

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-000582.-00012-0000

Fecha: 2010/02/15 16:12:28 Dep: 2020 DIR NUVASCH
Tip: 11 PATENTE IYL Lve: 3/9 FASLNACIONAL
Act: 444 RLSIPULSTARLOUL Folios: 17

Re: P1.-WYETH Y ARQUE, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA AMILOIDES".-Clase A61K 31/18.-Expediente número 05-000.582.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 20 de Noviembre de 2009.
2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 3707 bajo los acápites de Claridad, Novedad y Nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas a la solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión:

- i) Eliminar las reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 actualmente presentadas;
- ii) Incluir la reivindicación 3 actualmente presentada como parte de la nueva reivindicación 1;
- iii) Incluir dos (2) nuevas reivindicaciones, las cuales aparecen enumeradas como nuevas reivindicaciones 4 y 5 y presentan pleno sustento, por ejemplo, en la página 25 (líneas 7 y 8) de la descripción; y
- iv) Modificar el alcance de las reivindicaciones 1, 3 y 12 actualmente presentadas (las cuales corresponden a las nuevas reivindicaciones 1 y 6), eliminando algunos de los posibles significados para las variables que hacen parte de las fórmulas Ia y Ib en la nueva reivindicación 1, así como

eliminando algunos de los compuestos específicamente mencionados en la nueva reivindicación 6.

De lo anterior es absolutamente claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión no representan de manera alguna una ampliación del alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el 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:

Descripción

"No se encuentran sustentadas mediante ejemplos en la descripción, las sustituciones entre otras para R₆. Sólo se evidencian los reemplazos, cuando es alquilo o alquenilo."

Frente a éste particular inicialmente me permito aclarar a ese Despacho que los posibles significados para la variable R₆ encuentran pleno sustento en los ejemplos 1 a 39, 40 a 48 y 90 que son revelados en la descripción de la solicitud, así:

GRUPO	DEFINICIÓN	EJEMPLO(S) REPRESENTATIVOS
R ₆	H	1 a 39
	alqueniloC ₂ -C ₆	40
	bencilo sustituido con fenilo	41
	(CH ₃) ₂ NHBOC	42
	bencilo sustituido con halógeno	43
	CH ₂ (cicloalquiloC ₃ -C ₁₀)	44
	bencilo sustituido con metoxi	45
	CH ₂ -2-furano	46
	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	47
	3-fenil-2-propin-1-il	48
	alquiloC ₁ -C ₆	90

Pese a lo anterior, el solicitante ha decidido restringir el significado de la variable R₆, de manera que de acuerdo con la nueva reivindicación 1 dicha variable ahora tan sólo representa un átomo de hidrógeno.

Reivindicaciones

- *"La reivindicación 1 se refiere a que R_1 o R_5 , es seleccionado del grupo O, sobre el anillo del benceno, sin ser claro en cuanto a su correspondencia con una sal o a otro grupo que contiene oxígeno."*

En respuesta a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar de la reivindicación 1 la posibilidad de que las variables R_1 y R_5 de las fórmulas generales Ia y Ib puedan representar un átomo de oxígeno.

En este sentido, considero relevante resaltar que el solicitante también ha decidido eliminar la posibilidad de que las variables R_2 y R_4 de las fórmulas generales Ia y Ib puedan representar un grupo $N=N$.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones previamente mencionadas, la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto ha sido completamente superada.

- *"La reivindicación 1 se refiere por ejemplo en (v) a un anillo heterocíclico el cual de acuerdo a lo enunciado adelante corresponde a un oxadiazilo, por lo tanto La reivindicación 1 no es clara cuando se refiere a los sustituyentes R_1 a R_5 como hidrógeno y en (vi) (Folio 106) se refiere a uno o más de R_1 a R_5 es halógeno."*

Frente a éste particular me permito señalar inicialmente que el solicitante ha decidido eliminar las condiciones estructurales (i) a (v) que hacían parte de la reivindicación 1 actualmente presentada.

De otro lado, considero relevante señalar ante ese Despacho que de conformidad con lo expuesto en el literal anterior, las variables R_1 a R_5 que hacen parte de la nueva reivindicación 1 tan sólo pueden representar hidrógeno o halógeno (exceptuando la variable R_3 de la fórmula general Ib, la cual puede representar hidrógeno, flúor, bromo o yodo).

En consecuencia, las condiciones estructurales mantenidas en la nueva reivindicación 1 (de acuerdo con las cuales en la fórmula Ia por lo menos una de las variables R_1 a R_5 representan un halógeno, y al menos una variable entre R_1 , R_2 , R_4 y R_5 NO representa hidrógeno cuando R_3 es halógeno, R_8 es butilo y R_9 y R_{10} son hidrógeno, así como aquellas condiciones en relación con la fórmula general Ib según las cuales al menos una o más de las variables R_1 a R_5 representan un halógeno y donde el grupo fenilo sustituido representa un grupo fenilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre: halógeno, CN,

OH, NO₂, amino, alquiloC₁-C₁₀, cicloalquiloC₃-C₈, alqueniloC₂-C₁₀, alquiniloC₂-C₁₀, alcoxiC₁-C₁₀, ariloxi, alquilcarboniloC₁-C₁₀, alquilcarboxiC₁-C₁₀, alquilaminoC₁-C₁₀ y ariltio), son plenamente congruentes con las definiciones dadas a las diferentes variables que hacen parte de las fórmulas Ia y Ib, y de ninguna manera le restan claridad y/o concisión al capítulo reivindicatorio.

- *"En las reivindicaciones de compuestos, cuando el solicitante se refiere a: en donde adicionalmente, y donde caracteriza las sustituciones; se le sugiere al solicitante dejarlo de forma precisa en las reivindicaciones donde corresponde dicha sustitución, con el fin que no queden de forma general y amplia"*

En respuesta a lo anterior, considero relevante aclarar a ese Despacho que la frase "en donde adicionalmente" que aparece en la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión es utilizada con el único fin de establecer requisitos estructurales adicionales que deben cumplir los compuestos que hacen parte de la invención en cuestión con respecto a los significados de las variables que hacen parte de las fórmulas generales Ia y Ib mencionadas en dicha nueva reivindicación 1.

Así, por ejemplo, los compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula general Ia de la reivindicación 1 y que hacen parte de la solicitud de patente en cuestión deben caracterizarse porque las variables R₁ a R₅ representan un hidrógeno o un halógeno, con la condición adicional de que al menos una o más de dichas variables R₁ a R₅ debe representar un átomo de halógeno. Así mismo, los compuestos de la presente invención deben cumplir con la condición de que si la variable R₃ es un halógeno, la variable R₈ es butilo y las variables R₉ y R₁₀ son hidrógeno, entonces al menos una de las variables R₁, R₂, R₄ y R₅ NO puede corresponder a hidrógeno.

Por su parte, los compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula general Ib de la reivindicación 1 y que hacen parte de la solicitud de patente en cuestión deben caracterizarse porque las variables R₁, R₂, R₄ y R₅ representan un hidrógeno o un halógeno, y porque la variable R₃ representa hidrógeno, flúor, bromo o yodo, con la condición adicional de que al menos una o más de dichas variables R₁ a R₅ debe representar un átomo de halógeno. Así mismo, los compuestos de la presente invención se caracterizan porque si las variables R₉ y R₁₀ representan un grupo fenilo sustituido, dichas variables corresponden a un grupo fenilo que tiene uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO₂, amino, alquiloC₁-C₁₀, cicloalquiloC₃-C₈, alqueniloC₂-C₁₀, alquiniloC₂-C₁₀, alcoxiC₁-C₁₀, ariloxi, alquilcarboniloC₁-C₁₀, alquilcarboxiC₁-C₁₀, alquilaminoC₁-C₁₀ y ariltio.

En consecuencia, atentamente me permito solicitar al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

• *"Las reivindicaciones 3, 5, 7 y 9 se encuentran de forma independiente de la reivindicación 1, se sugiere dejar bajo un mismo concepto inventivo con sus correspondientes dependencias."*

Frente a éste particular me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio:

- ❖ Eliminar las reivindicaciones 5, 7 y 9 actualmente presentadas;
- ❖ Incorporar la reivindicación 3 actualmente presentada dentro de la reivindicación 1, de manera que ahora dicha nueva reivindicación 1 se encuentra dirigida a proteger los compuestos que presentan una estructura química general de conformidad con las fórmulas Ia y Ib; y,
- ❖ Establecer que las nuevas reivindicaciones 2 a 6 son dependientes de la nueva reivindicación 1.

De lo anterior es claro que las modificaciones realizadas NO corresponden a una ampliación del capítulo reivindicatorio presentado originalmente.

• *"La reivindicación 11 de composición farmacéutica se encuentra caracterizada por los elementos esenciales de un compuesto."*

En respuesta a lo anterior me permito señalar que debido a un evidente error cometido durante la modificación del capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión como parte de la respuesta al Concepto Técnico No. 3244 expedido por ese Despacho el 23 de Enero de 2009, la reivindicación 11 actualmente presentada (correspondiente a la nueva reivindicación 3) fue incorrectamente encabezada como una reivindicación dirigida a proteger una composición farmacéutica.

Sin embargo, tal y como lo expone el señor Examinador en el Concepto Técnico No. 3707 de 20 de Noviembre de 2009, dicha reivindicación está caracterizada por los elementos esenciales de un compuesto, hecho que evidencia que la nueva reivindicación 3 debe leerse como sigue:

"3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_8 es de estereoquímica S en el átomo de carbono al cual N, T, R_7 y R_8 están unidos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo."

Como puede notarse, las modificaciones realizadas en la nueva reivindicación 3 de la solicitud de patente en cuestión corresponden exclusivamente a la subsanación del evidente error de redacción cometido por el solicitante, así como a la modificación de las dependencias de dicha nueva reivindicación 3 en virtud de los cambios realizados en el resto del capítulo reivindicatorio, tal y como fue mencionado previamente en el presente memorial.

- *"El solicitante modificó el capítulo reivindicatorio en sus sustituciones, sin embargo los compuestos de la reivindicación 12, no se encuentran descritos por la fórmula de la reivindicación 1."*

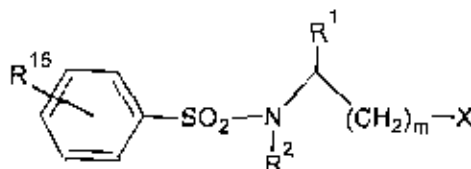
En respuesta a lo anterior, considero relevante señalar que la reivindicación 12 actualmente presentada corresponde a la nueva reivindicación 6, la cual ha sido modificada de tal manera que ahora es dependiente de la reivindicación 1, así como ha sido restringida a proteger compuestos específicos que caen dentro del alcance de las estructuras químicas generales mencionadas en dicha nueva reivindicación independiente 1.

Finalmente, como consecuencia de lo anterior me permito señalar una vez más que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos exigidos en el artículo 30 de la Decisión Andina 486, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

5. EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD

El señor Examinador objetó la novedad de la reivindicación 12 actualmente presentada con base en las enseñanzas del documento **JP 11343279 (D2)**.

En este sentido, el señor Examinador afirma que el documento D2 enseña un derivado de sulfonamida de fórmula general:



en donde R^1 puede ser alquilo, arilo y aralquilo, mientras que R^{15} puede ser un átomo de hidrógeno, un halógeno, entre otros, de manera que al realizar los reemplazos sugeridos, el compuesto que se obtiene es el N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-4-bromobencensulfonamida, el cual corresponde al compuesto 15 de la solicitud presentada en la reivindicación 12.

Ahora bien, atendiendo a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar el compuesto N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxietyl]-4-bromobencensulfonamida de la nueva reivindicación 5 (correspondiente a la reivindicación 12 actualmente presentada), con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

Visto lo anterior, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

6. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el señor Examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión basándose en las enseñanzas del documento WO 00/50391 (D1).

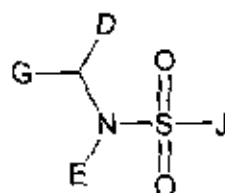
En este sentido, el señor Examinador argumenta que D1 es el estado de la técnica más cercano debido a que enseña compuestos derivados de sulfonamida capaces de modular la actividad β -amiloide. De acuerdo con el señor Examinador, la diferencia entre los compuestos de la solicitud de patente en cuestión y aquellos divulgados en D1 radica en los posibles significados de las variables R_6 y R_8 y en que dicha anterioridad sugiere una cadena hidrocarbonada en G o D.

Sin embargo, el señor Examinador asevera que el problema técnico objetivo de la solicitud presentada habría sido solucionado fácilmente por el experto en la materia a partir de los ejemplos divulgados en D1 pero utilizando otros sustituyentes, por ejemplo, cadenas alquílicas más largas.

Finalmente, el señor Examinador afirma que no hay evidencia de un efecto técnico inesperado o superior por parte de los compuestos de la invención con respecto a aquellos divulgados en D1 y que los datos experimentales revelados en la descripción evidencian grandes diferencias entre la actividad biológica de los diferentes compuestos que caen dentro del alcance de la invención.

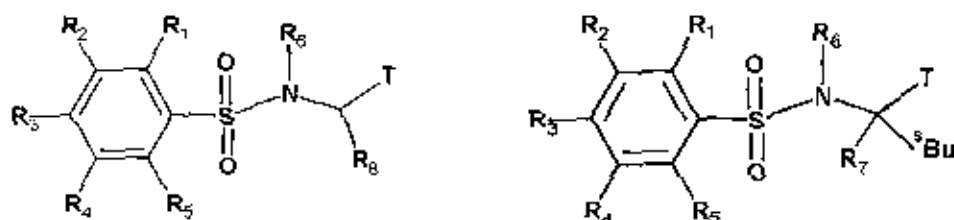
Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la presente invención frente a las enseñanzas del documento D1, a continuación me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

a) El documento D1 se encuentra dirigido básicamente a proteger compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



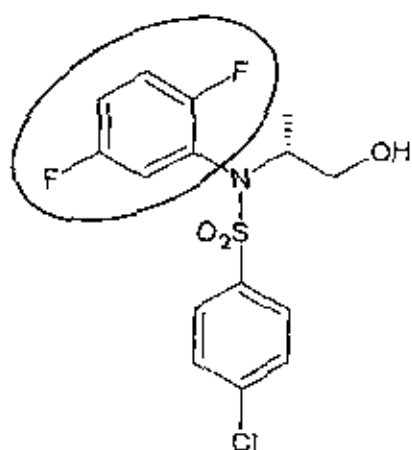
donde los posibles significados de las variables G, D, E y J se encuentran divulgados en las páginas 2 y 3 de dicha anterioridad. De acuerdo con los autores de D1, los compuestos previamente mencionados actúan como moduladores de la producción de proteínas β -amiloides.

b) Por su parte, de conformidad con el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, los compuestos allí revelados presentan las siguientes estructuras químicas generales:

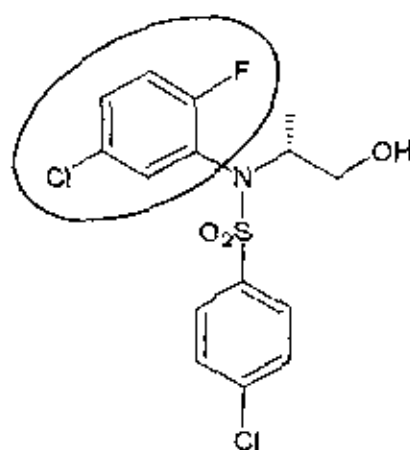


en donde los posibles significados de las variables R_1 a R_8 y T se encuentran plenamente definidos en la nueva reivindicación 1 de la invención.

c) Ahora bien, de acuerdo con el señor Examinador los ejemplos 515 y 527 del documento D1 demuestran que los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión son estructuralmente cercanos a aquellos divulgados en dicha anterioridad. Frente a este particular me permito señalar que los compuestos de los ejemplos 515 y 527 de D1, esto es:

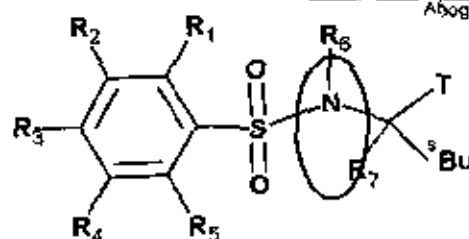
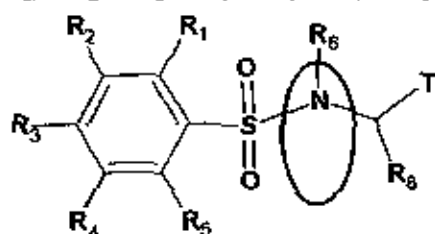


**Ejemplo 515 divulgado
en el documento D1**



**Ejemplo 527 divulgado
en el documento D1**

se caracterizan por presentar un grupo fenilo sustituido que está unido directamente al átomo de nitrógeno de la sulfonamida. Contrario a esto, todos los compuestos de la solicitud en cuestión se caracterizan porque NO presentan un grupo fenilo sustituido o no sustituido enlazado directamente al nitrógeno de la sulfonamida, toda vez que el grupo R_6 ahora tan sólo representa un átomo de nitrógeno:



Asimismo, los compuestos de los ejemplos 515 y 527 enseñados en D1 se caracterizan por presentar un grupo hidroxi-etil sustituido con metilo que está enlazado *directamente al átomo de nitrógeno* de la sulfonamida. Contrario a esto, la presente invención se encuentra dirigida a proteger compuestos que presentan un grupo hidroxi-etil unido *directamente al nitrógeno* de la sulfonamida pero que está sustituido por un grupo de tres o más átomos de carbono.

Adicionalmente, me permito resaltar una vez más ante ese Despacho que si bien la actividad biológica de los compuestos divulgados en los ejemplos 515 y 527 del documento D1 no fue medida por los autores de dicha anterioridad (ver Tabla B del ejemplo 636 en D1), un compuesto estructuralmente cercano, tal como el compuesto número 240 de la Tabla B del ejemplo 636 (el cual tan sólo se diferencia por ser un análogo difluorofenilo) mostró una actividad catalogada como +++, la cual es menor que la actividad óptima mostrada por muchos otros compuestos enseñados en D1 (toda vez que dicha actividad óptima es catalogada como ++++).

Visto lo anterior, la pregunta que surge es la siguiente:

¿Por qué para la persona medianamente versada en la materia sería obvio o evidente escoger los compuestos de los ejemplos 515 y 527 enseñados en D1 como punto de partida para que, -luego de realizar las modificaciones estructurales necesarias-, pueda obtener los compuestos revelados en la presente solicitud, siendo evidente que en dicha anterioridad se divulgan otros compuestos que presentan una mejor actividad como moduladores de la producción de proteínas β -amiloides pero que son estructuralmente diferentes?

La respuesta es que para la persona medianamente versada en la materia **NO es evidente llegar a los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión utilizando como punto de partida aquellos compuestos enseñados en los ejemplos 515 y 527 del documento D1, pues aparte de que dichos compuestos no presentan una actividad biológica óptima, en el documento D1 no existe ningún tipo de indicación técnica que le pueda sugerir a la persona medianamente versada en la materia la utilidad de realizar todas las modificaciones estructurales necesarias para llegar a los compuestos de la presente solicitud a partir de los compuestos enseñados en dicha anterioridad.**

d) De otro lado, considero de gran importancia resaltar que de conformidad con lo revelado en las páginas 90 a 104 de la descripción, los compuestos que hacen

parte de la presente solicitud exhiben al menos un aumento de 1,5 veces en la actividad de la luciferasa a una concentración de 10 µg/mL, lo cual demuestra que efectivamente dichos compuestos presentan una actividad inhibidora de la proteína beta-amiloide.

De conformidad con lo anterior, considero relevante destacar que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en el documento D1 alguna indicación técnica que le sugiera que luego de realizar las modificaciones estructurales necesarias para llegar a los compuestos revelados en la presente invención a partir de aquellos enseñados en dicha anterioridad, tales novedosos compuestos se caractericen por presentar la actividad biológica previamente mencionada.

En consecuencia, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia técnica revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. CONCLUSIÓN

De conformidad con lo mencionado en el presente memorial, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, tal como ha sido modificado, es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Así mismo, es claro que los compuestos químicos revelados en la presente invención son novedosos e inventivos frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 mencionados por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 3707, toda vez que la estructura de tales compuestos, así como su actividad biológica no es enseñada y tampoco sugerida en dichas anterioridades.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, y teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar el carácter novedoso e inventivo de la invención frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, resulta completamente claro que se han superado las objeciones de patentabilidad expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

8. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio (compuesto por 6 reivindicaciones), el cual reemplaza al actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas previamente.



9. En vista de 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

REPUBLICA DE COLOMBIA
DEPARTAMENTO DE LA CAPITAL
SECRETARIA DE JUSTICIA
CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

El Notario 41 de Bogotá, D.C., en fe de que compareció
personalmente a Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (s) con el número 39690713 y tarjeta
profesional de número 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autenticó la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.

Us. 84 C. P. C. (Decreto 2723/93 mod. 36)

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

12 FEB. 2010

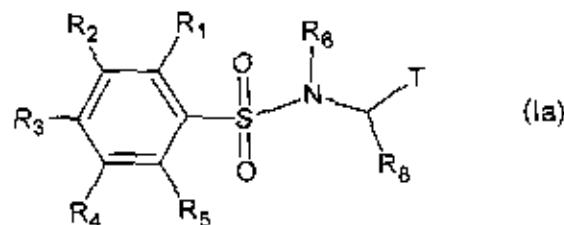


353

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo conformado de (a) y (b):

(a) Un compuesto de fórmula Ia:



en donde

R₁ es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R₂ es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R₃ es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

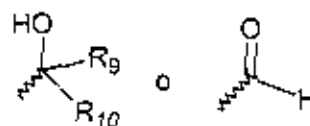
R₄ es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R₅ es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R₆ es H;

R₈ es seleccionado del grupo consistente de n-propilo, iso-propilo, iso-butilo, n-butilo, t-butilo, hexilo y heptilo;

T es



R₉ y R₁₀ son H; o

R₉ es H y R₁₀ es seleccionado del grupo consistente de alquiloC₁-C₆, alqueniloC₂-C₆, alquenilo sustituido con metilo, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₈, fenilo sustituido, 1-naftilo, y CH₂CH₂-1,3-dioxalano; o

36

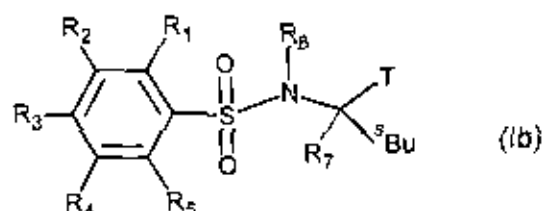
R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alqueniolo C_2-C_6 , fenilo, 4-sustituido-fenilo, y 1-naftilo;

y en donde adicionalmente:

- (i) uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno; y,
- (ii) cuando R_3 es halógeno, R_6 es butilo y R_9 y R_{10} son H, al menos uno entre R_1 , R_2 , R_4 y R_5 no es H;

o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste; y,

b) Un compuesto de fórmula Ib:



en donde:

R_1 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_2 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_3 es seleccionado del grupo consistente de H, bromo, flúor y yodo;

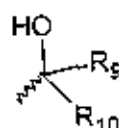
R_4 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_5 es seleccionado del grupo consistente de H y halógeno;

R_6 es H;

R_7 es H;

T es



R_9 y R_{10} son H; o

367
368

R_9 es H y R_{10} es seleccionado del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquenilo sustituido con metilo, alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo sustituido, 1-naftilo, y $CH_2CH_2-1,3$ -dioxalano; o

R_9 y R_{10} son independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , fenilo, fenilo-4-sustituido y 1-naftilo;

o una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste;

en donde uno o más de R_1 a R_5 es un halógeno;

y en donde adicionalmente dicho "fenilo sustituido" comprende un grupo fenilo que tiene uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo conformado por: halógeno, CN, OH, NO_2 , amino, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , ariloxi, alquilcarbonilo C_1-C_{10} , alquilcarboxi C_1-C_{10} , alquilamino C_1-C_{10} y ariltio.

2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente compatible y un compuesto según la reivindicación 1.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_8 es de estereoquímica S en el átomo de carbono al cual N, T, R_7 y R_8 están unidos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia) de la reivindicación 1, en donde R_3 es halógeno y R_8 es de estereoquímica S en el átomo de carbono al cual N, T, R_7 y R_8 están unidos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la fórmula (Ib) de la reivindicación 1, en donde R_3 es flúor, bromo o yodo y R_8 es de estereoquímica S en el átomo de carbono al cual N, T, R_7 y R_8 están unidos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

358
7/6/86

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es seleccionado entre:

2,4-difluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
2,3-dicloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2R)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,2S)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
N-[(1S,2S)-1-{ciclopentil(hidroxi)metil}-2-metilbutil]-4-fluorobencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroxi-(2-metilfenil)metil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]bencenosulfonamida,
N-[(1S,2S)-1-{(4-clorofenil)(hidroxi)metil}-2-metilbutil]-4-fluorobencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroxi)-(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
N-[(1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]-4-fluorobencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil]bencenosulfonamida,
4-fluoro-N-[(1S,2S)-1-(hidroxi-[4-(metilsulfanil)fenil]metil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,

N-((1S,2S)-1-[[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)bencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-[4-(metilsulfanil)fenil]metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-bromo-N-((1S,2S)-1-[[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metoxibutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(2-metilfenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil-3-butenil]bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(4-(metilsulfanil)fenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-[[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

4-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi-(1-naftil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

3-cloro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxietil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

3-cloro-N-((1S,2S)-1-[ciclopentil(hidroxi)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,

3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]heptil)bencenosulfonamida,

3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)bencenosulfonamida,

3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3-metil-1-((1S)-1-metilpropil)butil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-1-((1S)-1-metilpropil)butil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil)pentil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-3-butenil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-4-pentenil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S,2S)-1-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-4-metil-1-((1S)-1-metilpropil)-3-pentenil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S,2S)-1-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-5-hexenil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S,2S)-1-(hidroxi(4-(metilsulfanil)fenil)metil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-(ciclopentil(hidroxi)metil)-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)octil)bencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)heptil)bencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)hexil)bencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)-3-butenil)bencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S,2S)-1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S,2S)-1-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-4-(1,3-dioxan-2-il)-2-hidroxi-1-((1S)-1-metilpropil)butil)-2-fluorobencenosulfonamida,
 4-bromo-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

for
133

4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
N-[(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil]-4-bromobencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]bencenosulfonamida,
N-[(1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil]-4-bromobencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil]bencenosulfonamida,
4-bromo-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi[di(1-naftil)]metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil]bencenosulfonamida,
N-[(1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil]-4-clorobencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida,
N-[(1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil]-4-clorobencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil]bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[(1S,2S)-1-[hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil]-2-metilbutil]bencenosulfonamida,

133

4-cloro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-4-clorobencenosulfonamida,
 4-cloro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[di(1-naftil)]metil}-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil}-2-metoxibutil)bencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-[bis[4-(dimetilamino)fenil](hidroxi)metil]-2-metilbutil)-4-fluorobencenosulfonamida,
 4-fluoro-N-((1S,2S)-1-{hidroxi[di(1-naftil)]metil}-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil)bencenosulfonamida,

N-((1S)-2-butil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)-3-clorobencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isobutil-4-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]pentil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-4-pentenil)-3-clorobencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)bencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-3-clorobencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 3-cloro-N-((1S,3E)-2-hidroxi-3-metil-2-[(1E)-1-metil-1-propenil]-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-pentenil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-(3-butenil)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-5-hexenil)-3-clorobencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S)-2-hexil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]octil)bencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]-2-pentilheptil)bencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi(difenil)metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-alil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]hexil)-4-pentenil)-2-fluorobencenosulfonamida,
 N-((1S)-2-etil-2-hidroxi-1-[(1S)-1-metilpropil]butil)-2-fluorobencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida,
 N-((1S,2S)-1-[bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-metilbutil)-2-fluorobencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S)-2-hidroxi-2-isopropenil-3-metil-1-[(1S)-1-metilpropil]-3-butenil)bencenosulfonamida,
 2-fluoro-N-((1S,2S)-1-[hidroxi[bis(4-metoxifenil)]metil]-2-metilbutil)bencenosulfonamida,

376 3 374

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 8240218A.3

(51) Int. Cl.³: A 61 K 31/18

(22) Date de dépôt: 30.11.82

//C07C143/822, C07C93/14,
C07C143/70, C07C43/225,
C07C43/205, C07C145/00,
C07C147/10

(30) Priorité: 02.12.81 FR 812598

(71) Demandeur: CHOAY S.A.
48, Avenue Théophile-Gautier
F-75782 Paris Cédex 16(FR)

(43) Date de publication de la demande:
15.09.83 Bulletin 83/24

(72) Inventeur: Fournier, Jean-Paul
10, rue Fontenay
F-78000 Versailles(FR)

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE GB IT LI LU NL SE

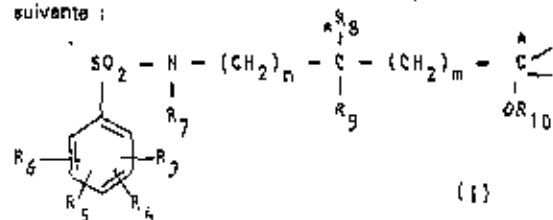
(73) Inventeur: Roger, Pierre
8, rue Paul Valéry
F-78423 Montigny Les Bretonneux(FR)

(72) Inventeur: Choay, Patrick
7, Cour Jasmin
F-75016 Paris(FR)

(74) Mandataire: Gutmann, Ernest et al,
Cabinet Passeraud 84, rue d'Amsterdam
F-75009 Paris(FR)

(64) Compositions pharmaceutiques présentant des propriétés normolipémiantes et contenant des composés ayant une structure du type benzènesulfonamides n-substitués.

(67) Compositions pharmaceutiques à propriétés normolipémiantes, présentant à titre de substance active des composés, ou leurs sels physiologiquement acceptables, dont la structure de base peut être représentée par la formule suivante :

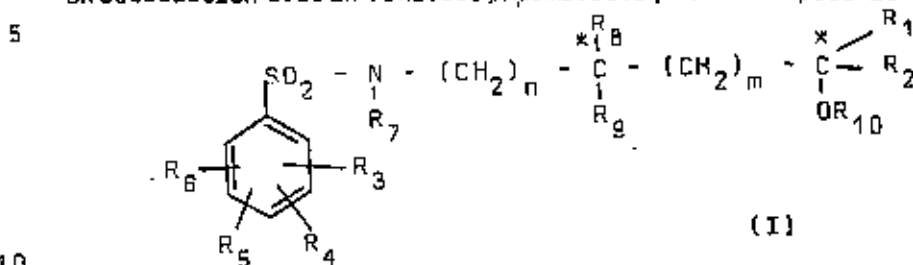


un reste alcoyle, alcoxy, alcoylesulfonyle,
 sulfemoyle,
 - R₇, R₈ et R₉ représentent,
 un atome d'hydrogène,
 un radical alcoyle, cycloalcoyle, arylalkyle éventuelle-
 ment substitué
 - R₁₀ représente:
 un atome d'hydrogène
 un groupe acyle
 - n et m varient, de 0.
 Ces composés servant à la préparation des composi-
 tions pharmaceutiques efficaces dans le traitement des
 hyperlipidémies.

dans laquelle :

- R₁, R₂ représentent,
un atome d'hydrogène,
un radical alcoyle,
un radical cycloalcoyle,
un radical aryle éventuellement substitué
- R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent,
un atome d'hydrogène,
un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, un halogène,

1. Nouveau médicament possédant des propriétés normolipé-
miantes, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de substance active, le
cas échéant à l'état de sel physiologiquement acceptable, et le cas échéant
en association avec un véhicule pharmaceutique, un composé de formule :



dans laquelle :

- R_1 , R_2 représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,

- un radical alcoyle inférieur linéaire ou ramifié présentant de 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical cycloalcoyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone,

- un radical aryle non substitué ou substitué par un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, un halogène ou par un reste alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, par un reste alcoxy, notamment méthoxy, par un groupe alcoylsulfonyle $-\text{SO}_2\text{R}$ dans lequel R est un reste alcoyle, par un groupe sulfamoyle $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ dans lequel R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle ;

ces différents restes pouvant contenir jusqu'à 4 atomes de carbone ;

- R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent, indépendamment les uns des autres :

- un atome d'hydrogène,

- un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, un halogène,

- un reste alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, un reste alcoxy, un groupe alcoylsulfonyle $-\text{SO}_2\text{R}$ dans lequel R est un reste alcoyle, un groupe sulfamoyle $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ dans lequel R' et R'' représentent,

378
7/6

0081425

57

indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle ;

ces différents restes peuvent avoir jusqu'à 4 atomes de carbone ; sous réserve que l'un ou moins des substituants R_3 à R_6 soit différent de l'hydrogène ;

5 et sous réserve que lorsque l'un des substituants R_3 à R_6 représente un groupe NH_2 en para ou CH_3 en para, l'un ou moins des autres substituants du noyau aromatique soit différent de l'hydrogène ;

- R_7 , R_8 et R_9 représentent, indépendamment les uns des autres ;

- 10
- un atome d'hydrogène,
 - un radical alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
 - un radical cycloalcoyle comportant de 3 à 8 atomes de carbone,
 - un radical arylalkyle, notamment phénylalkyle

15 ou naphthylalkyle, dans lequel le radical alkyle présente de 1 à 4 atomes de carbone, non substitué ou substitué par un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, un halogène ou par un reste alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, par un reste alcoxy, notamment méthoxy, par

20 un groupe alcoylsulfonyle $-SO_2R$ dans lequel R est un reste alcoyle, par un groupe sulfamoyle $-SO_2NR'R''$ dans lequel R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle ; ces différents restes peuvent contenir jusqu'à 4 atomes

25 de carbone ;

- R_{10} représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupe acyle comportant de 1 à 12 atomes de carbone,

30 - n et m varient, indépendamment l'un de l'autre, de 0 à 10, de préférence de 0 à 5, sous réserve que la somme $n + m$ ne dépasse pas 12, de préférence n'excède pas 5.

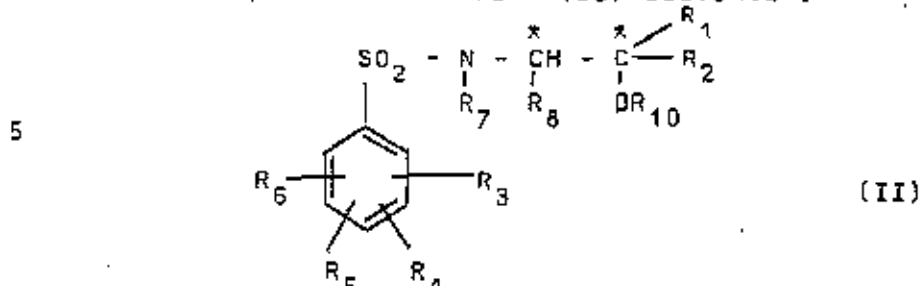
2. Nouveau médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient à titre de substance

35 active un composé de formule (I) dans laquelle :

- n et m valent 0,

- R_9 représente un atome d'hydrogène,

et qu'il répond à la formule (II) suivante :



10 dans laquelle R_1 à R_8 , R_{10} ont les significations indiquées à la revendication 1, l'un ou moins des substituents R_3 à R_6 étant différent de l'hydrogène.

3. Nouveau médicament selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de substance active, un composé de formule (II) dans laquelle :

15 - R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,

- un radical alcoyle inférieur linéaire ou ramifié présentant de 1 à 4 atomes de carbone,

20 - un radical cycloalcoyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone,

- un radical aryle non substitué ou substitué par un groupe nitro, amino, trifluorométhyle, un halogène ou par un reste alcoyle inférieur linéaire ou ramifié, par un reste alcoxy notamment méthoxy, par un groupe alcoylsulfonyl $-SO_2R$ dans lequel R est un reste alcoyle, par un groupe sulfamoyl $-SO_2NR'R''$ dans lequel R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, ou un reste alcoyle, ces différents restes pouvant contenir jusqu'à 4 atomes

25

30 de carbone ;

- R_3 représente un radical alcoxy inférieur, linéaire ou ramifié présentant de 1 à 4 atomes de carbone, notamment OCH_3 ;

35 - R_4 , R_5 et R_6 représentent, indépendamment les uns des autres :

- un atome d'hydrogène,

- un groupe NO_2 , NH_2 , CF_3 ou un atome

37/ 386

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	05-000582
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430 <u>048.23</u>
	Oficio	
	Folios	08

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/US03/18198</u>		
Fecha de Presentación Interna.	<u>09 de Junio de 2003</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

<u>Descripción:</u>	Folios: <u>37</u> a <u>141</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>142</u> a <u>170</u> como se radicó inicialmente Folios <u>230</u> a <u>253</u> modificadas Folios <u>260</u> a <u>283</u> modificadas Folios <u>319</u> a <u>342</u> modificadas Folios <u>363</u> a <u>373</u> modificadas
<u>Prioridad:</u>	Folios: <u>1</u> 11 de Junio de 2002, US, 60/387,690
<u>Respuesta del solicitante:</u>	Folios <u>314</u> a <u>318</u> ; Folios <u>357</u> a <u>362</u>

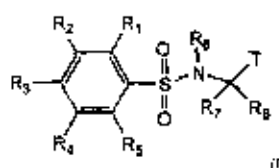
2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 11 de Junio de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"FENILSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE BETA AMILOIDES"**. Folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos moleculares pequeños que inhiben la producción de beta amiloide, sus usos y métodos de tratamiento de fórmula I:



El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos útiles como inhibidores de la producción β amiloides.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I, la y Ib y sus composiciones farmacéuticas.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D307/14; A61K31/18; A61K31/335; A61K31/34; A61K31/341; A61K31/357; A61K31/4045; A61K31/4245; A61K31/655

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se refiere a dos estructuras químicas (a) y (b), encontrándose que la fórmula (b) se encuentra contenida en la fórmula (a), se sugiere al solicitante emplear una sola Markush en la reivindicación y colocar las respectivas dependencias

5. 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: 11 de Junio de 2002

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 11/06/2002 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

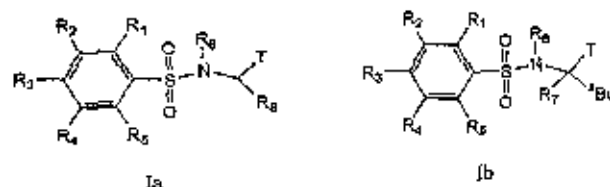
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	EP 0081425	Compositions pharmaceutiques présetant des propriétés normolipémiantes et contenant des composés ayant une structure du type benzènesulfonamides n-substitués	15/06/1983

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

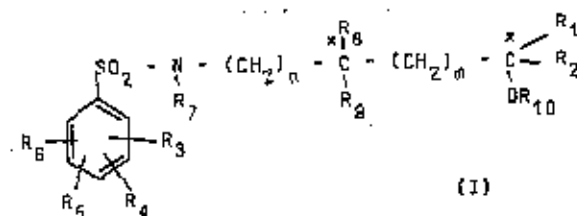
Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en:

Un compuesto seleccionado del grupo conformado de (a) y (b):
Expediente 05-000585-3er 45



D3 enseña los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) para el tratamiento de las lipidemias:



Donde al realizar los siguientes reemplazos en las sustituciones tales como:

R_3, R_4, R_5, R_6 : son independientemente el uno del otro, hidrógeno o halógeno (Ver página 56, líneas 29-33)

R_7, R_8, R_9 son independientemente el uno del otro, hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono (Ver página 57, líneas 9-10)

n, m varía entre 0 y 5 (Ver página 57, líneas 30-31)

R_{10} es hidrógeno (Ver página 57, líneas 26-27)

R_1, R_2 cada uno independientemente el uno del otro es hidrógeno o una cadena de alquilo lineal inferior o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, un radical cicloalquilo o un radical arilo el cual puede estar sustituido o no.

De acuerdo a lo anterior al realizar dichos reemplazos se obtienen los compuestos de la solicitud presentada, careciendo por lo tanto de novedad.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	EP 0081425	1-6	Novedad

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en el Folio 357 b) aclara los reemplazos para R_6 y su correspondiente sustento, aceptándose como superado.

El solicitante en los Folios 357 a 39 b), aclara las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio aceptándose su contenido, sin embargo en la reivindicación 1 se encuentra caracterizada por dos fórmulas Markush (a) y (b), donde ésta última se encuentra contenida en la fórmula (a).

El solicitante en el Folio 360 b) enseña que los compuestos de la solicitud presentada en cuanto a "todos los compuestos de la solicitud en cuestión, se caracterizan porque NO presentan un grupo fenilo sustituido o no sustituido enlazado directamente al nitrógeno de la sulfonamida toda vez que el grupo R_6 ahora tan sólo representa un átomo de nitrógeno"

383

380

Al respecto, la modificación realizada sobre el sustituyente R₈, donde sólo es hidrógeno se ve afectada en su novedad de acuerdo con el documento D3, de acuerdo con el presente estudio de patentabilidad.

El solicitante en el Folio 361, resalta una vez más que la actividad óptima es catalogada como +++++.

De acuerdo con lo anterior, dichos valores sólo aplican para D1, y como se refirió en el anterior concepto técnico, se presentan metodologías diferentes que no permiten evidenciar que los compuestos de la solicitud presentada comparativamente poseen un efecto técnico superior e inesperado. Con las nuevas modificaciones realizadas los compuestos se encuentran afectados por novedad de acuerdo con el documento D3.

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 60 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
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
09 ABR. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 01073	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--