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
------------------------------------	---