

LLORED A & CIA. S. A.

ABOGADOS

328
328
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-105761- -00005-0000

Reg. 2008-11-24 18:11:24 Dep. 2020 NULCREACIONE
Tra 11 PATENTELIYII Lve 379 FASENACIONALII
Act 44 RLSPULSTARLQUE Folios 32

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

FAX: 97-102021

CABLES: LLORED A

CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

www.lloredacamacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

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 Agosto de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **2297**, en relación con 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. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Antes de entrar a analizar las objeciones presentadas en contra de la presente invención, me permito manifestar que el solicitante ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, incluyendo la materia de las reivindicaciones 5 y 6 dentro de la reivindicación 1, con el fin de limitar la definición del sustituyente "R³" de la fórmula general (I).

En consecuencia, el nuevo capítulo reivindicatorio ahora presentado está constituido por 18 reivindicaciones y tiene la estructura que me permito exponer a continuación:

Nueva reivindicación 1: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada la cual ha sido modificada incluyendo la materia de las reivindicaciones 5 y 6 actualmente presentadas con el fin de limitar la definición del sustituyente "R³" presente en la fórmula general (I). En consecuencia la definición del sustituyente "R³" ahora es:

"R³ y el átomo de carbono al cual R³ está unido son tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, 2-hidróxi-ciclopentil, 3-hidroxi-ciclopentil, 4-hidroxiciclopentil, 2-oxo-ciclopentil, 3-oxo-ciclopentil, 4-oxo-ciclopentil, 2-hidroxiimino-ciclopentil, 3-hidroxiimino-ciclopentil,

4-hidroxiimino-ciclopentil, 2-metoxiimino-ciclopentil, 3-metoxiimino-ciclopentil, 4-metoxiimino-ciclopentil, 2-fluorociclopentil, 3-metoxi-ciclopentil, 3-acetoxi-ciclopentil, 2,2-difluoro-ciclopentil, 3,3-difluoro-ciclopentil, ó 3-hidróxi-3-metil-ciclopentil".

NUEVAS REIVINDICACIONES 2 A 4: Estas reivindicaciones corresponden a las reivindicaciones 2 a 4 actualmente presentadas las cuales no han sido modificadas.

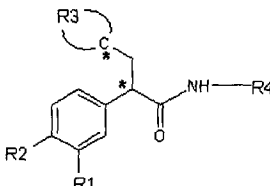
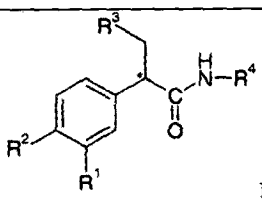
NUEVAS REIVINDICACIONES 5 A 18: Estas reivindicaciones corresponden a las reivindicaciones 7 a 20 actualmente presentadas, en la cuales se ha modificado su dependencia de conformidad con la nueva numeración.

Sobre este particular, me permito señalar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, no constituyen una ampliación de la materia originalmente reclamada, toda vez que estas corresponden a la inclusión de la materia de las reivindicaciones 5 y 6 en la reivindicación 1 con el fin de limitar la definición del sustituyente "R³" presente en la fórmula general (I) de los compuestos de la presente invención.

4. **NOVEDAD**

Ahora bien, el señor Examinador manifiesta en su Concepto Técnico número **2297** que la presente solicitud carece de novedad con base en las enseñanzas del documento WO0058293 (**D1**), asegurando 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**, como puede observarse a continuación".

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES	
SOLICITUD	D1
Un compuesto de fórmula (I)	Un compuesto que comprende una amida de la fórmula
 Donde R1 y R2 son H, X... R4 es -C(O)-NHR ⁶ ... (R ⁶ es alquilo inferior)	 Donde R1 y R2 son H, X... R4 es C(O)HNR ₄₀ ... (R ₄₀ es H, alquilo inferior...)

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES	
SOLICITUD	D1
<u>R3 es una cadena alquilada (C4-5) no ramificada...</u>	<u>R3 es ciclo-alquilo (C3-7) ó alquilo inferior (C2-4)</u>
O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En respuesta a la anterior objeción, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos con los cuales se demuestra que el documento **D1** no enseña compuestos que posean características estructurales idénticas a las características que exhiben los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

En este sentido, me permito señalar que la diferencia entre los compuestos reivindicados en la presente solicitud y los compuestos enseñados en el documento **D1** radica específicamente en el sustituyente "**R³**" presente en las fórmulas generales enseñadas en cada uno de estos documentos. Este hecho se evidencia claramente al analizar las definiciones dadas para el sustituyente "**R³**" en la presente solicitud, y la definición dada en el documento **D1**, las cuales son mencionadas a continuación.

Nótese entonces que de conformidad con la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud, el sustituyente "**R³**" tiene la siguiente definición:

"R³ y el átomo de carbono al cual R³ está unido son tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tretahidrotiopiranil, 2-hidróxi-ciclopentil, 3-hidroxi-ciclopentil, 4-hidroxiciclopentil, 2-oxo-ciclopentil, 3-oxo-ciclopentil, 4-oxo-ciclopentil, 2-hidroxiimino-ciclopentil, 3-hidroxiimino-ciclopentil, 4-hidroxiimino-ciclopentil, 2-metoxiimino-ciclopentil, 3-metoxiimino-ciclopentil, 4-metoxiimino-ciclopentil, 2-fluorociclopentil, 3-metoxi-ciclopentil, 3-acetoxi-ciclopentil, 2,2-difluoro-ciclopentil, 3,3-difluoro-ciclopentil, ó 3-hidróxi-3-metil-ciclopentil".

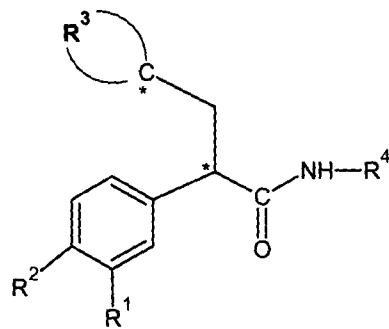
Por su parte, la reivindicación 1 del documento **D1** enseña que el sustituyente "**R³**" de la fórmula general (I) allí enseñada tiene la siguiente definición:

"R³ es cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono".

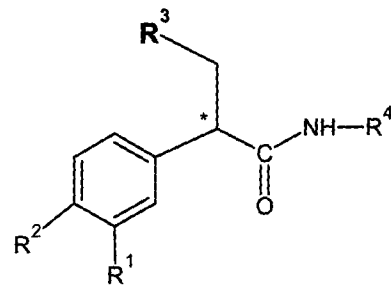
De conformidad con las definiciones antes mencionadas, es claro que ninguno de los grupos a los cuales equivale el sustituyente "**R³**" de los compuestos de la presente invención está dentro del alcance de la definición dada en el documento **D1** para el sustituyente "**R³**" de los compuestos allí enseñados, toda vez que

mientras el sustituyente "R³" de los compuesto de la presente invención equivale a un heterociclo o un ciclopentilo que siempre está sustituido, el sustituyente "R³" de los compuestos enseñados en el documento D1 equivale a un cicloalquilo que nunca está sustituido o un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono.

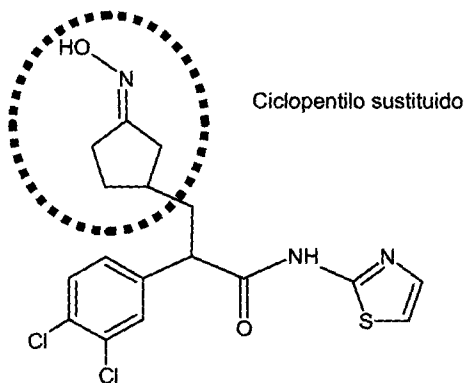
En conexión con lo anterior, me permito presentar a continuación una comparación estructural de las fórmulas generales enseñadas en la presente solicitud y en el documento D1, y de algunos de los compuestos ejemplificados en cada uno de estos documentos, en la cual se resaltan las diferencias mencionadas en los párrafos anteriores.



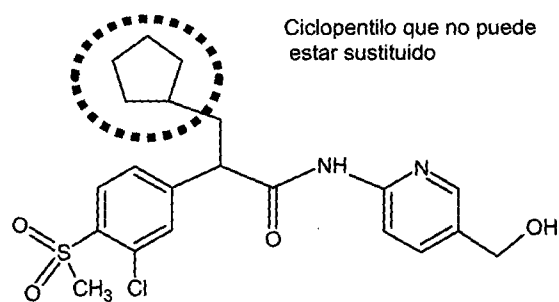
I
SOLICITUD



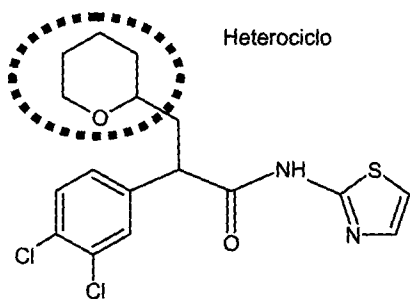
I
Documento D1



Ejemplo 50
SOLICITUD



Ejemplo 52
Documento D1



Ejemplo 9
SOLICITUD

De conformidad con los argumentos expuestos anteriormente, ha quedado completamente demostrado que ninguno de los compuestos reivindicados en la presente invención está dentro del alcance del documento **D1**, esto es, ninguno de los compuestos de la presente invención está dentro del alcance de la fórmula general (I) enseñada en el documento **D1**. Por lo tanto, el documento **D1** no puede ser considerado como una anterioridad relevante para desvirtuar la novedad de la presente invención.

Aclarado el indiscutible carácter novedoso que tienen los compuestos reivindicados en la presente solicitud frente a los compuestos enseñados en el documento **D1**, considero ahora importante señalar las ventajas en términos de actividad como Activadores de Glucoquinasa y en términos de la disminución de efectos secundarios indeseados que tienen los compuestos de la presente invención frente a los compuestos enseñados en el documento **D1**.

En este sentido, me permito en primer lugar dirigir la atención del señor Examinador a la Tabla No. 1 y Tabla No. 2 contenidas en el **Anexo 1** que se adjunta al presente escrito, en las cuales se presentan los datos de actividad (como Activadores de glucoquinasa) de los compuestos enseñados en el documento WO0058293 (**D1**) y de los compuestos reivindicados en la presente solicitud. Estos datos de actividad están expresados en valores de "**SC_{1.5}**" (es decir, la concentración del activador que produce un aumento de un 50% en la actividad de glucoquinasa).

En la Tabla No. 1 se evidencia claramente que los compuestos enseñados en el documento **D1** en los cuales el sustituyente "**R³**" corresponde a un "ciclopentilo no sustituido" presentan valores de "**SC_{1.5}**" mayores a 1.2 μM y en general valores de "**SC_{1.5}**" mayores a 1.7 μM . Por su parte, en la Tabla No. 2 se puede ver que los compuestos de la presente invención en los cuales "**R³**" corresponde a un "heterociclo" o un "ciclopentilo sustituido" presentan valores de "**SC_{1.5}**" que están por debajo de 1.5 μM y que la mayoría de los compuestos valores de "**SC_{1.5}**" que están por debajo de 0.80 μM , tal como los compuestos que corresponden a los ejemplos 21, 23, 27, 30, 34, 49, 52, entre otros, cuyos valores de "**SC_{1.5}**" corresponden a 0.228, 0.329, 0.329, 0.1945, 0.328, 0.085, 0.04 μM respectivamente.

De conformidad con lo anterior, es claro que las diferencias estructurales que los compuestos de la presente invención tienen frente a los compuestos enseñados en el documento **D1** otorgan a la gran mayoría de estos compuestos una mejor actividad como Activadores de la Glucoquinasa frente a la actividad que presentan los compuestos enseñados en el documento **D1**.

De otra parte, considero importante señalar que además de que los compuestos de la presente invención son diferentes estructuralmente de los compuestos enseñados en el documento **D1**, y que esta diferencia estructural otorga a la mayoría de estos compuestos una mejor actividad como Activadores de la Glucoquinasa frente a la actividad que presentan los compuestos enseñados en el documento **D1**, dichos compuestos también presentan una sorprendente disminución en los efectos secundarios indeseados. Específicamente en la disminución del potencial para producir efectos secundarios cardiovasculares.

Este efecto técnico es de gran importancia, toda vez que en la búsqueda de productos farmacéuticos, la persona versada en la materia no solo se enfrenta con el problema de proporcionar compuestos con una alta actividad sobre cierta enzima u objetivo (glucoquinasa en el caso que nos ocupa), sino que además se enfrenta con el problema de proporcionar compuestos que produzcan bajos efectos secundarios. En el contexto de la presente invención, ya ha quedado plenamente demostrado que los compuestos reivindicados tienen en general una alta actividad como Activadores de glucoquinasa frente a los compuestos enseñados en el documento **D1**, ahora me permito demostrar que dichos compuestos también tienen una considerable reducción en el potencial para producir efectos secundarios cardiovasculares frente al potencial que presentan los compuestos enseñados en el documento **D1**.

En este sentido me permito dirigir la atención del señor Examinador a la Tabla No. 3 y Tabla No. 4 expuestas en el **Anexo 1** que se adjunta al presente escrito, en las cuales se enseñan los valores de "hERG IC₂₀" que presentan los compuestos del documento **D1**, y los compuestos reivindicados en la presente solicitud. Estos valores de "hERG IC₂₀" son una medida *in vitro* para el riesgo cardiovascular, e indican el potencial que tienen los compuestos para bloquear los canales hERG clonados expresados en células mamíferas, de tal forma que entre mayor sea el valor de "hERG IC₂₀" para un compuesto, menor será el riesgo de que dicho compuesto cause efectos secundarios cardiovasculares.

En la Tabla No. 3 se evidencia que los compuestos enseñados en el documento **D1** presentan valores de "hERG IC₂₀" menores a 2.8 μM y en general menores a 2.0 μM . De otra parte, en la Tabla No. 4 se observa que los compuestos de la presente invención presentan valores de "hERG IC₂₀" mayores de 14.5 μM y en general mayores a 20 μM , valores son de 6 a 300 veces más grandes que los valores que presentan los compuestos enseñados en el documento **D1**, lo cual demuestra la considerable disminución que tienen los compuestos de la presente invención de producir efectos secundarios cardiovasculares.

Teniendo en cuenta los argumentos expuestos anteriormente, queda plenamente demostrado que la presencia de un "ciclopentilo sustituido" o de un "heterociclo" en el lugar del sustituyente "R³" en los compuestos de la presente invención, otorga a dichos compuestos una sorprendente disminución del riesgo producir efectos secundarios cardiovasculares, y una mejor actividad sobre la glucoquinasa frente a los compuestos enseñados en el documento D1. Estos efectos técnicos mejorados no habrían podido ser predichos de manera obvia o evidente por la persona versada en la materia interesada en las enseñanzas del documento D1, toda vez que en dicho documento no hay ninguna mención o sugerencia que motive a la persona versada en la materia a modificar el fragmento "alquilo" o "cicloalquilo no sustituido" al cual puede equivaler el sustituyente "R³" de los compuestos allí descritos, y mucho menos enseña o sugiere que dicha modificación resulte en un mejoramiento en la actividad de los compuestos y en una disminución de producir efectos secundarios cardiovasculares, hecho que demuestra que los compuestos de la presente invención además de ser novedosos frente a los compuestos enseñados en el documento D1, también son inventivos frente a los mismos.

5. **CONCLUSIÓN**

Queda entonces claro que entre los compuestos de la presente invención y los compuestos enseñados en el documento D1 existen diferencias estructurales que no son obvias para la persona versada en la materia, y que dichas diferencias otorgan a los compuestos de la presente invención efectos técnicos mejorados frente a los exhibidos por los compuestos enseñados en el documento D1, lo cual de muestra el carácter novedoso e inventivo de la presente invención.

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 08 - 89,784, 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 las tablas 1 a 4, que contienen los datos de actividad de los compuestos enseñados en el documento D1 y de los compuestos de la presente invención.

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

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. *Nov. 7, 1908*
Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C.
Comparecio(eron)
Alicia Lloreda Ricaurte

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
39690713

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 constancia se firma esta diligencia.



Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

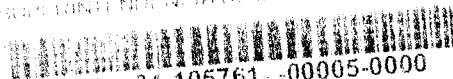


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 89,784
FECHA : NOVIEMBRE 14 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-105761-00005-0000

Fecha: 2008 11 24 de 11:29 Dep. 2020 NULORACION
TEL 311 PAD NULIYB LUG 379 FASE NACIONAL II
AT 441 RESPOLSCARLOQUEL Folios 32

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211843	14/11/2008	1,813,000.00

***** 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

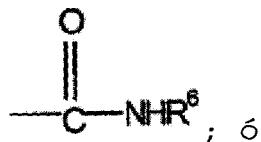
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

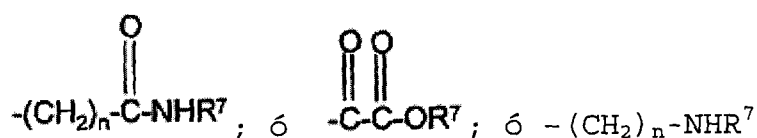
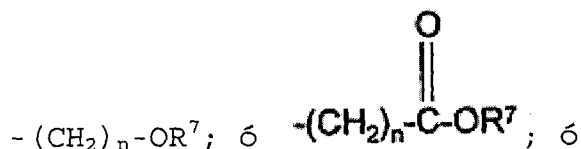
R^3 y el átomo de carbono al cual R^3 está unido son tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tretahidrotiopiranil, 2-hidróxi-ciclopentil, 3-hidroxi-ciclopentil, 4-hidroxiciclopentil, 2-oxo-ciclopentil, 3-oxo-ciclopentil, 4-oxo-ciclopentil, 2-hidroxiimino-ciclopentil, 3-hidroxiimino-ciclopentil, 4-hidroxiimino-ciclopentil, 2-metoxiinimo-ciclopentil, 3-metoxiinimo-ciclopentil, 4-metoxiinimo-ciclopentil, 2-fluorociclopentil, 3-metoxi-ciclopentil, 3-acetoxi-ciclopentil, 2,2-difluoro-ciclopentil, 3,3-difluoro-ciclopentil, ó 3-hidróxi-3-metil-ciclopentil;

R^4 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 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 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



n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, o perfluoro-alquilo inferior; R⁶ es alquilo inferior; y R⁷ 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.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ y R² 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 R¹ es hidrógeno, halo, o perfluoro-alquilo inferior.

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

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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 $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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 $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^5 es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^6 es metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^7 es hidrógeno o metilo.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde n es 0 ó 1.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, seleccionado del grupo consistente en:

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-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-ilocarbamóilo)-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-tiazol-2-il-propionamida,
- 10 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 15 2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 20 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,
- Ácido 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,
- 25 N-(5-Hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-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,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida,
10 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-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
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.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 10, seleccionado del grupo consistente
5 en:

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-
il)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida

10 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxi-
carbamimidoílo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahydro-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-
20 fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida

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

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

15 reivindicaciones 1 a 10 que es 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida.

14. Una composición farmacéutica que comprende un

compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un

20 vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15. Un proceso para la elaboración de una composición

farmacéutica de la reivindicación 14 que comprende combinar

un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 13 con un vehículo y/o adyuvante

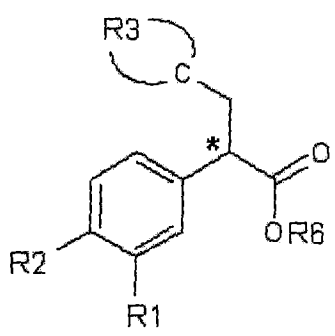
25 farmacéuticamente aceptable.

16. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 13 para su uso como sustancia

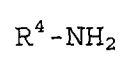
terapéuticamente activa.

17. Proceso para la elaboración de un compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, dicho proceso comprendiendo:

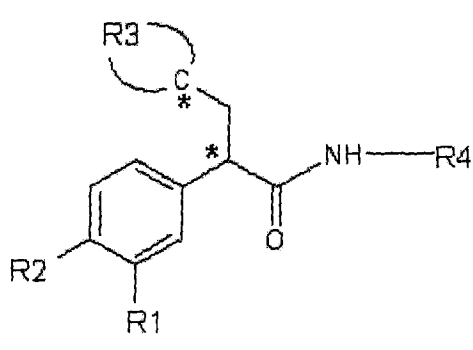


a) reacción de un compuesto de fórmula VIII en donde R¹, R², R³, y R⁶ son tal como se definen en la reivindicación 1;

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

Tabla No. 1. Actividad de los compuestos enseñados en el documento WO0058293
(D1)

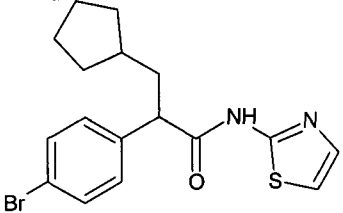
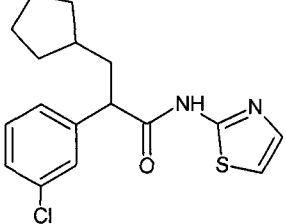
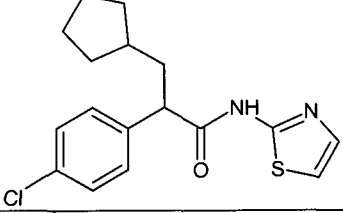
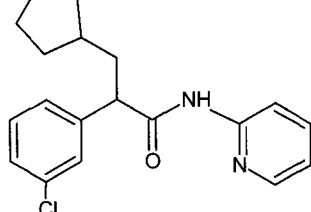
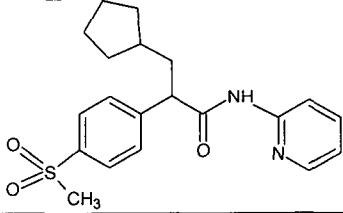
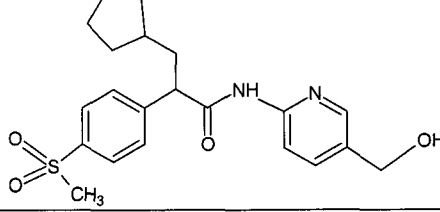
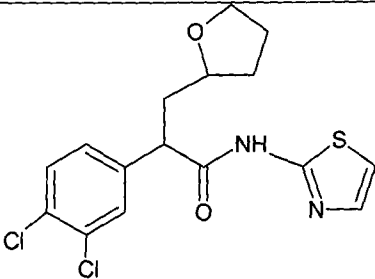
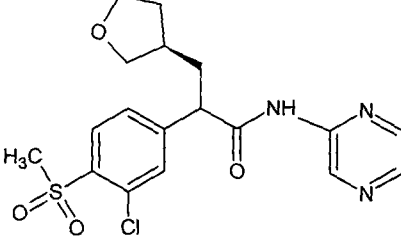
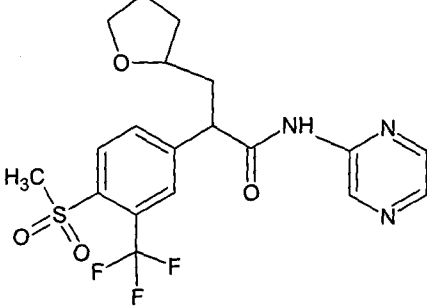
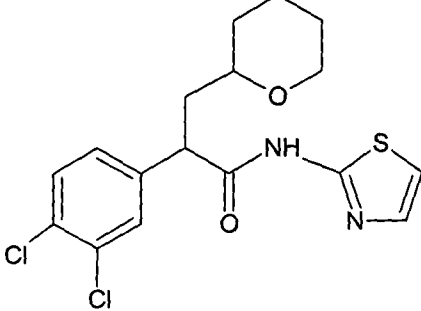
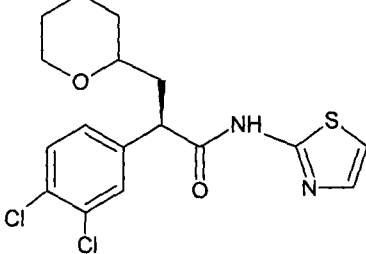
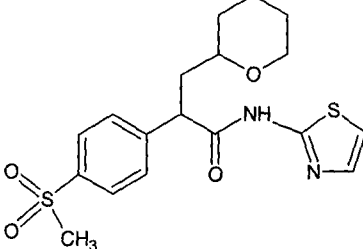
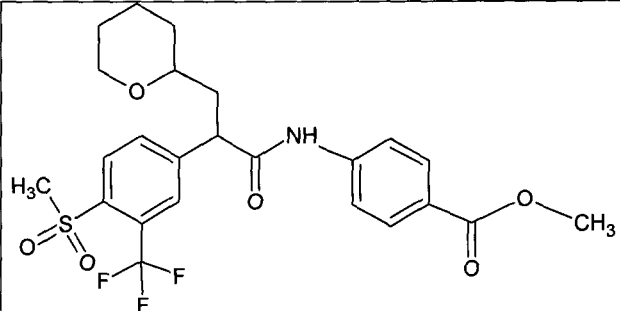
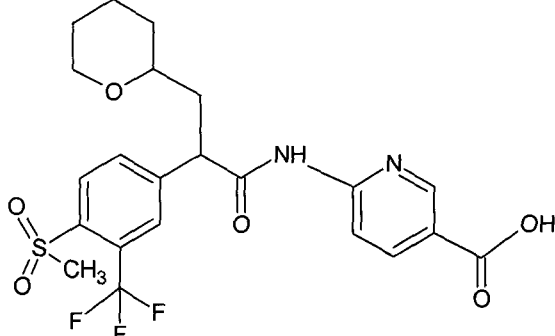
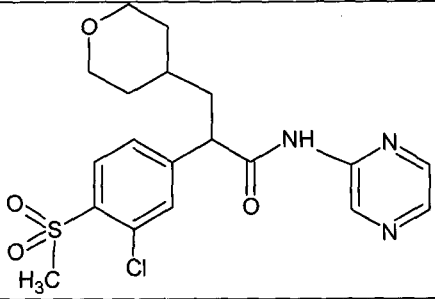
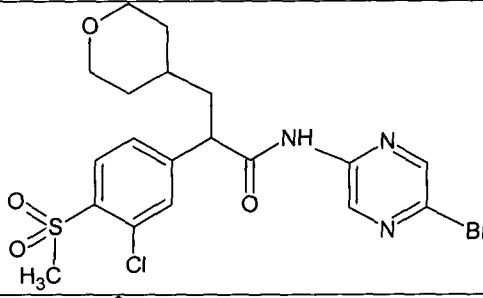
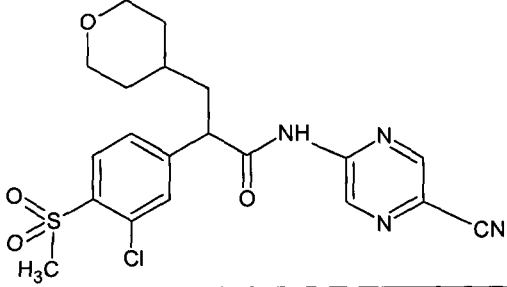
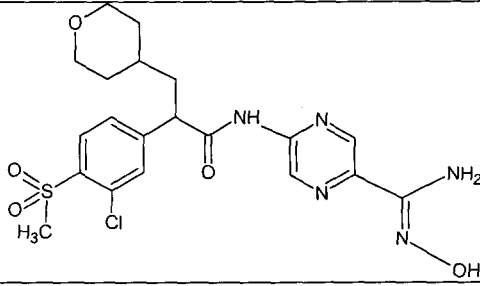
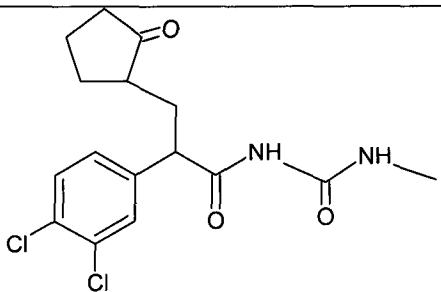
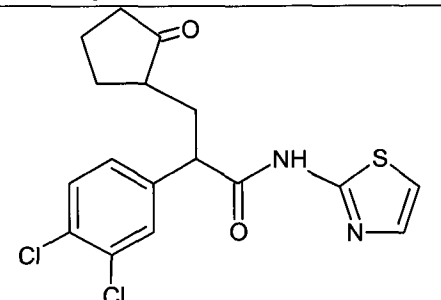
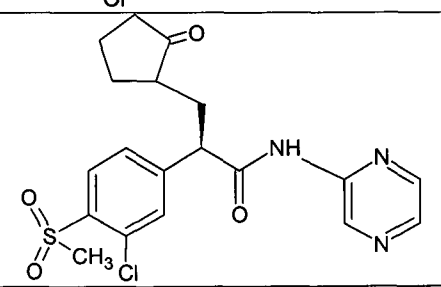
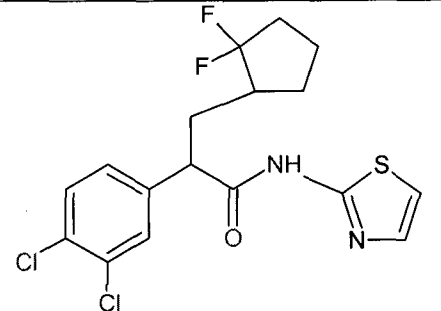
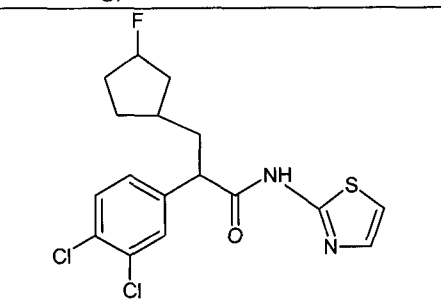
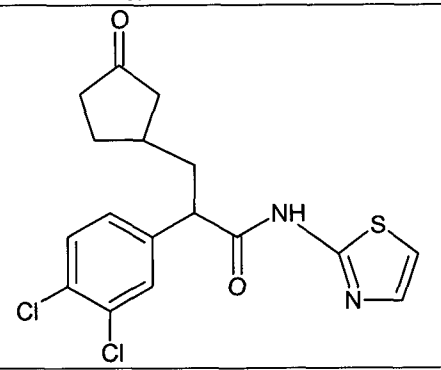
Ejemplo No.	Estructura	SC _{1.5} (μM)
2		1.8
6		1.7
7		3.1
28 B-b		2.4
42		1.206
52		5.7

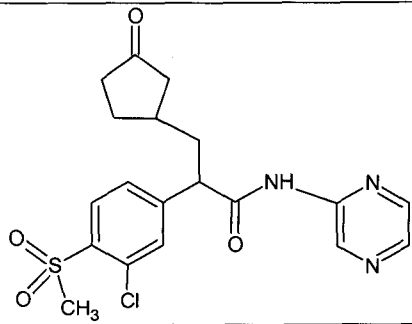
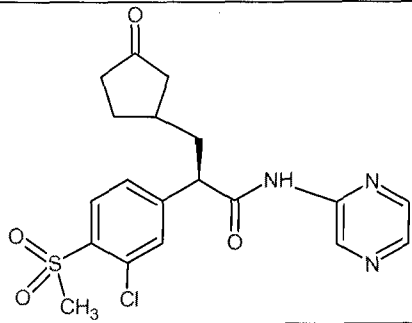
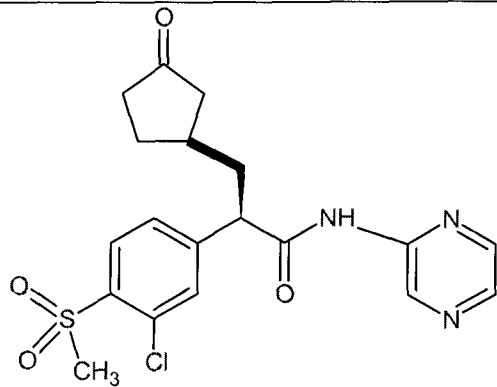
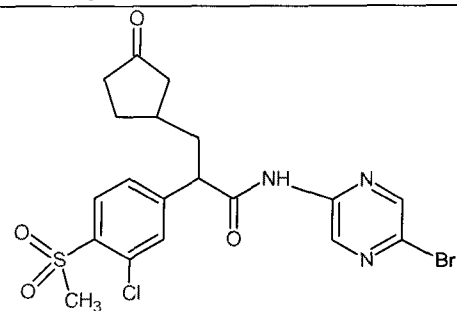
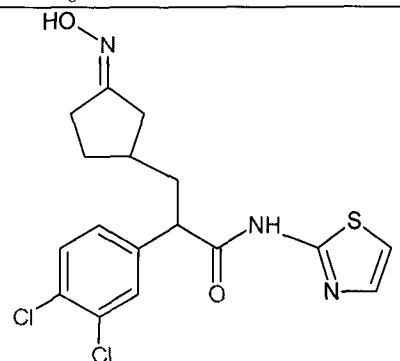
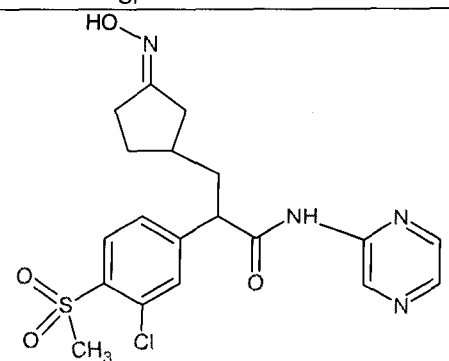
Tabla No. 2. Actividad de los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

Ejemplo No.	Estructura	SC _{1.5} (μM)
2		1.5
4		1.221
5		0.511
9		1.05
10		0.44
11		0.85

353
353

15		0.538
16		1.062
20		1.104
21		0.228
22		0.653
23		0.329

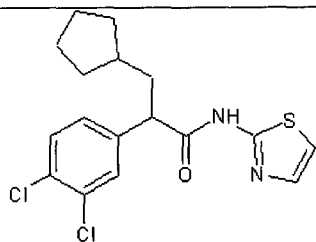
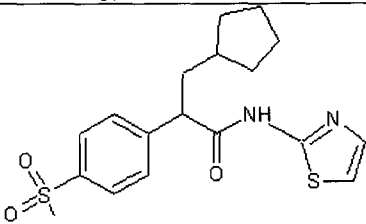
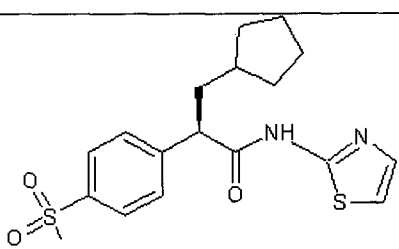
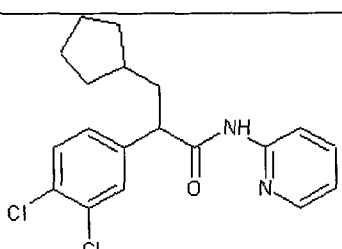
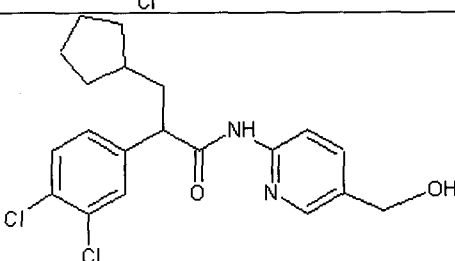
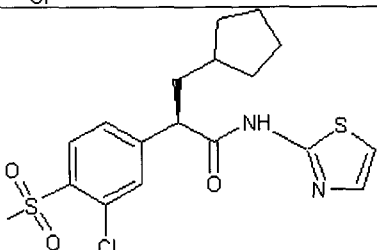
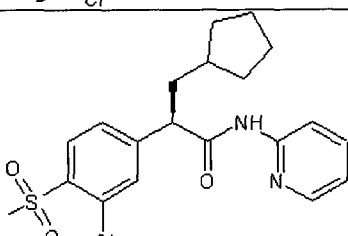
27		0.329
28		0.585
30		0.1945
34		0.328
41		0.558
43		0.482

45		0.527
46		0.327
48		0.181
49		0.085
50		0.287
51		0.258

52	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)Nc2cc(Br)nc2)C(C1CCCC1=NO)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C</chem>	0.04
53	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)Nc2ccsc2)C(C1CCCC1=NO)C2=CC(=C(C=C2)Cl)Cl</chem>	0.427
54	 <chem>CC(=O)ON=C1CCCC1C(C2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3ccncc3)C(C2=CC=C(C=C2)Cl)S(=O)(=O)C</chem>	0.308
55	 <chem>CC(=O)ON=C1CCCC1C(C2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3cc(Br)nc3)C(C2=CC=C(C=C2)Cl)S(=O)(=O)C</chem>	0.054
56	 <chem>FC1(F)CCCC1C(C2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3ccsc3)C(C2=CC=C(C=C2)Cl)Cl</chem>	0.455

357
357

Tabla No. 3. Datos de actividad hERG de los compuestos enseñados en el documento WO0058293 (D1).

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

358
358

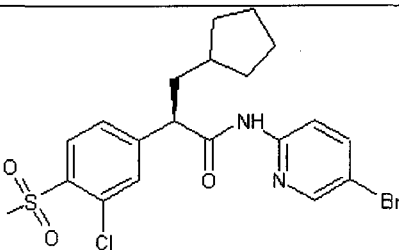
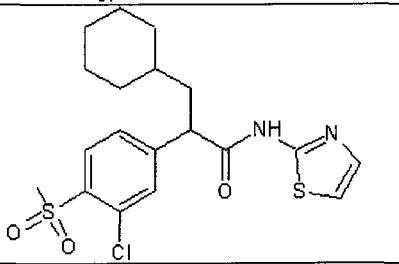
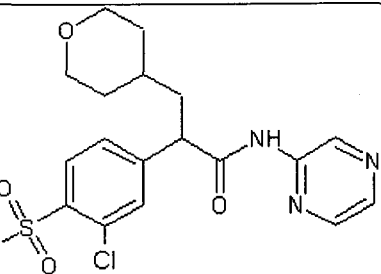
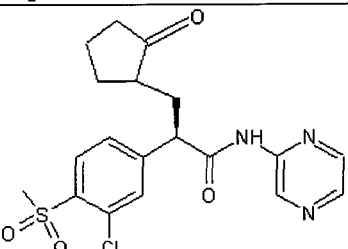
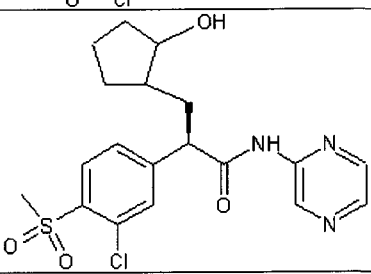
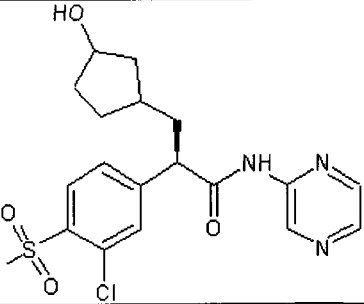
101		0.1
110		1.3

Tabla No. 4. Datos de actividad hERG de los reivindicados en la presente solicitud.

Ejemplo No.	Compuestos	hERG IC ₂₀ (μM)
20		33.6
30		16.3
31		29.8
38		21.0

D2 360 360

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/08209 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 277/46,
277/18, 309/12, 417/12, 213/75, C07C 275/50, 317/46,
A61K 31/17, 31/351, 31/426, 31/44, A61P 3/10

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) International Application Number: PCT/EP01/07994

(22) International Filing Date: 11 July 2001 (11.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/219,872 20 July 2000 (20.07.2000) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(72) Inventors: KESTER, Robert, Francis; 162 Forest Hill
Road, West Orange, NJ 07052 (US). SARABU, Ra-
makanth; 73 Forest Road, Cedar Grove, NJ 07009 (US).

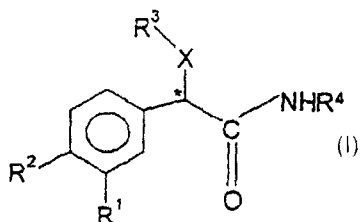
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(74) Agent: WITTE, Hubert; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (CH).



WO 02/08209 A1

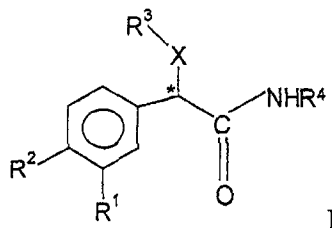
(54) Title: ALPHA-ACYL AND ALPHA-HETEROATOM-SUBSTITUTED BENZENE ACETAMIDE GLUCOKINASE ACTI-
VATORS



(57) Abstract: Compounds for the formula (I) wherein R¹ and R² are independently hydrogen or substituents; R³ is lower alkyl having from 2 to 4 carbon atoms or a 5 to 7-membered ring which is cycloalkyl, cycloalkenyl, or heterocycloalkyl having one heteroatom selected from oxygen and sulfur; R⁴ is -C(O)NHR⁵, or is R⁶; R⁶ is a heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom to the amide group and having nitrogen adjacent to the connecting ring carbon atom; and X is oxygen, sulfur, sulfonyl or carbonyl; are glucokinase activators useful for treating type II diabetes.

Claims

1. An amide selected from the group consisting of a compound of the formula:



5 wherein

R^1 and R^2 are independently hydrogen, halo, cyano, nitro, lower alkylthio, perfluoro loweralkylthio, lower alkyl sulfonyl, or perfluoro-lower alkyl sulfonyl;

R^3 is lower alkyl having from 2 to 4 carbon atoms or a 5 to 7- membered ring which is cycloalkyl, cycloalkenyl, or heterocycloalkyl having one heteroatom selected from

10 oxygen and sulfur;

R^4 is $-C(O)NHR^5$, or is R^6 ;

R^5 is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, hydroxy lower alkyl, halo lower alkyl, $-(CH_2)_n-C(O)-OR^7$, $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-OR^8$;

R^6 is an unsubstituted or mono-substituted five- or six-membered heteroaromatic ring
15 connected by a ring carbon atom to the amide group shown, which five- or six-membered heteroaromatic ring contains from 1 to 3 heteroatoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen, with one heteroatom being nitrogen which is adjacent to the connecting ring carbon atom; with said mono-substituted heteroaromatic ring being monosubstituted at a position on a ring carbon atom other than adjacent to said connecting carbon atom with a
20 substituent selected from the group consisting of lower alkyl, halo, nitro, cyano, $-(CH_2)_n-OR^9$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR^{10}$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-R^{11}$, $-C(O)-C(O)-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NHR^{13}$;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently hydrogen or lower alkyl;

X is oxygen, sulfur, sulfonyl or carbonyl;

25 the * indicates an asymmetric carbon atom;

and its pharmaceutically acceptable salts.

362

362

**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	9331
	Folios	006

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

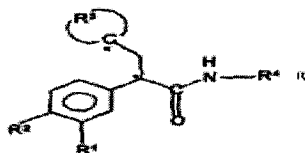
Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | | |
|------|--------------------------|--|-------------------------------|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 28 a 249 | (como se radicó inicialmente) |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 337 a 350 | (como se radicó 24.11.2008) |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | <u>US 60/376.161 de 26 de Abril de 2002.</u> | |

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– 13: Compuestos de fórmula (I).
Reivindicación 14: Una composición que los contiene.

- Reivindicación 15: Un proceso para elaboración de la composición farmacéutica.
- Reivindicación 16: Compuestos para uso.
- Reivindicación 17: Proceso para elaboración de los compuestos según (I).
- Reivindicación 18: Los compuestos preparados según la reivindicación 17.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos activadores de la glucoquinasa útiles en el tratamiento de la Diabetes tipo II (folio 31).

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. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 16 y 18 son redundantes por lo que se requiere su eliminación o la revisión de la redacción, ya que:
 - La reivindicación 16 presenta los mismos compuestos previamente reivindicados (1 a 13).
 - La reivindicación 18 pretende protección para los compuestos preparados según el proceso de la reivindicación 17. A su vez la reivindicación 17 presenta el proceso de obtención para los compuestos de las reivindicaciones 1 a 13, previamente reivindicados.
- Por lo anterior la solicitud no cumple con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.y/o art.22 Tratado PCT.

4. 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	GLUCOKINASE ACTIVATORS	2000-10-05
D2	WO0208209	Alpha-acyl and alpha-heteroatom-substituted benzene acetamide glucokinase activators	2002-01-31

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

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La primera reivindicación presenta compuestos derivados de la fórmula (I), así como las reivindicaciones 2 a 13.
- El estado de la técnica representado por D1 presenta moléculas con actividad activadora de glucoquinasa con estructura similar.
- La única diferencia con D1 es que esta solicitud menciona como opciones de R3, radicales cicloalquilo sustituídos y/o que incluyen heteroátomos, pero esto no parece conceder un efecto técnico inesperado porque estos compuestos siguen siendo activadores de glucoquinasa. Los datos experimentales presentados en el capítulo descriptivo (folio 247) no evidencian la ventaja técnica de la invención sobre el estado de la técnica. De hecho los resultados son idénticos a los reportados en la página 332 de D1 (SC1.5 menor o igual a 30 µM).
- El problema técnico en esta solicitud, es decir la necesidad de compuestos activadores de la glucoquinasa, se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que las sustituciones reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.
- Adicionalmente, D2 divulgaba previamente (folios 360 y 361) sustituyentes equivalentes a los definidos en la solicitud como R3 (anillos heterocíclicos de 5 a 7 miembros, cuyo hetero-átomo es O ó S). Una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría los compuestos de esta solicitud, que también son activadores de gluco-quinasa. Para una persona versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos, por lo cual no puede reconocerse Nivel Inventivo.

6. 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 15)	Nivel Inventivo
D2	WO0208209	1 y dependientes (2 a 15)	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante radicó nuevo capítulo reivindicatorio, el cual fue analizado en 5.1, y presenta argumentación adicional. La respuesta de esta oficina a dichos argumentos le sigue inmediatamente :
 - D1 no enseña compuestos que posean características estructurales idénticas a los compuestos reivindicados (folio 330, párrafo 1).
 - Considerando el nuevo capítulo reivindicatorio, los compuestos revelados en D1 no son idénticos a los de la solicitud.

805

- La invención presenta ventajas en términos de actividad y de efectos secundarios indeseados (folio 332, párrafo 2).
 - El nuevo capítulo reivindicatorio requirió nuevo análisis de patentabilidad, el cual se presenta en 5.1; se requiere sea restringido el alcance de R3 y así del pliego reivindicatorio.

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
14 AGO. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.2455	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
------------------------------------	---

02.