

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____

[illegible]

Re: P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ÁNTRAX E INHIBIDORES DEL FACTOR LETAL".-Clase A61K 31/00.-Expediente número 04-118.236.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 16 de Noviembre de 2007.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2155** bajo los acápites de Claridad de la Solicitud y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

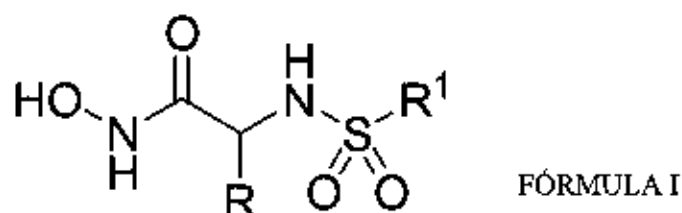
Atentamente me permito manifestar que el solicitante de la presente invención ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, **eliminando** las reivindicaciones 2 y 3, **limitando** drásticamente las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 7 y 8 originalmente presentadas, y finalmente **re-organizando** la numeración de las demás reivindicaciones que componen dicho nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial.

209
709

Sobre este particular, me permito afirmar que con las modificaciones realizadas tan sólo se pretende crear un capítulo reivindicatorio **claro y concreto**, y por lo tanto dichas modificaciones **no amplían de manera alguna el alcance de la invención actualmente presentada**, tal y como se muestra a continuación:

- La nueva reivindicación 1 corresponde a la reivindicación 1 originalmente presentada, la cual sin embargo fue limitada drásticamente de manera que ahora revela únicamente lo siguiente:

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o mezcla de ellos, donde,
 R^1 es un grupo aril $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de Ra ;
 Ra es seleccionado del grupo conformado por alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ y halógeno; y,
 R es un grupo heterocicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$.

- La nueva reivindicación 2 corresponde a la reivindicación 4 originalmente presentada, en la cual se eliminó la definición de la variable R .
- La nueva reivindicación 3 corresponde a la reivindicación 5 originalmente presentada, en la cual se eliminó el grupo metoxi como posible sustituyente del grupo fenilo correspondiente a la variable R^1 ; asimismo, en dicha nueva reivindicación 3 se eliminó la definición de la variable R .
- La nueva reivindicación 4 corresponde a la reivindicación 6 originalmente presentada, la cual sin embargo fue drásticamente limitada, de manera que ahora únicamente revela los siguientes compuestos:

- N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranil)-acetamida;
 - N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranil)-acetamida;
 - compuestos de los ejemplos 64, 74, 78, 105 y 130 de la tabla 1 que hacía parte de dicha reivindicación 6 originalmente presentada;
 - y sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de ellos.
- La nueva reivindicación 5 corresponde a la reivindicación 7 originalmente presentada, la cual sin embargo fue limitada drásticamente, de manera que ahora únicamente revela los siguientes compuestos:
- N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranil)-acetamida;
 - N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranil)-acetamida;
 - y sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de ellos.
- La nueva reivindicación 6 corresponde a la reivindicación 8 originalmente presentada, la cual sin embargo ha sido modificada para que ahora únicamente revele el siguiente compuesto:
- N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranil)-acetamida;
- y sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de éste.
- La nueva reivindicación 7 corresponde a la reivindicación 9 originalmente presentada.

Finalmente, considero pertinente resaltar una vez más que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio no amplían de ninguna manera el alcance de la solicitud en cuestión, toda vez que se encuentran plenamente sustentadas en la descripción y obedecen únicamente a la necesidad de crear un capítulo reivindicatorio claro y concreto, cumpliendo con los preceptos del Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

4.1. Descripción

i) "Los términos tales como aril, heteroaril, heterociclil sustituidos o no, alquil, arilalquil, ariloxycarbonil, alquenil, alquinil, entre otros son muy ambiguos e imprecisos lo cual conlleva a que la materia que se desea proteger sea tan amplia que no queda sustentada claramente".

De la manera más atenta me permito hacer notar que, contrario a lo afirmado por el señor Examinador en su Concepto Técnico, en la descripción de la solicitud de patente en cuestión (páginas 3 a 6 de dicho documento) se encuentra establecido adecuadamente el alcance de los términos: aril (arilC_{6-10}), heteroaril ($\text{heteroarilC}_{5-10}$), heterociclil ($\text{heterociclilC}_{5-10}$), alquil (alquilC_{1-6}), arilalquil (arilalquilC_{1-6}), alquenil ($\text{alquenilC}_{2-6\text{tio}}$), alquinil ($\text{alquenilC}_{2-6\text{tio}}$), y de todos los demás términos y/o grupos sustituyentes revelados en la descripción de la presente invención. En vista de lo anterior, atentamente considero que dichos términos son utilizados de manera precisa, y por lo tanto no crean ambigüedades con respecto a la materia que se desea proteger.

4.2. Reivindicaciones

ii) "Reivindicación 1: Los términos utilizados como aril, heteroaril, heterociclilo opcionalmente sustituidos; alquil, haloalquil, carboxisales carboxiésteres, ariloxycarbonil, heterocicloalquil, cicloalquil, heteroaril, heterociclil en donde heteroaril, heterociclil están opcionalmente sustituidos, son tan generales que no definen claramente la materia que se desea reclamar dándole una gran amplitud a esta reivindicación".

Atentamente me permito manifestar que, tal y como se planteó en el numeral 3 del presente memorial, el solicitante ha decidido limitar drásticamente el alcance de la reivindicación 1 originalmente presentada, de manera que la

nueva reivindicación 1 únicamente hace alusión a los grupos: aril C₆-C₁₀, alquil C₁-C₆ y heterocicloalquil C₃-C₁₀. Con lo anterior, considero que la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto ha sido satisfactoriamente superada.

iii) "La expresión "éster hidrolizable in vivo ó mezcla de ellos" define la materia en los términos de un resultado a alcanzar y no por las características técnicas de los compuestos, lo cual crea confusión e indefinición de la materia que se pretende proteger".

Con base en la anterior objeción, atentamente me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la expresión "éster hidrolizable in vivo ó mezcla de ellos" de las reivindicaciones 1, 6, 7 y 8 originalmente presentadas y que ahora corresponden a las reivindicaciones 1, 4, 5 y 6 del nuevo capítulo reivindicatorio. Con lo anterior, considero que la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto ha sido satisfactoriamente superada.

iv) "Las reivindicaciones 2-9: Debido a la dependencia con la reivindicación 1, igualmente presenta falta de definición por la amplitud de los términos citados".

Tal y como se comentó previamente en el numeral 3 del presente memorial, las reivindicaciones 2 y 3 originalmente presentadas fueron eliminadas, y las reivindicaciones 1 y 4 a 9 (nuevas reivindicaciones 1 y 2 a 7) fueron drásticamente modificadas para limitar el alcance de la presente invención y para crear un nuevo capítulo reivindicatorio claro y concreto.

Finalmente, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, así como los argumentos técnicos analizados hasta el momento en el presente memorial, respetuosamente considero que se han superado satisfactoriamente las observaciones realizadas por el señor Examinador con respecto a la Claridad de la presente solicitud de patente.

5. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

5.1. Argumentos del Examinador en contra del Nivel Inventivo de la presente Solicitud de Patente

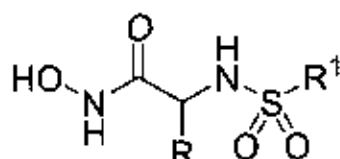
El señor Examinador, en su Concepto Técnico No. **2155** fundamenta la supuesta falta de altura inventiva de la presente invención basándose en los siguientes documentos:

i) **WO 9842659 (D1)**

ii) **WO 9952889 (D2)**

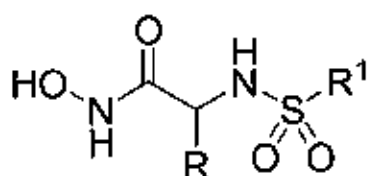
En este sentido, el señor Examinador argumenta que:

"La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula general I:



Dicho compuesto se ve afectado por el siguiente documento más cercano encontrado en el Estado de la Técnica:

D1 que enseña compuestos inhibidores de las metaloproteasas, particularmente derivados del ácido hidroxámico (folio 191 abstract y folio 193, pg3, renglones 1-10), que sirven para el mismo propósito que la invención reivindicada: tratamiento de desórdenes o enfermedades asociadas a infecciones bacteriales, mediados por metaloproteasas; representados por la fórmula general I:



La **diferencia de la solicitud con D1** es que, esta, da algunos significados diferentes a los siguientes sustituyentes:

R^1 = heterocíclico, opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^a .

R = alquil, cicloalquil, heterocicloalquil en donde heteroaril, heterocíclicil, opcionalmente sustituidos por 1 a 3 R^a y alquil opcionalmente sustituido por grupos seleccionados de ciano, heteroaril, guanidino, tio t-butil sulfonil. Pero esto, no parece conceder un efecto técnico inesperado, porque al realizar las sustituciones mencionadas por la presente solicitud en la fórmula general (I) los compuestos, resultantes, reivindicados y la composición que los

contienen, siguen siendo activos para el tratamiento de desórdenes o enfermedades asociadas a infecciones bacteriales, mediados por metaloproteasas.

En la descripción (folio 123 pg 34) solo se menciona que el ensayo de la medida de la actividad, la cual cita que el IC50 de los compuestos de la invención dirigidos a tratar el factor letal, están en un valor menor de 15 μM y se refiere específicamente a los compuestos:

N-hidroxi-2-(*R*)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-metilbutiramida y *N*-hidroxi-2-(*R*)-[(fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranil)-acetamida, con valores de IC50 de 0.13 y 0.06 μM respectivamente. Pero no se presentan resultados comparativos, con los compuestos similares del estado de la técnica en donde se muestre que los compuestos de la presente solicitud sean superiores.

Adicionalmente, no se observa la ventaja comparativa pretendida por el solicitante es decir que, estos compuestos sean más efectivos **porque producen menos o ningún efecto secundario** (folio 92 pg3), frente a los demás compuestos similares del estado de la técnica, lo cual no permite evidenciar el salto inventivo de los compuestos reivindicados.

Por lo cual Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada que es la necesidad de compuestos útiles para el tratamiento de desórdenes o enfermedades asociadas a infecciones bacteriales, mediados por metaloproteasas ya había sido resuelto por los compuestos presentados en **D1**. Adicionalmente **D2** enseña compuestos derivados de: (4-arilsulfonilamino)-tetrahidropiran-4-carboxílico ácido hidroxamidas, en los cuales se muestra que en la posición del sustituyente *R* puede existir un grupo heterociclilo (folio 196 abstract) con lo cual una persona medianamente versada en la materia podría concluir que las sustituciones del grupo *R* por un heterociclilo permitiría obtener compuestos igualmente útiles como inhibidores de la metaloproteasa.

Por lo anterior los compuestos reivindicados en esta solicitud se consideran una alternativa a los conocidos en el estado de la técnica útiles como inhibidores de las metaloproteasas, sin un efecto sorprendente, que los haga superiores a los compuestos previamente conocidos en **D1** y **D2** (folios 191

abstract; 195 pg 6 renglones 4 y 8 y folios 196 abstract; 198 pg 1, renglones 1-13; 199 pg, 2 renglones 15-20; 200 pg 11 renglones 2-4 y 10-13 y 29; 201 pg 49 renglones 13-14; 202 pg 50 renglones 26 respectivamente).

De acuerdo al análisis anterior los compuestos de las reivindicaciones 1-8 de esta solicitud no tienen nivel inventivo. Adicionalmente la composición presentada en la reivindicación 9 no es inventiva porque los compuestos que la caracterizan no tienen nivel inventivo".

En vista de lo anterior, y con el fin de responder a las objeciones realizadas por el señor Examinador, inicialmente me permito definir en forma más clara el objeto de la presente solicitud de patente.

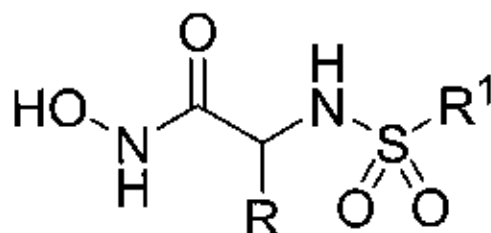
5.2. Objeto de la Invención

El ántrax es una infección bacterial aguda causada por la bacteria *Bacillus anthracis*, la cual forma esporas que son capaces de ingresar al cuerpo a través de abrasiones en la piel, inhalación o ingestión. El ántrax ocurre con mayor frecuencia en los vertebrados menores, silvestres y domésticos, pero también puede ocurrir en seres humanos que entran en contacto con animales infectados.

El *Bacillus anthracis* produce una toxina de ántrax que suele ser letal (Dixon et. Al., (1999) *N. Engl. J. Med.* 341, 815-826). Dicha toxina de ántrax está conformada por tres proteínas: un componente receptor de unión llamado antígeno protector y dos componentes enzimáticos denominados el factor edema y el factor letal ("FL"). Este último, -el factor letal-, es una metaloproteasa dependiente de zinc que ejerce efectos tóxicos mediante la hendidura o segmentación de las quinasas de proteinquinasa activada por mitógeno (MKKs).

La mayoría de cepas de *Bacillus anthracis* son sensibles a un amplio rango de antibióticos. Las terapias prescritas comúnmente son ciprofloxacina, penicilina o doxiciclina. Sin embargo, la eficacia y los efectos secundarios de estos agentes no son los ideales. Adicionalmente, mientras que los antibióticos pueden matar la bacteria que causa el ántrax, la toxina del ántrax puede continuar su acción dañina en el cuerpo, incluso cuando las propias bacterias estén muertas; en consecuencia, actualmente existe la necesidad de proporcionar compuestos efectivos para la inhibición del factor letal de la toxina del ántrax.

La presente invención revela compuestos químicos que presentan la siguiente estructura química general:



donde:

R¹ es un grupo aril C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de Ra ;

Ra es seleccionado del grupo conformado por alquilC₁-C₆ y halógeno; y,

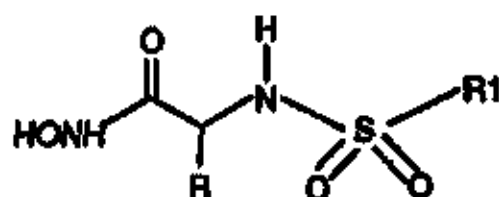
R es un grupo heterocicloalquil C₃-C₁₀.

Dichos compuestos resultan ser, de manera sorprendente, inhibidores eficaces del factor letal de la toxina ántrax. Así, por ejemplo, las pruebas de enlace entre los compuestos revelados en la presente invención y la enzima del factor letal de la toxina ántrax, han arrojado valores de IC₅₀ no mayores a 15 µM. Específicamente, compuestos como el N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-metilbutaramida, y el N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida, los cuales son revelados en la presente invención, muestran valores de IC₅₀ de inhibición del factor letal de la toxina ántrax de 0.13 µM y 0.06 µM, respectivamente.

Con base en los anteriores comentarios relacionados con el objeto de la solicitud en cuestión a partir de lo revelado en la presente invención, a continuación me permito analizar las afirmaciones formuladas por el señor Examinador en relación con el requisito de Nivel Inventivo, mostrando además una serie de argumentos técnicos que permiten superar completamente dichas objeciones.

5.3. Consideraciones respecto al documento WO 9842659 (D1)

En términos generales, el documento **D1** revela compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



donde:

R es hidroxil, hidrógeno, alquénilo, alquínilo o arilo; y,

R1 es aril o heteroaril.

Por un lado, dichos compuestos inhiben la formación de CD23 soluble humano, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de condiciones patológicas asociadas con la excesiva producción de CD23 soluble, tales como enfermedades autoinmunes y alergias.

Por otro lado, los compuestos revelados en el documento **D1** son útiles en el tratamiento y profilaxis de condiciones relacionadas con TNF. Específicamente, los autores de dicho documento revelan que los compuestos de la invención son inhibidores potentes y selectivos del desarrollo o elaboración de CD23 y de TNF, sin que dicha actividad se encuentre relacionada con la inhibición de metaloproteasas de matriz.

Con base en lo anterior, y con el ánimo de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra del carácter inventivo de la presente solicitud frente a las enseñanzas del documento **D1**, atentamente me permito analizar lo siguiente:

- Tal y como lo afirma el señor Examinador en su Concepto Técnico, los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan claras diferencias estructurales frente a los compuestos revelados en el documento **D1**, toda vez que las definiciones de los grupos sustituyentes **R** y **R1** enseñadas por cada documento son diferentes.
- De acuerdo a lo afirmado por el señor Examinador, el documento **D1** "enseña compuestos inhibidores de las metaloproteasas, particularmente derivados del ácido hidroxámico, que sirven para el mismo propósito que la invención reivindicada: tratamiento de desórdenes o enfermedades asociadas a infecciones bacteriales,

mediados por metaloproteasas", basándose en lo revelado en la página 3, renglones 1-10, de dicho documento D1.

Sin embargo, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que si bien los compuestos revelados en **D1** son útiles, por ejemplo, en el tratamiento y profilaxis de condiciones mediadas por TNF (Tumor Necrosis Factor), dichos compuestos actúan inhibiendo de manera potente y selectiva el desarrollo o formación de TNF, presentando poca o nula actividad como inhibidores de metaloproteasas de matriz, es decir, su mecanismo de acción no se encuentra relacionado con la inhibición de metaloproteasas de matriz (ver por ejemplo página 7 - líneas 27 a 32 de la descripción del documento **D1**).

En las páginas 2 y 3 de la descripción del documento **D1**, los autores enseñan que la TNF α es una citoquina que interviene en procesos inflamatorios, y su formación o desarrollo se debe a la segmentación de la secuencia de aminoácidos en el precursor inactivo para generar la forma desarrollada. Adicionalmente revelan que dicha segmentación de la TNF α es llevada a cabo por una metaloproteasa, y que en vista de esto, los compuestos hasta el momento reportados para inhibir la segmentación de la TNF α por la enzima de formación de TNF pueden ser descritas como inhibidores de metaloproteína de matriz, particularmente derivados del ácido hidroxámico. Sin embargo, resulta de gran importancia resaltar una vez más que los autores de dicho documento revelan que los compuestos enseñados inhiben de manera potente y selectiva la formación o desarrollo de TNF a su forma activa, pero sin actuar como inhibidores de metaloproteasas de matriz.

En conexión con lo anterior, resulta claro que las enseñanzas del documento **D1** se encuentran dirigidas a proporcionar compuestos químicos útiles en la inhibición de procesos inflamatorios ya sea en respuesta a la presencia de bacterias, endotoxinas, virus y parásitos, o en respuesta a la superproducción de TNF α como resultado de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.

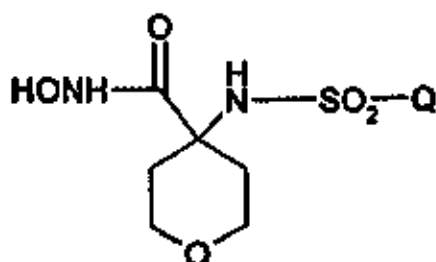
219
219

- De otro lado, y en un aspecto completamente diferente a lo planteado anteriormente, los compuestos de la solicitud de patente en cuestión han demostrado ser eficaces en la inhibición del factor letal que hace parte de la toxina ántrax. Como se comentó previamente en el presente memorial, dicho factor letal es una metaloproteasa dependiente de zinc que ejerce efectos tóxicos mediante la hendidura o segmentación de las quinasas de la proteínquinasa activada por mitógeno (MKKs), es decir, el factor letal es una metaloproteasa bacteriana que actúa sobre las MKKs dentro de las células.

En vista de todo lo anterior, considero que una persona versada en la materia no podría basarse en las enseñanzas del documento **D1** para suponer que los compuestos revelados en la presente solicitud de patente sean inhibidores eficaces del factor letal del ántrax, toda vez que, tal y como se demostró previamente, los compuestos enseñados en D1 tienen objetivos y mecanismos de acción completamente diferentes.

5.4. Consideraciones respecto al documento WO 9952889 (D2)

En términos generales, el documento **D2** revela hidroxamidas del ácido (4-arilsulfonilamino)-tetrahidropirán-4-carboxílico, las cuales presentan la siguiente estructura química general:



En donde **Q**, tal y como lo firma el señor Examinador en su Concepto Técnico puede representar un grupo heterocíclico, entre otros cientos de posibilidades (página 4 de la descripción de **D2**).

De acuerdo al autor, dichos compuestos son inhibidores de metaloendopeptidasas de zinc y son útiles en el tratamiento de condiciones seleccionadas del grupo consistente de, por ejemplo, artritis, enfermedad de Crohn, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reacciones alérgicas,

enfermedad periodontal, osteoporosis, entre mucha otras (ver resumen del documento D2).

Teniendo en cuenta las enseñanzas de dicho documento D2, resulta evidente que aparte de las claras diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente invención y los compuestos enseñados en D2, dicho documento no enseña de ninguna manera la posible utilidad de los compuestos allí revelados como inhibidores del factor letal de la toxina ántrax, lo cual no resulta obvio para una persona versada en la materia, toda vez que D2 enseña únicamente la utilidad de los compuestos revelados como inhibidores de metaloproteasas de mamíferos y básicamente de humanos, y particularmente metaloproteasas de matriz que actúan sobre sustratos como el colágeno y otras proteínas de matriz extracelulares (página 1 – líneas 10 a 26 de la descripción de D2).

En contraste con lo anterior, y tal como se ha comentado en repetidas ocasiones a lo largo del presente memorial, el factor letal es una metaloproteasa bacteriana, la cual actúa dentro de las células sobre un tipo diferente de sustrato de proteína, y específicamente sobre las quinasas de proteinquinasa activada por mitógeno (MKKs). En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia no puede encontrar en las enseñanzas del documento D2 ninguna sugerencia que le indique que luego de realizar las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos revelados en la presente solicitud de patente, dichos novedosos compuestos puedan actuar como inhibidores de metaloproteasas que actúan sobre sustratos de proteína intracelular, como por ejemplo el factor letal, y no como inhibidores de metaloproteasas que actúan sobre proteínas de matriz extracelular, como si lo hacen los compuestos revelados en el documento D2.

Debe tenerse en cuenta que de acuerdo al Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, "una invención tiene Nivel Inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente en el estado de la técnica".

De acuerdo con el Manual Andino de Patentes, para determinar si una invención es obvia o no, conviene dar respuesta a tres interrogantes básicos:

- (i) "Estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- (ii) Estaba en capacidad esa persona "de resolverlo en la forma que se reivindica?
- (iii) Estaba en capacidad esa persona "de prever el resultado?

El Examinador podrá concluir que la invención es obvia si y sólo **"si la respuesta es afirmativa en los tres casos¹".**

En el caso que nos ocupa, las respuestas a los tres interrogantes sugeridos resulta negativa, ya que como se demostró ni **D1** ni **D2** hacen referencia al problema técnico que pretende resolver la presente invención. Este problema técnico no es tan general, como lo plantea el Señor Examinador en su estudio al afirmar que lo que se pretende es simplemente el "buscar conceptos útiles para el tratamiento de desordenes o enfermedades asociadas a infecciones bacterianas". Debe ser claro para el Señor Examinador, que lo que plantea como problema técnico la presente invención es la necesidad de compuestos útiles para el tratamiento del ántrax o la inhibición del factor letal, que es una metaloproteasa bacterial que no se encuentra en las enseñanzas de **D1** o **D2**, ni puede ser derivada de su lectura por un experto en la materia que no cuente con referencias a las reivindicaciones de la presente solicitud, y que no puede derivarse de la combinación de **D1** y **D2**. Luego la persona versada en la materia no podrá plantearse siquiera el problema técnico de la necesidad de compuestos para inhibir factor letal de la lectura de documentos referidos a infecciones bacterianas en general. Igualmente, en el evento remoto de considerar que así lo hiciera, es claro que no podría deducir el compuesto que se reivindica, ni mucho menos el resultado que éste produce.

En este sentido, para la persona versada en la materia es claro que la invención que se reivindica cuenta con nivel inventivo cuando se compara contra el arte mas cercano citado por el Examinador, ya que dicho arte previo no revela los elementos esenciales de la invención, ni permite de manera obvia su derivación.

¹ Ibid., página 78.

En vista de todo lo anteriormente planteado, atentamente considero que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **D1**, **D2** ó la combinación de ellos, cumpliendo así cabalmente con los requisitos establecidos por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN

En resumen, teniendo en cuenta las drásticas modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, así como los argumentos técnicos presentados para demostrar el evidente nivel inventivo que caracteriza a la presente solicitud de patente, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador frente a la solicitud de patente en cuestión y por tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-7,647, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones, que reemplaza a los originalmente presentados y en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas; y
- (iii) Copia de la carátula y de las páginas 2, 3 y 5 de la descripción del documento de patente WO 9842659, así como copia de la carátula y de la página 1 del documento de patente WO 9952889.

223
223

NOTARIA
SEXTA
BOGOTÁ D.C.

LLORED A & CIA. S. A.

8: En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA S E X T A DE BOGOT A
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 11 FEB 2008
Ante mi PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOT A
Comparecieron:
Alicia Lloreda Ricaurte
quien (es) exhibió (o) (n) a (s) P.F.
39.690.713
982-53215
y declaró (aron) que la (s) firma (s) que aparece (n)
en el presente documento (s) son la (s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.

NOTARIA
SEXTA
BOGOTÁ D.C.


ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén


NOTARIA S E X T A
PABLO MENDEZ
BARAJAS
16
Notario Sexto del Circulo de Bogotá

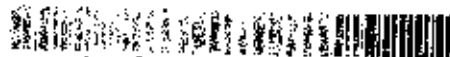
224
224

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800146009-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 03 - 7,847
FECHA : ENERO 29 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-118238-00006-0000

RECIBO OFICIAL DE CASH : 03 - 7,847
FECHA : ENERO 29 DE 2006
NÚMERO DE CASH : 04-118238-00006-0000
FOLIOS: 26

***** C O N C E P T O *****

DEPOSITANTE	TIPO CASH	BANCO	CUENTA	No. CASH	FECHA P30	VAL. P30
PEÑA Y CIA S. A	CONDICIONADO	BANCO DE BOGOTÁ	002754737	665943	29/01/2006	1,030,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. BENEFICIARIOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION	103,000.00
	12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	2 103,000.00

CASH: CIENTO TRES MIL OCHOCIENTOS

RESPONSABLE : _____

228
225

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07C 311/00		A2	(11) International Publication Number: WO 98/42659
			(43) International Publication Date: 1 October 1998 (01.10.98)
(21) International Application Number: PCT/EP98/01766		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 16 March 1998 (16.03.98)		Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(30) Priority Data: 9706255.8 26 March 1997 (26.03.97) GB			
(71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).			
(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): FALLER, Andrew [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).			
(74) Agent: WEST, Vivien; SmithKline Beecham plc, Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).			
(54) Title: NOVEL COMPOUNDS			
(57) Abstract			
Compounds of formula (I) wherein R is hydroxy, hydrogen, alkenyl, alkynyl or aryl, and R1 is aryl or heteroaryl, are useful in the treatment and prophylaxis of conditions mediated by CD23 or TNF.			
(I)			

229
176

implicated in the overproduction of IgE, the hallmark of allergic diseases such as extrinsic asthma, rhinitis, allergic conjunctivitis, eczema, atopic dermatitis and anaphylaxis (Sutton and Gould, *Nature*, 366, [1993] 421-428).

Other biological activities attributed to s-CD23 include the stimulation of B cell growth and the induction of the release of mediators from monocytes. Thus, elevated levels of s-CD23 have been observed in the serum of patients having B-chronic lymphocytic leukaemia (Sarfati *et al*, *Blood*, 71 [1988] 94-98) and in the synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis (Chomarat *et al*, *Arthritis and Rheumatism*, 36 [1993] 234-242). That there is a role for CD23 in inflammation is suggested by a number of sources. First, sCD23 has been reported to bind to extracellular receptors which when activated are involved in cell-mediated events of inflammation. Thus, sCD23 is reported to directly activate monocyte TNF, IL-1, and IL-6 release (Armant *et al*, vol 180, *J.Exp. Med.*, 1005-1011 (1994)). CD23 has been reported to interact with the B2-integrin adhesion molecules, CD11b and CD11c on monocyte/macrophage (S. Lecoanet-Henchoz *et al*, *Immunity*, vol 3; 119-125 (1995)) which trigger NO₂⁻, hydrogen peroxide and cytokine (IL-1, IL-6, and TNF) release. Finally, IL-4 or IFN induce the expression of CD23 and its release as sCD23 by human monocytes. Ligation of the membrane bound CD23 receptor with IgE/anti-IgE immune complexes or anti CD23 mAb activates cAMP and IL-6 production and thromboxane B2 formation, demonstrating a receptor-mediated role of CD23 in inflammation.

Because of these various properties of CD23, compounds which inhibit the formation of s-CD23 should have twofold actions of a) enhancing negative feedback inhibition of IgE synthesis by maintaining levels of i-CD23 on the surface of B cells, and b) inhibiting the immunostimulatory cytokine activities of higher molecular weight soluble fragments (Mr 37.33 and 29 kDa) of s-CD23. In addition, inhibition of CD23 cleavage should mitigate sCD23-induced monocyte activation and mediator formation, thereby reducing the inflammatory response.

TNF α is a pro-inflammatory cytokine which is released from stimulated cells by specific cleavage of a 76-amino acid signal sequence in the inactive precursor to generate the mature form. The cleavage of TNF α has been reported to be carried out by a metalloprotease (Gearing, A.J.H. *et al*, (1994) *Nature* 370, 555-557; McGeehan, G.M. *et al*, (1994) *Nature* 370, 558-561; Mohler, K.M. *et al*, (1994) *Nature* 370, 218-220). Compounds

reported to inhibit the cleavage of TNF α by the TNF processing enzyme can be broadly described as matrix metalloprotease inhibitors, particularly of the hydroxamic acid class.

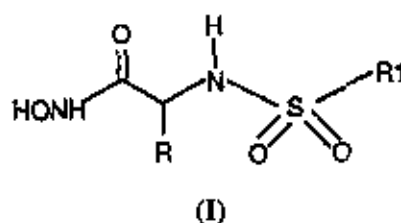
TNF α is induced in a variety of cell types in response to bacteria, endotoxin, various viruses and parasites, so that one physiological function ascribed to TNF α is a contribution to the inflammatory response to acute infection by bacteria, parasites, etc (Dinarello, C.A. (1992) Immunol. 4, 133-145). Overproduction of TNF α has been implicated in disease states such as rheumatoid arthritis, septic shock, Crohn's disease and cachexia (Dinarello, 1992).

Inhibition of processing of TNF α to the mature, active form would therefore be beneficial in the treatment of these inflammatory disorders. TNF α may also contribute to the destruction

of tissue in autoimmune disease although it is not an initiating factor in these diseases.

Confirming the importance of TNF α in rheumatoid arthritis, TNF α antibodies have been shown to reduce the severity of disease in short term studies in rheumatoid arthritis models (Elliott, M.J., et al (1993) Arthrit. Rheum. 12, 1681-1690; Elliott et al (1994) Lancet 344, 1125-1127).

According to the present invention, there is provided a compound of formula (I):



wherein R is hydroxy, hydrogen, alkenyl, alkynyl or aryl, and R1 is aryl or heteroaryl.

Alkyl, alkenyl and alkynyl groups referred to herein include straight and branched groups containing up to six carbon atoms and are optionally substituted by one or more groups selected from the group consisting of aryl, heterocyclyl, (C₁₋₆)alkylthio, (C₂₋₆)alkenylthio, (C₂₋₆)alkynylthio, arylthio, heterocyclylthio, (C₁₋₆)alkoxy, aryl(C₁₋₆)alkoxy, aryl(C₁₋₆)alkylthio, amino, mono- or di-(C₁₋₆)alkylamino, cycloalkyl, cycloalkenyl, carboxy and esters thereof, hydroxy, and halogen.

Cycloalkyl and cycloalkenyl groups referred to herein include groups having between three and eight ring carbon atoms and are optionally substituted as described hereinabove for alkyl, alkenyl and alkynyl groups.

When used herein, the term "aryl" includes phenyl and naphthyl such as 2-naphthyl.

Suitably any aryl group, including phenyl and naphthyl, may be optionally substituted by up

231
228

According to a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I) for the production of a medicament for the treatment or prophylaxis of disorders such as allergy, inflammatory disorders, and autoimmune disease, in which the overproduction of s-CD23 is implicated.

5 In a further aspect the invention provides a method for the treatment or prophylaxis of disorders such as allergy, inflammatory disorders, and autoimmune disease, in which the overproduction of s-CD23 is implicated, which method comprises the administration of a compound of formula (I), to a human or non-human mammal in need thereof.

The invention also provides a pharmaceutical composition for the treatment or
10 prophylaxis of disorders such as allergy, inflammatory disorders, and autoimmune disease, in which the overproduction of s-CD23 is implicated which comprises a compound of formula (I) and optionally a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

Particular inflammatory disorders include CNS disorders such as Alzheimers disease, multiple sclerosis, and multi-infarct dementia, as well as the inflammation mediated sequelae
15 of stroke and head trauma.

According to a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I) for the production of a medicament for the treatment or prophylaxis of conditions mediated by TNF, including, but not limited to, inflammation, fever, cardiovascular effects, haemorrhage, coagulation and acute phase response, cachexia and
20 anorexia, acute infections, shock states, graft versus host reactions and autoimmune disease.

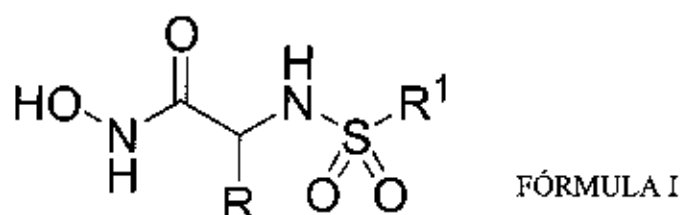
In a further aspect the invention provides a method for the treatment or prophylaxis of conditions mediated by TNF, which method comprises the administration of a compound of formula (I), to a human or non-human mammal in need thereof.

The invention also provides a pharmaceutical composition for the treatment or
25 prophylaxis of conditions mediated by TNF, which comprises a compound of formula (I) and optionally a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

The present inventors have surprisingly found that the compounds of the invention are potent and selective inhibitors of both CD23 processing and TNF processing, whilst having little or no activity as inhibitors of matrix metalloproteases. A further aspect of the invention thus provides the use of a TNF processing inhibitor for the production of a medicament for the treatment or prophylaxis of conditions mediated by sCD23, characterised in that the TNF processing inhibitor is not an inhibitor of matrix metalloprotease.
30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o mezcla de ellos, donde,

R^1 es un grupo aril $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a ;

R^a es seleccionado del grupo conformado por alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ y halógeno; y,

R es un grupo heterocicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_{10}$.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^1 es un grupo fenil opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a .

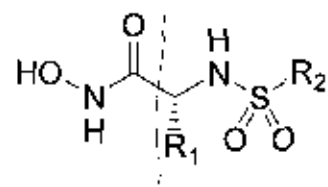
3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^1 es un grupo fenil sustituido con 1 a 3 grupos escogidos entre halógeno, metil, etil, propil, butil, naftil, 5-(2-piridil)tiofen-2-il o una mezcla de ellos.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es seleccionado del grupo que consiste en:

- N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida;
- N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida; y,
- Los compuestos de la tabla 1:

226
230

Tabla 1



Ejemplo #	R1	R2
64		
74		
78		
105		
130		

y sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de ellos.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual se selecciona del grupo que consiste en:

- N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida;
- N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida;

y sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de ellos.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 el cual es:
N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida; y sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de ellos.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: C07D 309/14, 405/12, A61K 31/35		A1	(11) International Publication Number: WO 99/52889
			(43) International Publication Date: 21 October 1999 (21.10.99)
(21) International Application Number: PCT/IB99/00505 (22) International Filing Date: 24 March 1999 (24.03.99) (30) Priority Data: 60/081,364 10 April 1998 (10.04.98) US (71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): REITER, Lawrence, Alan [US/US]; 32 West Mystic Avenue, Mystic, CT 06355 (US). (74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 91 Wimpole Street, London W1M 8AH (GB).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: (4-ARYLSULFONYLAMINO)-TETRAHYDROPYRAN-4-CARBOXYLIC ACID HYDROXAMIDES			
(I)			
(57) Abstract A compound of formula (I) wherein Q is as defined, is use in the treatment of a condition selected from the group consisting of arthritis (including osteoarthritis and rheumatoid arthritis), inflammatory bowel disease, Crohn's disease, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, organ transplant toxicity, cachexia, allergic reactions, allergic contact hypersensitivity, cancer, tissue ulceration, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, osteoporosis, loosening of artificial joint implants, atherosclerosis (including atherosclerotic plaque rupture), aortic aneurysm (including abdominal aortic aneurysm and brain aortic aneurysm), congestive heart failure, myocardial infarction, stroke, cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, neuro-degenerative disorders (acute and chronic), autoimmune disorders, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, depression, peripheral neuropathy, pain, cerebral amyloid angiopathy, nootropic or cognition enhancement, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular angiogenesis, corneal injury, macular degeneration, abnormal wound healing, burns, diabetes, tumor invasion, tumor growth, tumor metastasis, corneal scarring, scleritis, AIDS, sepsis and septic shock. In addition, the compounds of the present invention may be used in combination therapy with standard non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID'S) and analgesics, and in combination with cytotoxic drugs such as adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, taxol, taxotere and other alkaloids, such as vincristine, in the treatment of cancer.			

232
232

Background of the Invention

10 The compounds of the present invention are inhibitors of zinc metalloendopeptidases,
especially those belonging to the matrix metalloproteinase (also called MMP or matrixin) and
reprolysin (also known as adamalysin) subfamilies of the metzincins (Rawlings, et al., Methods
in Enzymology, 248, 183-228 (1995) and Stocker, et al., Protein Science, 4, 823-840 (1995)).

The mammalian reprolysins are known as ADAMs (A Disintegrin And Metalloproteinase) (Wolfberg, et al., J. Cell Biol., 131, 275-278 (1995)) and contain a disintegrin domain in addition to a metalloproteinase-like domain. To date twenty three distinct ADAM's have been identified.

ADAM-17, also known as tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE), is the most well known ADAM. ADAM-17 (TACE) is responsible for cleavage of cell bound tumor necrosis factor-alpha (TNF- α , also known as cachectin). TNF- α is recognized to be involved in many infectious and auto-immune diseases (W. Friers, FEBS Letters, 285, 199 (1991)). Furthermore, it has been shown that TNF- α is the prime mediator of the inflammatory response seen in sepsis and septic shock (Spooner, et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 62 511 (1992)). There are two forms of TNF- α , a type II membrane protein of relative molecular mass 26,000 (26 kD) and a soluble 17 kD form generated from the cell bound protein by specific proteolytic cleavage. The soluble 17 kD form of TNF- α is released by the cell and is associated with the deleterious effects of TNF- α . This form of

234

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

2020

Bogotá, D.C.,

Abogado

ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO

Radicación 04118236

Trámite 011

Evento 001

Actuación 430

Oficio ~~000~~

4258

Folios

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☐

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/US2003/101382

Fecha de Presentación Interna. 23/05/2003

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

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 90 a 123 (como se radicó inicialmente).

1.2. Reivindicaciones: Folios 124 a 141 (como se radicó inicialmente).
Folios 225 a 227 Nuevo capítulo reivindicatorio.

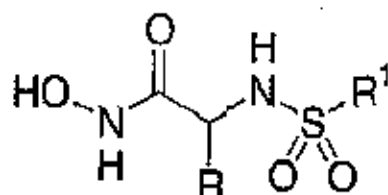
1.3. Prioridad: 29 de Mayo de 2002, US, 60/383.996

1.4. Respuesta del solicitante Folios: 208 a 232.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ANTRAX E INHIBIDORES DEL FACTOR LETAL.**

Reivindicación 1: Un compuesto de la fórmula general (I)



Reivindicación 2-6: Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1.

Reivindicaciones 7: Composición que contiene un compuesto de fórmula (I).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para el tratamiento de desordenes o enfermedades asociadas a infecciones bacteriales, mediados por metaloproteasas y una composición que los contiene.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de la fórmula (I) y una composición que los contiene.

Debe especificarse en qué clasificación se catalogó la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) A61K31/18; A61K31/00; C07D309/04; A61K31/18; A61K31/351; A61K35/00; A61P1/00; A61P1/12; A61P31/04; A61P43/00.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

El compuesto N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonyl)] amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)- acetamida no se pudo obtener de la formula (I) ya que las únicas opciones de sustituciones son en R y R₁, por lo anterior no se encuentra sustentado en esta.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El compuesto N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)] amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)- acetamida no se pudo obtener de la formula (I) ya que las únicas opciones de sustituciones son en R y R1.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 29/05/2002.

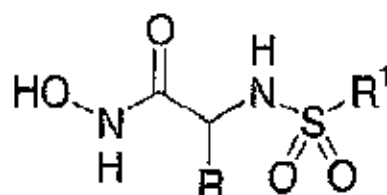
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO9952889	(4-ARYLSULFONYLAMINO)- TETRAHIDROPYRAN-4-CARBOXYLIC ACID HYDROXAMIDES	21 DE OCTUBRE DE 1999

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

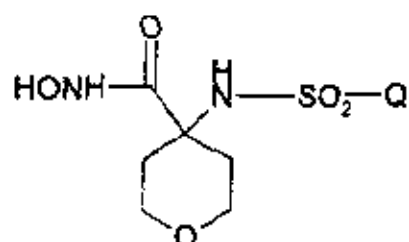
5.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



En donde R1= Aril C6-C10 opcionalmente sustituido por Ra = Alquil C1-C6, Halogeno; R=Heterocicloalquil C3-C10.

D1 enseña: compuestos Amidas del ácido (4-Arilsulfonilamino)-Tetrahydropiran-4-Carboxílico, (folios 196 abstract -202); representados por la formula general:



En donde Q= Arilo C6 que puede ser sustituido por: Fluor, cloro, alquil C1 (folio 201, pg 49 renglones 13-14; folio 202, pg 50 renglones 1, 26).

Por lo anterior al realizar las sustituciones propuestas por la solicitud, en D1, de acuerdo a los significados de Q, se pueden obtener los compuestos reivindicados en la reivindicación 1 y sus dependientes (2-6), así: el compuesto del ejemplo 64 (Folio 226) : en donde Q=R1 y es sustituido por un fluorofenil.

Como se puede observar el elemento característico de los compuestos reivindicados de fórmula (I) ya era conocido en D1; por lo cual los compuestos de las reivindicaciones: 1-6 no pueden considerarse nuevos al igual que la composición de la reivindicación 7.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9952889	1-7	Novedad

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante decidió limitar su solicitud a un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se tuvo en cuenta para realizar el actual estudio y emitir el presente concepto. El nuevo capítulo comprende: la Reivindicación 1 independiente y las reivindicaciones 2-7 dependientes de esta. Reivindica 7 compuestos de los cuales 1 no esta comprendido en la fórmula general (I) de la solicitud (mencionado en el punto 3. de este artículo 45) y los 6 restantes se pueden obtener de la anterioridad D1, por lo que no pueden considerarse nuevos .

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
28 MAR, 2008

CONCEPTO TÉCNICO No.553	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
--------------------------------	---