

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA



Señora
Jefe de la División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. 05.010.041

Solicitud de Patente de Invención para: **ARILCICLOALQUILAMINAS ACILADAS Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACEUTICOS**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, en atención a su oficio No. 449 notificado el 15 de enero de 2010, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Novedad

El señor examinador considera que la presente solicitud carece de novedad a pesar de las modificaciones presentadas como respuesta al oficio No. 15563. Principalmente, argumenta que el capítulo reivindicatorio sigue reclamando compuestos del estado de la técnica tales como:

N-(2-phenylcyclopropyl)-5-methyl-3-isoxazole-carboxaminde

N-(2-phenylcyclopropyl)- pyrrolidine-2-carboxamide

N-(2-phenylcyclopropyl)- nicotinamide

N - (1-methyl-2-phenylcyclopropyl)-isonicotinamide

CP.

143
~~142~~

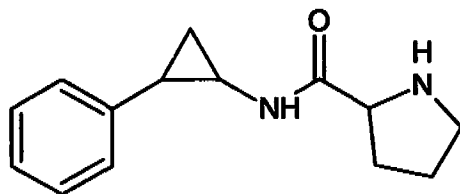
CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Composition:	Mg
1) N-trans-2-phenylcyclopropyl-5-pyrrolidone-2-carboxamide	5
Starch U.S.P.....	57
Lactose, U.S.P.....	73
Talc, U.S.P.....	9
Stearic acid.....	6

El solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo en cuanto a esta objeción y reitera los argumentos presentados a favor de la novedad de la presente invención, que aplican con mayor razón a la materia reivindicada tal y como se restringió en las modificaciones hechas a las reivindicaciones. Sin embargo, con el objeto de dar mayor claridad a las reivindicaciones con respecto al documento D1, presento nuevas reivindicaciones en donde se ha hecho la siguiente modificación:

- Se eliminó el significado isoxazolilo de la definición de R² en la reivindicación 1, de tal forma que se excluye un alto número de compuestos entre ellos el compuesto N-(2- fenilciclopropil) -5-metil-3-isoxazole-carboxamida (N-(2- phenylcyclopropyl) -5-methyl-3-isoxazole-carboxamide) citado por el señor examinador.

Adicionalmente, aclaro a ese Despacho que el compuesto N-(2-fenilciclopropil)- pirrolidina-2-carboxamida (N-(2-phenylcyclopropyl)- pyrrolidine-2-carboxamide) no está comprendido por las reivindicaciones originales ni en las modificadas y, por lo tanto, la objeción por novedad debe retirarse. En dicho compuesto, el cual tiene la fórmula

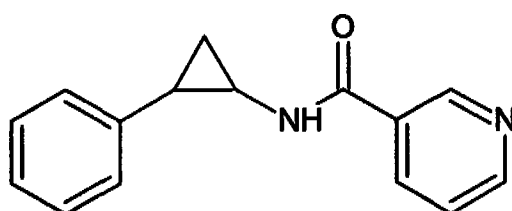


el grupo R₁ (en D1) es un anillo de pirrolidona, por ejemplo, un anillo heterocíclico saturado de 5 miembros que contiene un átomo de carbono. En contraste, en la presente invención se tiene el grupo respectivo R², el cual es un anillo aromático insaturado. En la reivindicación 1 original R² podía ser arilo o heteroarilo, en donde las denotaciones específicas evidentemente eran grupos aromáticos y la característica "heterociclo aromático" necesariamente aparecía en la reivindicación 1 original. De conformidad con la definición inicial, la reivindicación 1 modificada, en la cual R² se ha restringido a heterociclos específicos, comprende únicamente residuos aromáticos heterocíclicos representando a R². Entre otras, la definición de R² comprende el residuo pirrolilo, por ejemplo el residuo de anillo

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

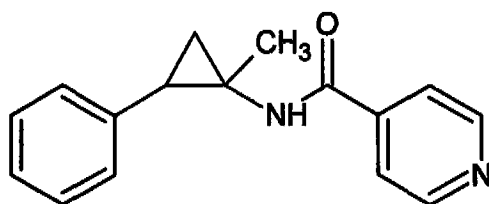
heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y los dos dobles enlaces del anillo forman junto con el par de electrones libres en el átomo de nitrógeno del anillo un sexteto aromático de electrones, pero la definición de R² no comprende residuos saturados tales como pirrolidinilo.

Por otra parte, el compuesto N-(2-fenilciclopropil)-nicotinamida (N-(2-phenylcyclopropyl)-nicotinamide), en el cual el grupo -C(O)-R₁ (en D1) es un grupo nicotinoilo y el grupo R₁ (en D1) es entonces un grupo piridin-3-il, como por ejemplo el compuesto de fórmula



no está comprendido por las reivindicaciones de la presente invención puesto que en la condición al final de la reivindicación 1 se excluyen los compuestos en los cuales R¹ es fenilo no sustituido y R² es piridinilo no sustituido. El término "piridinilo" no se limita a un residuo específico de piridinilo pero incluye piridin-2-il, piridin-3-il y piridin-4-il tal y como se explica en la página 9 línea 29 a la página 10 línea 2 de la presente invención (página 10 línea 27 a página 11 línea 2 de WO2004/014842). En consecuencia, la objeción por novedad con respecto al compuesto N-(2-fenilciclopropil)- nicotinamida no está fundamentada y debe retirarse.

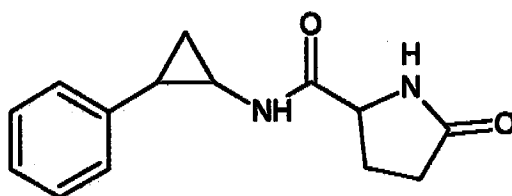
En cuanto al compuesto N-(1-metil-2-fenilciclopropil)-isonicotinamida (N-(1-methyl-2-phenylcyclopropyl)-isonicotinamide), en el cual el grupo -C(O)-R₁ (en D1) es un grupo isonicotinoilo y el grupo R₁ (en D1) es entonces un grupo piridin-4-il, por ejemplo el compuesto de fórmula



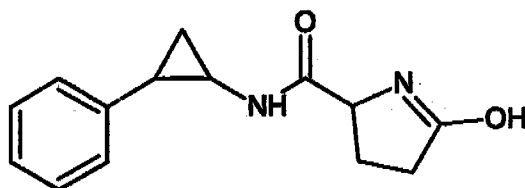
Este compuesto no esta comprendido por las reivindicaciones toda vez que mediante la condición al final de la reivindicación 1 se excluyen los compuestos en los cuales R¹ es fenilo no sustituido y R² es piridinilo, el cual finalmente incluye el residuo piridin-4-il. Más aún este compuesto no está comprendido por la presente invención puesto que el anillo ciclopropano incluye un metilo como sustituyente en la posición 1. En los compuestos de la presente invención, el anillo representado

en la fórmula (I) únicamente contiene los grupos R^1 y $-NH-C(O)-R^2$ y átomos de hidrógeno en las demás posiciones y no puede contener ningún otro sustituyente.

Finalmente, con respecto al compuesto N-trans-2-fenilciclopropil-5-pirrolidona-2-carboxamida (N-trans-2-phenylcyclopropyl-5-pyrrolidone-2-carboxamide), que se menciona en la columna 4 de D1 como un componente de una composición, en el cual el grupo R_1 (en D1) es un anillo de pirrolidona que contiene un sustituyente oxo en la posición 5, por ejemplo el compuesto de fórmula



el solicitante manifiesta que la objeción no tiene justificación y debe ser retirada dado que el grupo R_1 (en D1) es un grupo saturado mientras que el grupo respectivo R^2 en los compuestos de la presente invención es un grupo aromático insaturado, como se argumentó con anterioridad. Aun si el compuesto N-trans-2-fenilciclopropil-5-pirrolidona-2-carboxamida estuviera presente en una forma tautomérica como la representada por la siguiente fórmula, el anillo heterocíclico resultante que contiene un doble enlace inequívocamente no es un anillo aromático, el cual requeriría la presencia de dos dobles enlaces dentro del anillo y un par conjugado de electrones en el átomo de nitrógeno del anillo.



Así entonces, después de la comparación detallada que presento ante ese Despacho y de las modificaciones hechas a las reivindicaciones, es claro que los compuestos reivindicados sí presentan diferencias estructurales con respecto a los compuestos divulgados por el documento D1 y que en consecuencia la presente invención no comprende compuestos del arte previo. Por lo tanto, respetuosamente solicito a ese Despacho tener por superada la objeción a la novedad y continuar con el trámite de la solicitud.

146
145

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Formulario de modificaciones
- Recibo de pago

De la Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94A # 7A-09

Teléfonos: 7560770

7560770

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

②

Nombre: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

IDENTIFICACIÓN

Dirección: **Brüningstrasse 50
Frankfurt am main
Alemania**

C.C. ☐

NIT ☐

Domicilio: **Frankfurt am main
Alemania**

C.E. ☐

Otro ☐

Lugar de Constitución: **Alemania**

Cual _____

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

IDENTIFICACIÓN

Dirección: **Calle 94A # 7A-09**

C.C. ☒

NIT ☐

Teléfono: **756 07 70** Fax: **755 01 58**

C.E. ☐

Otro ☐

E-mail: **info@castellanosyco.com**

Número **2.930.616** TPA **2698**

④

Número de Expediente:

05.010.041

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio al cual solicito que se otorgue el privilegio de patente.

⑥

Comprobante de pago No.

10-24,293

Fecha

05/04/2010

⑦

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

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

☒ Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA



CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

20147 148

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,293
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-010041- -00007-0000

Fecha: 2010-04-07 15:26:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325578046	05/04/2010	15,887,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

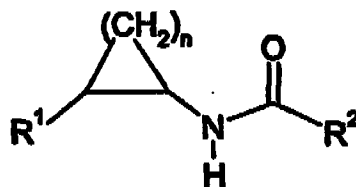
05-10041

PAI

12001-20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en la fórmula I:

10 R^1 es fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en alquilo- C_1-C_3 , halógeno y CF_3 .

15 R^2 es furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo, están no sustituidos o portan uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en:

20 halógenos; alquilo- C_1-C_3 , CF_3 ; fenilo, piridinil-metilo, tienilo-metilo, OH, alcoxi C_1-C_3 , alquilsulfonil, C_1-C_3 , NH_2 , alquilamino C_1-C_4 , diamino (alquilo C_1-C_4), (alquilo C_1-C_3)-CONH-, (alquilo C_1-C_3)- SO_2NH y morfolinilo

n es 1 o 3

25 con la condición de que, si R^1 es fenilo no sustituido, R^2 no puede ser tienilo no sustituido, piridinilo no sustituido, indolil no sustituido, 3-hidroxi-4-metoxipiridinil-2-il o 2,6 dicloropiridinil-2-il

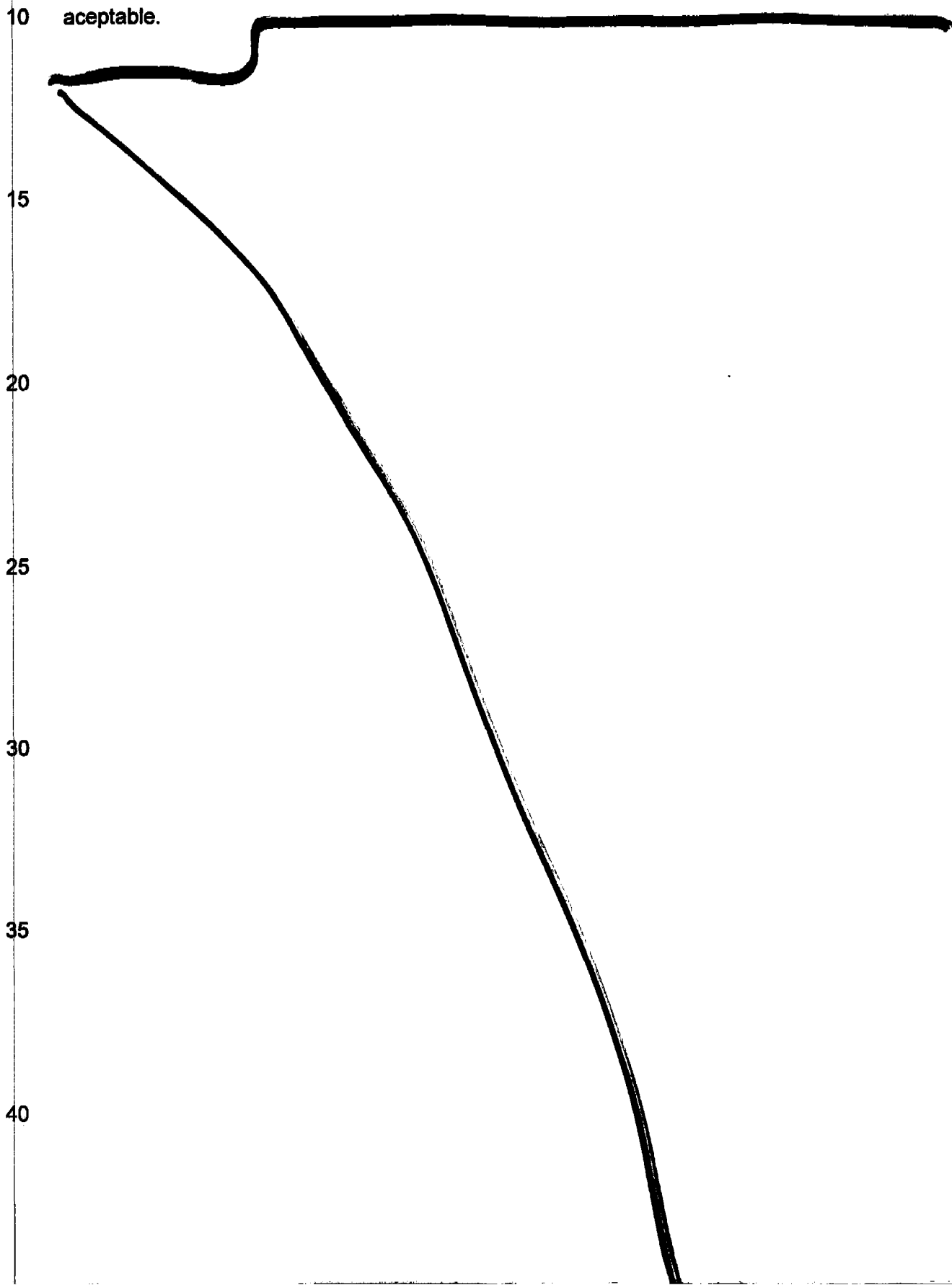
30 2. Un compuesto de la fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula I el residuo R^1 es fenilo no sustituido.

35 3. Un compuesto de la fórmula I como se ha definido en una o más de las reivindicaciones 1 a 2, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula I el número n es 1.

4. Un compuesto de la fórmula I como se ha definido en una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula I el número n es 3.

5

5. Una preparación farmacéutica que comprende una dosis efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I, según se ha definido en la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



150 151

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

Radicación N°05-10041

Clasificación Internacional (IPC): C07C 233/58, A61K31/66, A61P31/166

Concepto Técnico N°

Patente de Invención



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/EP2003/008104

Fecha de Presentación Internal.

24-jul-2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 43 a 77 Como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones:

Folios 78 a 89 Como se radicó inicialmente.
Folios 148 a 149 Modificaciones

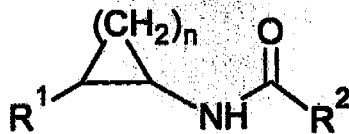
Prioridad:

Folio: 1, EP02017587, 07/ago/2002

1 Objeto de la invención

Título de la solicitud: ARILCICLOALQUILAMINAS ACILADAS Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

El objeto son los compuestos que estas dentro del alcance de la formula Markush (I):



y las composiciones que los comprenden.

- Reivindicaciones 1-4: Compuestos de la fórmula (I);
- Reivindicación 5: Composiciones que los comprenden.

Se catalogó la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes (I.P.C.) C07C233/58, A61K31/66, A61P9/00

2. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica es la fecha de presentación de la solicitud de la cual se reclama prioridad 07 de agosto de 2002.

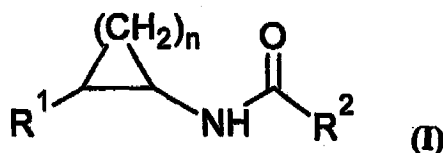
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica, de documentos relacionados con la materia reclamada en la solicitud, encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US3192229	Phenylcyclopropyl amides	29-jun-1965

3. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486 de la C.A.N.)

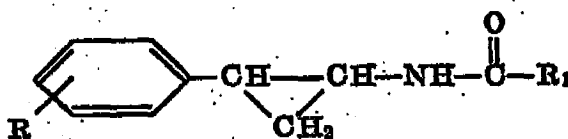
3.1 Novedad (artículo 16 D486)

La solicitud en estudio reclama compuestos de formula general (I):



Dichos compuestos son para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y sus asociadas.

-La anterioridad D1 D1 [US3192229] enseña compuestos derivados de N-(2-phenylcyclopropyl) aril ó heteroaril amida de fórmula (I):



Después de la modificación del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, no se solapan las materias comprendidas en la anterioridad y la solicitud en estudio por lo tanto la solicitud en estudio cumple con lo exigido en el artículo 16 Decisión 486 de la C.A.N.

6. Nivel inventivo (artículo 18 D486 de la C.A.N.)

La solicitud en estudio ahora se refiere a compuestos derivados de N-(2-fenilcicloalquil)heterociclil-carboxamida, que comprenden una combinación de sustituyentes que no son derivables de manera evidente desde D1, documento relevante encontrado en el estado de la técnica y señalado como el arte previo

más próximo, por lo tanto se considera que la solicitud cumple con el requisito exigido en el artículo 18 D 486 de la C.A.N.

7. Aplicación industrial (artículo 19 D 486 de la C.A.N.)

Los derivados N-(2-fenilcicloalquil)heterociclil-carboxamida de formula (I) ,de tal como son reclamado en la presente solicitud, son susceptibles de ser sintetizados, por los métodos descritos, en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, para producir medicamentos, por lo tanto se considera que la solicitud cumple con lo dispuesto en el artículo 19 D 486 de la C.A.N.

8 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 5 (folios: 148 y 149).

El título que debe quedar de acuerdo con la materia reclamada, es **DERIVADOS N-(2-FENILCICLOALQUIL) HETEROCICLIL-CARBOXAMIDA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN**

Bogotá, D.C., 07 de julio 2010

CONCEPTO TECNICO No.

EXAMINADOR TECNICO Código No.202012