

269
C/10

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-109226-00005-0000

Fecha: 2010-03-18 16:24:26 Dep: 2020 DIR.NULVASCOR
Tra: 11 FALLNDSYII Evs: 378 EASENACIONALI
Act: 444 RESPUESSTARQUE Folios: 29

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"SULFONAMIDAS HETEROCÍCLICAS QUE CONTIENEN FLÚOR Y
TRIFLUORO ALQUILO INHIBIDORAS DE LA PRODUCCIÓN DE BETA
AMILOIDE Y DERIVADOS DE LAS MISMAS".-Clase CO7D 333/34.-
Expediente número 05-109.226.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 21 de Mayo de 2010.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1705** en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio, su Unidad de Invención, la existencia de reivindicaciones excluidas de patentabilidad y relativas a Usos y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito presentar a continuación las siguientes modificaciones y argumentos técnicos en virtud de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS-TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

Antes de entrar a discutir las mencionadas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante enmendar un error involuntario cometido al momento de traducir el título de la solicitud original al idioma español.

De esta forma, la mencionada traducción no refleja de manera precisa lo expresado por el título que hace parte de la correspondiente solicitud internacional, restándole claridad a la presente solicitud.

Como consecuencia de lo anterior, se ha modificado el título de la solicitud en estudio para que se lea como sigue:

"Sulfonamidas heterocíclicas que contienen flúor y trifluoro alquilo inhibidoras de la producción de beta amiloide y derivados de las mismas"

En relación con lo anterior me permito señalar que esta modificación no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se esta pretende únicamente mejorar la claridad de la solicitud, ajustándola al contenido presentado en la correspondiente solicitud internacional.

4. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Respecto del capítulo reivindicatorio, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que mediante memorial de Febrero 11 de 2009, el solicitante presentó una modificación al capítulo reivindicatorio originalmente presentado, la cual no ha sido tomada en consideración para el análisis de patentabilidad contenido en el Concepto Técnico No. **1705**.

Dicha modificación consistía en la introducción de una **nueva reivindicación 12**, la cual hace referencia específica a uno de los compuestos preferidos revelados dentro de la descripción de la solicitud, tal como se expone en mi mencionado memorial de modificación voluntaria de Febrero 11 de 2009.

Ruego entonces a ese Despacho, tomar en consideración la mencionada modificación y el capítulo reivindicatorio allí presentado.

En relación con lo anterior me permito señalar que, dado que la mencionada modificación no es sustancial y las objeciones presentadas por el Señor Examinador aplicarían de igual forma al capítulo reivindicatorio modificado, **en el presente escrito dichas objeciones serán discutidas tomando en consideración la nueva numeración incluida dentro del capítulo reivindicatorio modificado el 11 de Febrero de 2009.**

De esta forma, en el referenciado Concepto Técnico No. **1705** el Señor Examinador indica que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado sería muy amplio, y que muchos de los significados de los sustituyentes sobre la fórmula (I) no estarían debidamente sustentados en los ejemplos específicos revelados en la descripción.

Sobre ese particular me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio de manera que refleje los compuestos que son específicamente ejemplificados en la descripción de la presente solicitud.

271
271

En relación con estas modificaciones, me permito resaltar que no constituyen de manera alguna una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están restringiendo de manera significativa los posibles significados de los sustituyentes sobre la fórmula (I) en concordancia con los ejemplos específicos revelados dentro de la descripción.

De esta forma, dentro de la reivindicación 1 se han realizado las siguientes modificaciones:

(a) se ha reemplazado la expresión "*inferior*" por el número de átomos de carbono que constituyen las cadenas en cada caso;

(b) se han restringido R_1 y R_2 sólo a la posibilidad de que sean hidrógeno y alquilo de C_1 a C_6 ;

(c) se ha eliminado de R_4 la posibilidad de que corresponda a $(CF_3)_n$ alquilo sustituido, y $(CF_3)_n$ alquilo (fenilo sustituido);

(d) se ha eliminado de R_6 la posibilidad de corresponder a alquilo sustituido;

(e) se ha restringido X a S y NR_7 ;

(f) se han restringido R_7 y R_8 únicamente a la posibilidad de ser alquilo de C_1 a C_6 ;

(g) se ha eliminado el término "*profármaco*".

De manera similar, se han modificado las reivindicaciones 7 y 15 para hacerlas congruentes al alcance de la reivindicación 1 modificada.

Por otra parte, como consecuencia de las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1, la **reivindicación 14** ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

Así mismo, y acatando la objeción que en este sentido presentó el Señor Examinador, a lo largo del capítulo reivindicatorio se ha eliminado el término "*profármaco*".

Sumado a lo anterior, se han **eliminados** las reivindicaciones **31 a 35**, y **47 a 50** del capítulo reivindicatorio.

272

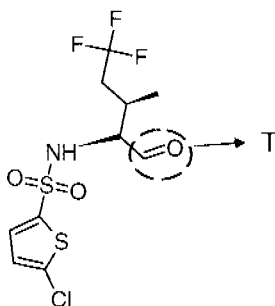
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **40** reivindicaciones, que corresponden a las reivindicaciones **1 a 13, 15 a 30 y 36 a 46** actualmente presentadas, modificadas como se expuso anteriormente, y donde sus dependencias han sido ajustadas de acuerdo con la nueva numeración.

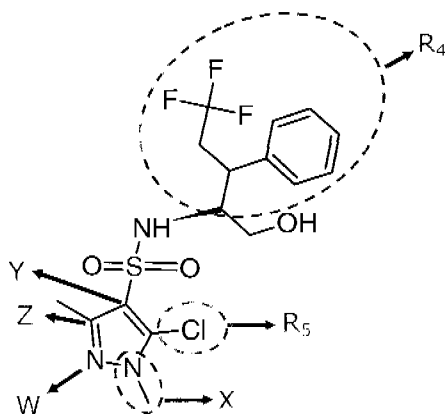
En relación con lo anterior me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar las sulfonamidas heterocíclicas objeto de la presente invención, y que todos los significados de los sustituyentes sobre la fórmula I están completamente soportados por los ejemplos específicos consignados dentro de la descripción de la solicitud.

Así, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, la posibilidad de que **T** corresponda a un grupo **CHO**, se encuentra soportada por el ejemplo 16 de la página 101 de la descripción de la solicitud, tal como se observa a continuación:



Ejemplo 16, página 101,
solicitud en estudio

De manera similar, los ejemplos de la descripción soportan la opción de que **R₄** corresponda a **(CF₃)_nalquilfenilo**, como es claro en el ejemplo 12 de la página 95 de la descripción, el cual también ilustra los casos en los cuales **W = N**, **Y = C** y **Z = CR₆** donde **R₆** es alquilo C₁ a C₆, **X = NR₇**, donde **R₇** es alquilo C₁ a C₆:



Ejemplo 12, página 95,
solicitud en estudio

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Para el caso anterior vale la pena resaltar que dentro de la fórmula (I) de la presente invención la posición del grupo sulfanamida no es fija sobre el anillo, por lo que este grupo puede encontrarse unido a cualquiera de los sustituyentes Y, Z y W (claramente cualquiera de Y, Z y W corresponderá a C cuando el grupo sulfonilo esté unido a este sustituyente).

De manera similar, todos los posibles significados de los sustituyentes sobre la fórmula (I) que son ahora considerados dentro de la reivindicación 1 modificada están debidamente soportados en los ejemplos específicos revelados dentro de la descripción de la solicitud en estudio, tal como se resume a continuación:

Sustituyente	Definición	Ejemplos
R₁	H	1, 2, 4-7 entre otros
	Alquilo C ₁ a C ₆	3, 8, 9, 18 y 41
R₂	H	1, 2, 4-7 entre otros
	Alquilo C ₁ a C ₆	3, 8, 9, 18 y 41
R₃	H	1 a 12 y 14 a 41
R₄	(CF ₃) _n alquilo	1-11, 16 a 41
	(CF ₃) _n alquil fenilo	12
	(F) _n cicloalquilo	14, 15
R₅	H	29, 31, entre otros
	Halógeno	1-10, entre otros
	Dieno fusionado a Y cuando Y=C	39
	Dieno fusionado cuando Y=C sustituido por alquilo C ₁ a C ₆	11
W	C	1-11 entre otros
	CR ₆	29-30 entre otros
	N	12
X	S	1-11 entre otros
	NR ₇	12
Y	C	11, 39
	CR ₆	1-10 entre otros
Z	C	29, 30, 34, 35, 38
	CR ₆	1-28 entre otros
R₆	H	1-10 entre otros
	Halógeno	19-21 entre otros
	Alquilo C ₁ a C ₆	11, 12
R₇	Alquilo C ₁ a C ₆	12
T	C(OH)R ₁ R ₂	1-12 entre otros
	COR ₈	17
	CHO	16
R₈	Alquilo C ₁ a C ₆	17
n	1	1-3, entre otros
	2	4-5, entre otros

En vista de todo lo anterior, es evidente que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar las sulfonamidas heterocíclicas objeto de la invención y encuentra debido soporte dentro de la memoria descriptiva de la solicitud en estudio, y por lo tanto, dicho capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con lo establecido por el Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

5. **UNIDAD DE INVENCION.**

De otra parte, el Señor Examinador señala que la reivindicación 35 se refiere a un kit, el cual no tendría unidad de invención por estar compuesto por elementos que constituyen individualmente conceptos inventivos diferentes.

Sobre este particular me permito señalar que la mencionada reivindicación **35** ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio, tal como se expuso en el numeral anterior de este mismo memorial.

Por consiguiente, el capítulo reivindicatorio modificado sólo se refiere a materia que está cobijada bajo el mismo concepto inventivo, superando de esta forma la objeción presentada por el Señor Examinador en este sentido.

6. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

Adicionalmente, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones **32 a 34** actualmente en estudio hacen referencia a métodos de tratamiento lo cual no es considerado como materia patentable por el Artículo 20-(d) de la Decisión 486.

A este respecto me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio que fueron expuestas en el numeral 4 de este mismo memorial, dichas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado, sólo se refiere a productos o procesos y por lo tanto, dicho capítulo cumple a cabalidad con lo preceptuado por el mencionado Artículo 20-(d) de la Decisión 486.

7. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

Finalmente, el Señor Examinador resalta que las reivindicaciones **47 a 50** reclaman el uso de los compuestos de la invención por lo que no serían consideradas patentables de acuerdo a la legislación vigente.

275
273

Con relación a este señalamiento, me permito indicar que las mencionadas reivindicaciones 47 a 50 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, tal como se expone en el numeral 4 de este mismo memorial.

Como consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado no se refiere de ninguna manera a materia considerada como no-patentable y se ajusta totalmente a lo establecido por los Artículos 14 y 21 de la Decisión 486 de 2000.

8. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, en el referenciado Concepto Técnico No. **1705** el Señor Examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de las enseñanzas del documento **WO02057252 (D1)**.

Con respecto a este documento el Señor Examinador asegura que *"la presente reivindicación, es obvia, porque el Experto en la Materia, enfrentado al problema de 'obtener compuestos alternativos, con actividad como inhibidores de la producción de beta amiloide', incluiría las sustituciones (flúor) que se revelan en D1 (folio 232, pg5, líneas 3-9), dentro de los compuestos que se enseñan en D1, logrando de esta forma el compuesto objeto de esta solicitud"*.

Sobre este particular me permito señalar que no existe ninguna indicación en las enseñanzas de D1 que permita que la persona versada en la materia obtenga de manera evidente las sulfonamidas que contienen flúor o trifluorometilo de la presente invención, y mucho menos que pueda predecir su actividad superior inhibitoria beta-amiloide.

Así, si bien el citado documento D1 revela sulfonamidas heterocíclicas las cuales son útiles para inhibir la producción de beta-amiloide y poseen similitudes estructurales con aquellas que son objeto de la presente invención, las enseñanzas de D1 no conducen a la persona versada en la materia a modificar dichos compuestos de D1 de la manera particular que sería necesaria para obtener la invención reivindicada.

Tal como lo señala el Señor Examinador, la principal diferencia entre los compuestos de la presente invención y aquellos revelados en D1 es la presencia de al menos un átomo de flúor o un grupo trifluorofenilo en la cadena carbonada unida al átomo de nitrógeno de las sulfonamidas heterocíclicas que son objeto de la solicitud en estudio.

En relación con este hecho el Señor Examinador resalta que el mismo documento D1 en su página 5 incluye la posibilidad de estas sustituciones, por lo que sería obvio obtener las sulfonamidas reclamadas por la presente solicitud.

A este respecto, me permito llamar la atención a ese despacho al hecho de que **el documento D1 brinda únicamente una indicación general sobre la posibilidad de tener grupos alquilo sustituidos por halógeno o por un grupo CF₃, pero de ninguna manera ejemplifica un compuesto que incluya dicha sustitución ni sugiere que podría existir algún tipo de ventaja al realizarla.**

Prueba de lo anterior la constituyen los 230 ejemplos específicos revelados en las páginas 23 a 89 de D1, dentro de los cuales no existe ningún grupo sustituido por flúor o por CF₃.

En vista de estas revelaciones, **qué razón tendría la persona versada en la materia para modificar de esta manera específica los compuestos revelados en D1?** Es decir, del gran número de posibles modificaciones, en diferentes regiones de la molécula, muchas de las cuales son sugeridas por el mismo documento D1 **¿qué podría conducir a dicha persona versada en la materia a escoger esta y no otra posibilidad?**

En conexión con lo anterior me permito señalar que claramente las enseñanzas de D1 no sugieren de ninguna manera que realizar esta modificación particular sobre los compuestos de D1 podría llegar a producir algún efecto benéfico sobre la actividad de los compuestos, por lo que es evidente que la mencionada persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para hacerla.

En este sentido me permito también resaltar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho aceptado que para la evaluación del nivel inventivo de una solicitud la pregunta a contestar no es si la persona versada en la materia "*podría*" haber realizado una cierta modificación del arte previo, sino si realmente dicha persona versada en la materia "*habría*" realizado dicha modificación a la luz de las revelaciones del arte previo.

Es decir, la mencionada persona versada en la materia tendría que tener una expectativa razonable de éxito para aventurarse a realizar modificaciones sobre lo ya existente, expectativa que tendría que ser creada a partir de las enseñanzas del arte previo.

De esta forma, dado que no existe dentro del estado del arte ninguna indicación que brinde a la persona versada en la materia la certeza de que la modificación particular de introducir sobre la cadena alquílica unida al nitrógeno de la sulfonamida de los compuestos de D1 átomos de flúor o grupos CF₃, no solo mantendría la actividad biológica sino que además la haría superior, es claro que la presente invención no puede ser considerada obvia a partir de las enseñanzas de D1.

En relación con lo anterior me permito resaltar que las propiedades superiores de los compuestos de los compuestos de la invención han sido comprobadas por el solicitante, tal como se señala en la página 4 de la descripción:

"Ventajosamente, se ha encontrado que los compuestos de sulfonamida heterocíclicos que contiene flúor y trifluoroalquilo dentro de la fórmula (I), tienen actividad inhibitoria beta-amiloide inesperadamente buena. Los compuestos de fórmula (I) están caracterizados por la estabilidad incrementada contra la oxidación (estabilidad metabólica fase 1), comparada con los compuestos correspondientes sin los grupos flúor o trifluoroalquilo.

Además, se ha encontrado que los compuestos dentro de la fórmula (I) como se identifican en este documento, tienen estabilidad metabólica y vida media de circulación incrementada, y de este modo, bioactividad mejorada comparada con el compuesto correspondiente sin los grupos flúor o trifluoroalquilo".

Para demostrar este hecho, me permito referirme a la declaración brindada por el Dr. Anthony F. Kreft, inventor de la presente solicitud, dentro del proceso de evaluación de la correspondiente solicitud en la Oficina de Patentes de Pakistán. Dicha declaración revela un estudio comparativo de la inhibición de producción de beta-amiloide con compuestos de la invención y sus correspondientes análogos sin flúor. (La mencionada declaración se adjunta al presente memorial, con su correspondiente traducción al idioma español).

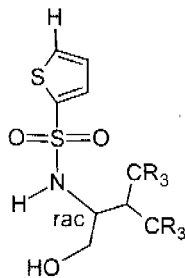
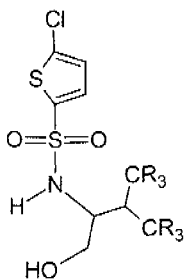
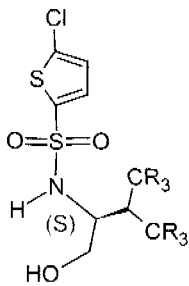
En la mencionada declaración, el Dr. Kreft señala que al realizar ensayos de ELISA, tal como los descritos en el Ejemplo 42 de la página 142 de la presente solicitud, con dichos compuestos de la invención y sus análogos sin flúor se obtiene sorprendentemente una actividad superior para los compuestos reclamados por la solicitud en estudio.

En dichos ensayos, se considera un compuesto como activo si tiene un valor de EC₅₀ para la reducción de A β <100 μ M, y si no presenta toxicidad en dosis cercanas al valor de EC₅₀. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

278

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701



Compuesto	EC ₅₀ (nM)		Compuesto	EC ₅₀ (nM)		Compuesto	EC ₅₀ (nM)	
	Aβ40	Aβ42		Aβ40	Aβ42		Aβ40	Aβ42
R=F	18	16	R=F	30	48	R=F	627	634
R=H	1220	1867	R=H	2780	2275	R=H	56622	53000
Diferencia	68x	117x	Diferencia	93x	47x	Diferencia	90x	84x

De la tabla anterior es evidente que tanto para Aβ40 como para Aβ42, **de manera sorprendente se obtiene un valor EC₅₀ mucho menor para los compuestos fluorados de la invención, llegando a ser hasta 117 más activos que sus correspondientes análogos sin flúor.**

En este sentido me permito resaltar que la persona versada en la materia no podría de ninguna manera predecir este sorprendente incremento en la actividad de los compuestos al introducir un sustituyentes fluorados sobre la cadena carbonada, máxime cuando ni el documento D1, ni el estado del arte en su totalidad, insinúan si quiera este tipo de comportamiento.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de “obvio” y “evidente” en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente:

“Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por “obvio” y por “evidente” a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Mientras que lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda”. De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de lo anterior, al no "saltar a la vista de manera clara y directa" el modificar los compuestos revelados en D1 específicamente incluyendo sustituyentes fluorados sobre la cadena carbonada de R₄ y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" con respecto a que los compuestos así modificados tendrán una mejorada actividad de inhibición de beta-amiloide, es evidente que el documento D1 no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

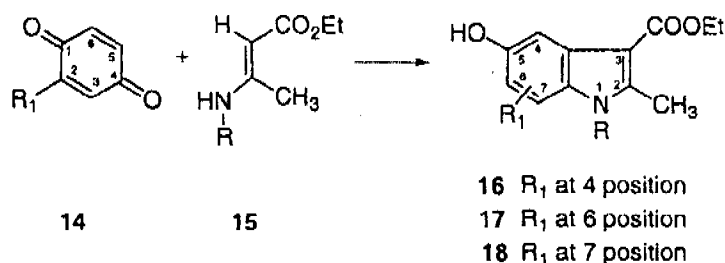
Así mismo, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones que hacen referencia al método de síntesis de los compuestos de la invención carecerían de nivel inventivo, toda vez que la persona versada en la materia a partir de las divulgaciones de D1 y de su conocimiento básico en síntesis orgánica deduciría de forma evidente dichos métodos de síntesis.

Sobre este particular me permito señalar que la persona versada en la materia, a la cual va dirigida la presente solicitud, reconocería que la síntesis de un compuesto que es nuevo no puede ser de ninguna manera obvia a partir de las enseñanzas del estado del arte o de sus conocimientos básicos, toda vez que no existe certeza sobre la utilidad de ninguna metodología para la obtención de dicho compuesto.

Es decir, si un compuesto es nuevo significa que nunca ha sido sintetizado antes, por lo que cualquier ruta de síntesis existente en el estado del arte podrá ser una alternativa, pero no "salta a la vista de forma evidente" que sea dicha ruta de síntesis y no otra la que brinde mejores resultados para la obtención del mencionado compuesto nuevo.

Ahora bien, en el caso que nos compete, a partir de un análisis detallado de la estructura de los compuestos reclamados para la persona versada en la materia sería evidente que existiría más de una ruta teórica de síntesis para obtener dichos compuestos, no solo aquellas que son reivindicadas por la presente solicitud. Sin embargo, dicha persona versada en la materia igualmente estaría conciente de que aún cuando alguna reacción se haya reportado como posible para otras estructuras no necesariamente conducirá al compuesto deseado como producto mayoritario.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a la síntesis de indoles de Nenitzescu, en la cual a partir de una quinona y una enamina se obtiene un hidroxindol, el cual, dependiendo de la naturaleza del sustituyente sobre la posición 2 de la quinona (14 en la siguiente figura), corresponderá preferiblemente a un cierto isómero del indol donde varía la posición del grupo R_1 en el anillo (es decir se obtienen de manera preferente compuestos donde el sustituyente R_1 se encuentra en una de las posiciones 4, 6 ó 7 del hidroxindol)¹.



Substituents		Product, % yield		
R ₁	R	16	17	18
CH ₃	H	×	9	8
CH ₃	CH ₃	×	22	10
C ₂ H ₅	H	×	30	×
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	×	14	0.9
CF ₃	H	54	×	×
CO ₂ CH ₃	H	18	×	×

Así, si el sustituyente R₁ es un grupo metilo se obtendrá muy bajo porcentaje de rendimiento y el producto preferiblemente tendrá este grupo metilo en las posiciones 6 y 7 del anillo de indol. Por su parte, si simultáneamente se sustituye el nitrógeno de la enamina con un grupo metilo, el rendimiento de la reacción se aumenta, manteniéndose siempre el grupo R₁ en las posiciones 6 y 7 de dicho anillo de indol.

¹ Li, Jie-Jack, Editor, "Name Reactions in Heterocyclic Chemistry" John Wiley & Sons, Inc., USA, 2005, página 147.

Por otro lado, si se realiza un ligero cambio en el sustituyente R₁, siendo ahora etilo, se aumenta el rendimiento de la reacción y el único producto obtenido es el anillo de indol sustituido en la posición 6 con dicho grupo etilo. Ahora bien, si el sustituyente R₁ es un grupo más polar como el CF₃ la reacción conducirá exclusivamente a la obtención del indol sustituido en la posición 4 con dicho grupo trifluorometilo. Igual comportamiento (aunque con menor rendimiento total de la reacción) se observa si el sustituyente R₁ corresponde a un grupo CO₂CH₃.

Consecuentemente, si la persona versada en la materia sólo tuviera conocimiento que la síntesis de Nenitzescu brinda un rendimiento del 30% de un hidroxí indol sustituido en la posición 6 como único producto cuando R₁ es un grupo etilo, e intentara obtener dicho isómero en la posición 6 pero siendo R₁ un grupo polar como CF₃, claramente no obtendría el compuesto deseado, sino solamente el isómero donde R₁ se encuentra en la posición 4.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que la persona versada en la materia estaría conciente del hecho que este comportamiento no es predecible y que dependerá tanto de las reacciones particulares y su mecanismo como de los reactivos y medios de reacción involucrados en el proceso.

Dentro de este marco de ideas es claro que a pesar de la cercanía estructural entre los compuestos revelados en D1 y aquellos que son objeto de la presente invención, a partir de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia no podría prever que ciertas de las reacciones empleadas en D1 efectivamente conducirían a obtener los compuestos reclamados por la solicitud en estudio, máxime cuando la principal diferencia entre dichos compuestos de la invención y los de D1 es la presencia de al menos un átomo altamente electronegativo como es el flúor.

Por lo tanto, no existe ninguna manera en la cual una persona versada en la materia pudiera tener "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar" de que las metodologías de síntesis expuestas en el arte previo efectivamente conducirían a obtener los compuestos reclamados por la presente invención, y por lo tanto, los métodos de síntesis de dichos compuestos de la invención conllevan nivel inventivo frente al estado del arte más próximo.

9. CONCLUSIÓN.

Por último me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea totalmente claro al reclamar las

sulfonamidas heterocíclicas que contienen flúor o trifluoroalquilo objeto de la presente solicitud.

Así mismo, en virtud de dichas modificaciones el capítulo reivindicatorio está completamente soportado en los ejemplos específicos revelados en la descripción, tal como se comprobó en el presente memorial.

Por otro lado, el análisis realizado a las enseñanzas del documento D1 estableció de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para modificar los compuestos allí revelados, de la manera particular que es necesaria para obtener aquellos que son objeto de la presente solicitud, máxime cuando dicho documento no sugiere ninguna utilidad en dicha modificación.

Sumado a lo anterior, se demostró en este escrito que los compuestos de la invención son sorprendentemente más activos en la inhibición beta-amiloide que sus análogos sin flúor, como es evidente a partir de la descripción de la solicitud y de los datos proporcionados dentro de la declaración del Dr. Kreft.

De manera similar, los argumentos discutidos evidenciaron que dado que los compuestos de la presente invención son nuevos, el método de obtención de estos compuestos no puede ser considerado obvio con respecto a las enseñanzas de D1 ni a los conocimientos básicos de una persona versada en la materia, toda vez que no es posible tener certeza de la utilidad de uno u otro método de síntesis en la obtención de un compuesto no conocido.

Como consecuencia de lo anterior, es evidente que la solicitud en estudio conlleva nivel inventivo frente al estado del arte más próximo.

10. Anexo me permito presentar:

- i) Recibo número 10-60,429, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- ii) Copia página Resumen, Objeto y finalidad y página 2 correspondientes al capítulo Descriptivo con el nuevo título de acuerdo a la modificación expuesta anteriormente;
- iii) Copia de las paginas **152 a 161** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado de acuerdo a lo expuesto anteriormente, constituido por **40** reivindicaciones; y
- iv) Declaración del Doctor Anthony F. Kreft, con su correspondiente traducción al idioma español.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

283
611

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T. P. 53.215

SECRETARÍA DE INNOVACIÓN TECNOLÓGICA
UNIVERSIDAD DE LA SALLE
BOGOTÁ, D.C.
El suscrito, *Alicia Lloreda Ricaurte*,
personero de la *39.690.713*
Entidad, inscrita en el *53.215*
Registro de la Superintendencia de Industria y Comercio, por el presente
señala que la solicitud de patente de invención que se acompaña a esta
carta es de su propiedad.

3-9 AGO.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 60,429
FECHA : JULIO 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-100226-00005-0000

Fecha: 2010-08-16 16:24:26 De: 2020 DIR NUEVASOR
Ura: 11 PATENTEDIYD Lev: 378 FASENACIONAL
Act: 444 RESPULSTAPEQUE Folios: 23

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREBA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52797010	26/07/2010	36,085,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

284
278

288
6/1/91

W.P.
Exp. No. 00516

SULFONAMIDAS HETEROCÍCLICAS QUE CONTIENEN FLÚOR Y TRIFLUORO
ALQUILO INHIBIDORAS DE LA PRODUCCIÓN DE BETA AMILOIDE Y
DERIVADOS DE LAS MISMAS

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de
Fórmula (I), en donde T es CHO, COR₈, o C(OH)R₁R₂; R₁ y R₂ son
hidrógeno, opcionalmente alquilo inferior sustituido, CF₃,
10 opcionalmente alquenilo sustituido, o alquinilo opcionalmente
sustituido; R₃ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente
sustituido; R₄ es (CF₃)_nalquilo, (CF₃)_n(alquilo sustituido),
(CF₃)_nalquilfenilo, (CF₃)_nalquilo(fenilo sustituido), o
(F)_ncicloalquilo; n=1-3; R₅ es hidrógeno, halógeno, CF₃, dieno
15 fusionado a Y cuando Y=C, o dieno fusionado a Y cuando Y=C;
W, Y y Z son C, CR₆ o N, en donde al menos uno de W, Y o Z
son C; R₆ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior
opcionalmente sustituido; X es O, S, SO₂, o NR₇; R₇ es
hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, bencilo
20 opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido;
y R₈ es alquilo inferior; CF₃, o fenilo opcionalmente
sustituido. También se describen métodos para preparar y usar
estos compuestos para inhibir la producción beta amiloide y
para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y síndrome
25 de Down.

SULFONAMIDAS HETEROCÍCLICAS QUE CONTIENEN FLÚOR Y TRIFLUORO
ALQUILO INHIBIDORAS DE LA PRODUCCIÓN DE BETA AMILOIDE Y
DERIVADOS DE LAS MISMAS

5

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a inhibidores de sulfonamida heterocíclicos que contienen fluor y trifluoroalquilo de la producción beta amiloide y derivados de los mismos, a procesos para su preparación, composiciones que los comprenden, y métodos de tratamiento que los emplean. En particular, estos inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

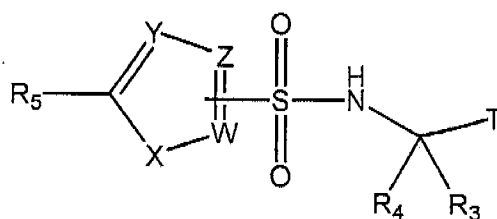
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia (pérdida de memoria) en los mayores. Las principales lesiones patológicas de la EA encontradas en el cerebro consisten de depósitos extracelulares de la proteína beta amiloide en la forma de placas y angiopatía y enredos neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada agregada. Evidencia reciente ha revelado que los niveles elevados beta amiloide en el cerebro no solamente preceden la patología tau, sino también se correlacionan con el decline cognitivo. Además, sugieren una función causativa para el beta amiloide en EA, estudios recientes han mostrado que el beta amiloide agregado es tóxico a neuronas en el cultivo celular.

287
287

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde la Fórmula (I) tiene la estructura:



(I)

10

caracterizado porque:

T se selecciona del grupo que consiste de CHO, COR₈, y C(OH)R₁R₂;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁ a C₆;

R₃ es hidrógeno;

R₄ se selecciona del grupo que consiste de (CF₃)_nalquilo, (CF₃)_nalquil fenilo y (F)_ncicloalquilo;

n = 1-3;

R₅ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, dieno fusionado a Y cuando Y = C, y dieno sustituido fusionado a Y cuando Y = C;

W, Y, y Z son seleccionados independientemente del grupo que consiste de C, CR₆ y N con la condición de que al menos uno de W o Y o Z debe ser C;

R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁ a C₆;

X se selecciona del grupo que consiste de S y NR₇;

R₇ es alquilo C₁ a C₆; y

R₈ es alquilo C₁ a C₆;

30

288
286

o sales o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_5 es halógeno.

5 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_5 es cloro, bromo o flúor.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_1 y R_2 son cada uno
10 hidrógeno.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque W es C y Z es CR_6 .

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque X es S, y W, Y, y Z se
15 seleccionan independientemente de C o CR_6 , siempre que uno de W, Y o Z sea C.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R_4 se selecciona del grupo que consiste de $(CF_3)_n$ alquilo C_1 a C_6 y $(CF_3)_n$ alquilo C_1 a C_6
20 fenilo de estereoquímica S.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es S, W es C, Y es CH, Z es CH, R_5 es cloro, R_4 es $CF_3CH_3CHCH_3$, R_3 , R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno, el cual tiene la estereoquímica 1S,2R.

25 9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es S, W es C, Y es CH, Z es CH, R_5 es cloro, R_4 es $CF_3CH_3CHCH_3$, R_3 , R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno, el cual tiene la estereoquímica 1S.

284
45

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque W es N y X es NR₇.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se
5 selecciona del grupo que consiste de:

5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Cloro-N-[(1S,2R)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida;

10 5'-Cloro-N-[(1S,2R)-2-etil,4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxietil)butil]tiofen-2'-sulfonamida;

5'-Cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-hidroximetil]propil]tiofen-2'-sulfonamida;

15 5-Cloro-N-[(1R,2S)-2-etil-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)butil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-[(1S)-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;

20 5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-[(1R)-1-hidroxietil]-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Cloro-N-[(1S,2S)-4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;

25 (2S,3S)-2-(5-Cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonil)-amido-5,5,5-trifluor-3-etil-pentan-1-ol;

(2S,3R)-2-(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-amino-5,5,5-trifluor-3-fenil-pentan-1-ol;

5-Cloro-N-[1-(4,4-difluorciclohexil)-2-hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida;

30 5-Cloro-N-[1-(6,6-difluorbiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-

290
289

hidroxietil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-formil-2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;

5 N-[(1S,2R)-1-Acetil-4,4,4-trifluor-2-metilbutil]-5-clorotiofen-2-sulfonamida;

5-Cloro-N-[(1S,2R)-4,4,4-trifluor-1-(1-hidroxi-1-metiletil)2-metilbutil]tiofen-2-sulfonamida;

4-Bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

10 4-Bromo-5-cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Cloro-4-fluor-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

15 5-Bromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Fluor-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Bromo-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

20 5-Fluor-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

5-Cloro-N-[4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil]tiofen-2-sulfonamida;

25 5-Cloro-N-[(1S)-(4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoretil)butil)]tiofen-2-sulfonamida;

4,5-Dicloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

30 N-[(1S)-3,3,3-Trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida;

AT
US

2,5-Dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-3-sulfonamida;

N-[(1S)-3,3,3-Trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

5 4,5-Dicloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico;

(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-
10 amida del ácido tiofen-3-sulfónico;

(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-2-trifluormetil-propil)-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-sulfónico;

4,5-Dibromo-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

15 3-Bromo-5-cloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

4-Bromo-2,5-dicloro-N-[3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida;

(3,3,3-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(trifluormetil)propil)-amida del ácido benzo[b]tiofen-2-sulfónico;

5-Cloro-(3,3,3-trifluor-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-sulfonamida;

y

5-Cloro-N-[(1S)-3,3,3-trifluor-1-[(1R)-1-hidroxietil]-2-(trifluormetil)propil]tiofen-2-sulfonamida; o una sal o hidrato
25 del mismo, farmacéuticamente aceptable.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5'-Cloro-N-[3,3,3-trifluor-2-(trifluormetil)-1-S-(hidroximetil)propil]tiofen-2'-sulfonamida; o
30 una sal o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 5-cloro-N-[(1S)-(4,4,4-trifluor-1-(hidroximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)butil)]tiofen-2-sulfonamida; o una sal o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

5 14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R_5 es halógeno, R_4 se selecciona del grupo que consiste de $(CF_3)_n$ alquilo C_1 a C_6 , $(CF_3)_n$ alquil C_1 a C_6 fenilo, de estereoquímica S, y R_3 y R_1 y R_2 son todos H.

10 15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es $C(OH)R_1R_2$, R_1 , R_2 , y R_3 son H, y R_4 es $(F)_n$ cicloalquilo.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es $C(OH)R_1R_2$, R_1 , R_2 , y R_3 son H, y R_4 es $(CF_3)_n$ alquilo.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es $C(OH)R_1R_2$, R_1 es CH_3 , R_2 es H, R_3 es H, y R_4 es $(CF_3)_n$ alquilo.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es CHO, R_3 es H, y R_4 es $(CF_3)_n$ alquilo.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es $C(OH)R_1R_2$, R_1 , R_2 y R_3 son H, y R_4 es $(CF_3)_2CH$ de estereoquímica S.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es CHO, R_3 es H, y R_4 es $CH(CH_3)CH_2CF_3$ de estereoquímica S.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es $C(O)R_8$, R_3 es H, R_4 es $CH(CH_3)CH_2CF_3$ de estereoquímica S, y R_8 es CH_3 .

293
267

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es $C(OH)R_1R_2$, R_1 , R_2 y R_3 son H, y R_4 es $CH(CH_2CF_3)_2$ de estereoquímica S.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es $C(OH)R_1R_2$, R_1 , R_2 y R_3 son H, y R_4 es $CH(CH_3)CH_2CF_3$ de estereoquímica S.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es $C(OH)R_1R_2$, R_1 es CH_3 , R_2 y R_3 son H, R_4 es $CH(CF_3)_2$ de estereoquímica S.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque T es $C(OH)R_1R_2$, R_1 , R_2 y R_3 son H, y R_4 es $(F)_n$ cicloalquilo.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de sales de ácidos orgánicos, sales de ácidos inorgánicos, sales de bases, y mezclas de las mismas.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque la sales de ácidos orgánicos e inorgánicos se seleccionan del grupo que consiste de ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido malico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico y mezclas de los mismos.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque las sales de bases se seleccionan del grupo que consiste de hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de potasio y mezclas de las mismas.

294
158

29. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 y un portador fisiológicamente compatible.

30. Método para preparar un compuesto de sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) filtrar una mezcla diastereomérica de un aminoéster, dicho aminoéster que tiene al menos un centro quiral y al menos, un grupo trifluormetilo o fluor unido al menos a un centro quiral a través de un grupo alquilo;

(b) tratar el aminoéster con DIBAL-H en tolueno para proporcionar N-bencilaminoalcohol;

(c) hidrogenar el N-bencilamino alcohol con un catalizador y proporcionar un aminoalcohol;

(d) sulfatar el amino alcohol de (c) con un cloruro de sulfonilo heterocíclico; y

(e) cristalizar el producto sulfonilado de (d) para proporcionar el compuesto de sulfonamida heterocíclica trifluormetilado o fluorado quiralmente puro.

31. Método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque el compuesto de sulfonamida heterocíclica trifluormetilada es un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

32. Método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque la etapa de cristalización se realiza usando acetato de etilo y hexanos.

33. Método para preparar un compuesto de sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada, caracterizado porque comprende las etapas de:

(a) tratar un aldehído trifluormetilado o

293
287

fluorado con un agente de deshidratación y una sulfonamida quiral para formar una sulfonamida quiral trifluormetilada o fluorada;

(b) tratar dicha sulfonamida quiral trifluormetilada o fluorada con un agente de cianación para formar un α -amino nitrilo diastereomérico trifluormetilado o fluorado.

(c) hidrolizar dicho α -amino nitrilo diastereomérico trifluormetilado o fluorado a un α -aminoácido trifluormetilado;

(d) reducir dicho α -aminoácido trifluormetilado o fluorado a un β -amino alcohol trifluormetilado o fluorado; y

(e) hacer reaccionar dicho β -amino alcohol trifluormetilado o fluorado con un cloruro de sulfonilo heterocíclico para formar dicha sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada.

34. Método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque además comprende:

(f) extraer dicha sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada.

35. Método de conformidad con la reivindicación 33 ó 34, caracterizado porque además comprende purificar dicha sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada.

36. Método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque dicha sulfonamida heterocíclica trifluormetilada o fluorada es purificada usando cromatografía.

37. Método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque dicho agente de deshidratación es etóxido de titanio, magnesio, sulfato, o tamices moleculares 4Å.

5 38. Método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque dicha sulfonamida quiral es S-(+)-toluensulfinamida o t-butansulfonamida.

10 39. Método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque dicho agente de cianación es cianuro de etil isopropoxi aluminio.

15 40. Método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el agente de deshidratación es etóxido de titanio, dicha sulfinamida quiral es S-(+)-toluensulfinamida, y dicho agente de cianación es cianuro de etil isopropoxi aluminio.

DECLARACIÓN

Señor:

Yo, Anthony F. Kreft, PhD, residente en 43 Barley Court, Langhorne, AP, 19047, un ciudadano de los Estados Unidos de América, afirmo y declaro que:

1. Soy uno de los inventores conjunto nombrados de la materia objeto reivindicada en la Solicitud de Patente Registro de Pakistan No. 216/2004.
2. Esta declaración es presentada en esta solicitud para sustentar la inventiva de las reivindicaciones.
3. Los solicitantes demostraron a través de una variedad de ensayos que los compuestos que tienen un átomo de flúor unido al sustituyente R_4 eran más activos que los compuestos en los cuales los grupos R_4 que no tienen sustituyentes de flúor.
4. En un ejemplo, se realizaron ensayos de ELISA A β 40/42 como se describe en el Ejemplo 42 de esta solicitud y se reprodujeron a continuación. Un compuesto se consideró activo si tenía un EC_{50} para reducción de A β 40 de $< 100 \mu M$ y no toxicidad a dosis en la vecindad del EC_{50} .

0.1M

A. Materiales para el Ensayo:

- (i) Muestras de prueba: las muestras del compuesto se suministraron como soluciones patrón 20 mM en una solución de dimetilsulfóxido al 100% (DMSO).
- (ii) células APP-REP-NL: Se portan líneas celulares calificadas de semana a semana usando diluciones 1:100 y se cultivan en DMEM complementado con antibiótico IX/antimicótico, 200 $\mu g/mL$ de antibiótico G418, y suero de ternero fetal certificado al 10%. Las células también fueron blanqueadas en nitrógeno líquido. Periódicamente se evaluó la producción de beta amiloide y las células se mantuvieron en el cultivo o se reemplazaron con progenitoras a expresión total.

248
al

- (iii) Anticuerpos: Los anticuerpos eran de lotes certificados que se calificaron en este ensayo. Los anticuerpos se almacenaron en pequeñas alícuotas congeladas a -80°C y se descongelaron para uso.
- (iv) Reactivos: Los reactivos eran de la más alta calidad disponible. Ciertos reactivos eran "específicos de lote" y solo se usaron reactivos de ese fabricante y lote específico.
- (v) El material de plástico era de la más alta calidad disponible.

B. Breve descripción del Ensayo:

Los compuestos identificados a continuación se diluyeron usando una solución patrón de 20 mM a $2\text{ }\mu\text{M}$ e inferiores en medio de cultivo celular Ultraculture. Los compuestos fueron entonces aplicados a células de ovario de hámster Chino (CHO) que portan el plásmido APP-REP-NL [Sudhir et al., Biol. Chem. 267:25602-25608 (1992)] por un período de 22 horas. Después del período de acondicionamiento, el medio fue recolectado, diluido en amortiguador de ensayo que contiene proteína, muestras y controles, y los estándares de péptido sintético fueron incubados en una placa de ELISA preparada. Usando una ELISA en sándwich con anticuerpos dirigidos específicamente al terminal carboxilo de beta amiloide 40 o 42 [análogo al método reportado por Haugabook et al., J. Neurosci. Methods 108:171-179 (2001) pero usando IgG1 anti-ratón de cabra (Southern Biotech) como el ancla, 6B10 como el anticuerpo de captura (SENEN TEK), anti A β 40 y anti A β 42 de conejo (CQB) e IgG anti-conejo de burro-(fosfatasa alcalina) AP (H+L, Southern Biotech) como el anticuerpo de detección, se cuantificó el efecto del tratamiento con compuesto sobre la producción celular de beta amiloide extracelular (Fig. 1).

Las células tratadas con el compuesto fueron posteriormente incubadas en medio de cultivo celular que contiene MTS-formazano. Después de un corto período de incubación, las placas que contienen

299
195

MS/medio se leyeron en un espectrofotómetro para determinar la extensión a la cual la toxicidad del compuesto afectó el metabolismo de las células y la capacidad para sinterizar beta amiloide.

CC(C)C(CO)N(S)C(=O)Sc1ccc(Cl)cc1

CC(C)C(CO)N(S)C(=O)Sc1ccc(Cl)cc1

CC(C)C(CO)N(S)C(=O)Sc1ccc([H])cc1

Compuesto	EC ₅₀ (nM)		Compuesto	EC ₅₀ (nM)		Compuesto	EC ₅₀ (nM)	
	AB40	AB42		AB40	AB42		AB40	AB42
R = F	18	18	R = F	30	48	R = F	627	634
R = H	1220	1867	R = H	2780	2275	R = H	56622	53000
Diferencia	68x	117x	Diferencia	93x	47x	Diferencia	90x	84x

C. Inhibidor de beta amiloide estándar

Se preparó el inhibidor de gama secretasa DAPT (T.Y374973, AN37124: Covey, H.F. et al., J. Neurochem 76: 173-181 (2001)) como se indica en la Publicación de Patente Internacional No. 98/22494, probado en la ELISA de Ab40/42, y produjo un Aβ40EC₅₀= 171 nM y Aβ42EC₅₀= 128 nM.

5. Estos datos ilustran que los compuestos que portan sustituyentes fluorados en R₄ son superiores a los compuestos que carecen de flúor en R₄.

6. Por medio de la presente declaro que todas las afirmaciones aquí hechas de mi propio conocimiento son ciertas y que se cree que todas las afirmaciones hechas sobre la información y creencia son ciertas; y además que estas declaraciones se hicieron con el conocimiento que declaraciones falsas intencionadas y similares hechas, son punibles por multa o prisión, o ambas, bajo la sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que tales declaraciones falsas intencionadas pueden poner en peligro la validez de la solicitud o cualquier patente emitida de ella.

Fecha: Septiembre 18 de 20006

Por: (Firma Illegible)
Anthony F. Kreft, PhD

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex,

300
25

El día 18 de Septiembre de 2006, Anthony F. Kreft compareció personalmente ante mí, reconociendo que es la misma persona descrita y quien realizó este documento, y reconoció que el lo elaboró, bajo su propia voluntad y para los propósitos indicados.

(Firma ilegible)

KAROLINA PIOREK

NOTARIA PÚBLICA DE NUEVA JERSEY

Su comisión vence el 8/22/2010

Pakistan Black Box Patent Application No. 216/2004

DECLARATION

Sir:

I, Anthony F. Kreft, PhD, residing at 43 Barley Court, Langhorne, PA, 19047, a citizen of the United States of America, do declare and state that:

1. I am one of the named joint inventors of the subject matter claimed in Pakistan Black Box Patent Application No. 216/2004.
2. This Declaration is submitted in this application to support the inventiveness of the claims.
3. Applicants demonstrated through a variety of assays that compounds having a fluorine atom attached to the R₄ substituent were more active than compounds in which the R₄ groups lacked fluorine substituents.
4. In one example, A β 40/42 ELISA assays were performed as described in Example 42 of this application and reproduced below. A compound was considered active if it had an EC₅₀ for A β 40 reduction of <100 μ M and no toxicity at doses in the vicinity of the EC₅₀.

A. Materials for the Assay:

- (i) Test Samples: the compound samples were supplied as 20 mM stock solutions in a 100% dimethylsulfoxide (DMSO) solution.

Pakistan Black Box Patent Application No. 216/2004

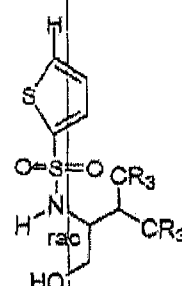
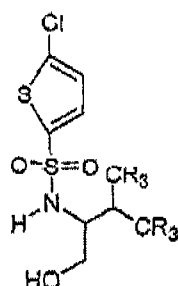
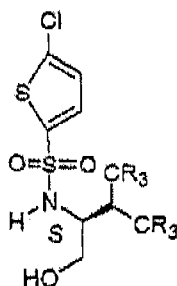
- (ii) APP-REP-NL cells: Qualified cell lines are carried from week to week using 1:100 dilutions and are cultured in DMEM supplemented with 1X antibiotic/antimycotic, 200 µg/mL of G418 antibiotic, and 10% certified fetal calf serum. Cells were also banked in liquid nitrogen. Periodically, beta amyloid production was assessed, and cells were either kept in culture or replaced with progenitors at full expression.
- (iii) Antibodies: Antibodies were from certified lots that were qualified in this assay. Antibodies were stored in small frozen aliquots at -80°C and were thawed for use.
- (iv) Reagents: Reagents were of the highest quality available. Certain reagents were "lot specific" and only reagents from that specific manufacturer and lot were used.
- (v) Plasticware was of the highest quality available.

B. Short Description of the Assay:

The compounds identified below were diluted using a DMSO stock solution of 20 mM to 2 µM and below in Ultraculture cell culture medium. The compounds were then applied to Chinese hamster ovary (CHO) cells carrying the APP-REP-NL plasmid [Sudhir et. al, J. Biol. Chem. 267:25602-25608 (1992)] for a period of 22 hours. After the conditioning period, the medium was collected, diluted in assay buffer containing protein, and samples, controls, and synthetic peptide standards were incubated on a prepared ELISA plate. Using a sandwich ELISA with antibodies specifically directed against the carboxyl terminus of beta amyloid 40 or 42 [analogous to the method reported by Haugabook et al., J. Neurosci. Methods 108:171-179 (2001) but using goat anti-mouse IgG1 (Southern Biotech) as the anchor, 6E10 as the capture antibody (SENETEK), rabbit antiAβ40 and antiAβ42 (QCB) and AP (alkaline phosphatase)-donkey anti-rabbit IgG (H+L, Southern Biotech) as the detection antibody], the effect of the compound treatment on the cellular production of extracellular beta amyloid was quantified (Fig 1).

Pakistan Black Box Patent Application No. 216/2004

Cells treated with compound were subsequently incubated in cell culture medium containing MTS-formazan. After a short incubation period, MTS/medium containing plates were read in a spectrophotometer to determine the extent to which compound toxicity affected the cell's metabolism and ability to synthesize beta amyloid.



Compound	EC ₅₀ (nM)		Compound	EC ₅₀ (nM)		Compound	EC ₅₀ (nM)	
	AB40	AB42		AB40	AB42		AB40	AB42
R = F	18	16	R = F	30	48	R = F	627	634
R = H	1220	1867	R = H	2780	2275	R = H	55622	53000
Difference	68x	117x	Difference	93x	47x	Difference	90x	84x

C. Standard beta amyloid inhibitor

The reference gamma secretase inhibitor DAPT (LY374973, AN37124; Dovey, H.F. et al., J. Neurochem. 76: 173-181 (2001)) was prepared as outlined in International Patent Publication No. 98/22494, tested in the Ab40/42 ELISA, and gave an Aβ40EC₅₀=171 nM and Aβ42EC₅₀=128 nM.

5. These data illustrate that compounds bearing fluorinated substituents at R₄ are superior to compounds lacking fluorine substituents at R₄.

Pakistan Black Box Patent Application No. 216/2004

6. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Date: September 18, 2006 By: Anthony F. Kreft
Anthony F. Kreft, PhD

State of New Jersey }
County of Middlesex } ss:

On the 18th day of September 2006, Anthony F. Kreft personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed this document, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Karolina Morek
KAROLINA MOREK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 8/22/2010

299
~~305~~

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	05109226
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	411
	Oficio	
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional		PCT/US2004009268	
Fecha de Presentación Internal.		26/03/04	

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

1. Documentos estudiados

- | | | | |
|------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 32 a 183 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 184 a 196 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios 287 a 296 | modificado |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | 31/03/03; US; 60/459,228 | |
| 1.4. | <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios: 269 a 304. | |

2. Objeto de la invención

Título de la invención: INHIBIDORES DE FLUOR Y TRIFLUOROALQUILO QUE CONTIENEN INHIBIDORES DE SULFONAMIDA HETEROCÍCLICOS DE LA PRODUCCIÓN BETA AMILOIDE Y DERIVADOS DE LOS MISMOS.

Problema Técnico Planteado: Necesidad de compuestos útiles en la inhibición de la producción de beta amiloide, con bioactividad mejorada (folio 34, pg4).

Solución: Compuestos de formula (I) de acuerdo a la reivindicación 1, composición farmacéutica que lo contiene y su método de fabricación.

IPC: C07333/34, A61K31/381, A61P25/28.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 30-40, de método de preparación de un compuesto de sulfonamida heterocíclica trifluorometilada o fluorada; no son concisas, porque no especifican la sulfonamida heterocíclica trifluorometilada o fluorada para obtener específicamente el compuesto reclamado.

Las reivindicaciones 7-9, 14, 19-24, reclaman isómeros, ya que estas dependen de la reivindicación 1, se sugiere incluir los isómeros del compuesto de la reivindicación 1.

En las reivindicaciones 26-28 la expresión "y mezclas de las mismas", no es clara ya que no se entiende como dichas mezclas (de ácidos o de bases) se puedan utilizar para obtener una sal del compuesto de fórmula (I).

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se eliminaron las reivindicaciones de uso, la palabra profármaco, elimina la reivindicación de kit y también se hace una restricción, por lo tanto es aceptado; pero no obstante se realizó una restricción, se observa que para toda la materia reclamada no existe evidencia de un efecto inesperado, como se explica en 3.1.

Respecto al Nivel inventivo el solicitante argumenta lo siguiente (folio 275):

"No existe ninguna indicación en las enseñanzas de D1 que permita que la persona versada en la materia obtenga de manera evidente las sulfonamidas que contienen flúor o trifluorometilo de la presente invención, y mucho menos que pueda predecir su actividad superior inhibitoria beta-amiloide."

Se aclara que en el D1 (folio 232, pg 5, líneas 4-5), se divulga claramente que los compuestos de fórmula (I), con estructura casi igual a la de los compuestos reclamados, pueden estar sustituidos en R4 por (tres halógenos, por ejemplo flúor, folio 232, pg5, líneas 3-9, folio 307, pg 7), pero no era de esperarse que los compuestos sustituidos con flúor presenten una efecto inesperado con respecto a los de D1.

Adicionalmente el solicitante argumenta que:

"me permito resaltar que las propiedades superiores de los compuestos de la invención han sido comprobadas por el solicitante, tal como se enseña en la página 4 de la descripción:

"Ventajosamente, se ha encontrado que los compuestos e sulfonamida heterocíclicos que contienen flúor y trifluoroalquilo dentro de la fórmula (I), tienen actividad inhibitoria beta-amiloide inesperadamente buena. Los compuestos de fórmula (I) están caracterizados por la estabilidad incrementada contra la oxidación (estabilidad metabólica fase 1), comparada con los compuestos correspondientes sin los grupos flúor o trifluoroalquilo.

Además se ha encontrado que los compuestos dentro de la fórmula (I) como se indican en este documento, tienen estabilidad metabólica y vida media mejorada comparada con el compuesto correspondiente sin los flúor o trifluoroalquilo".

Para demostrar este hecho...el solicitante presenta una tabla (folio 278, pg 10 de la respuesta) en donde compara las actividades de compuestos de estructuras similares fluorados y sus análogos no fluorados. Y se concluye que los primeros son más activos.

307

Se reconoce que el ensayo comparativo de actividad como inhibidores de la producción de beta amiloide, entre un compuesto de la solicitud, que tiene un trifluorometilo en el R4 (en forma de sus isómeros S, R, racemato) y los del arte anterior (cuando tienen átomos de H en R4), si muestra un efecto inesperado, por lo tanto estos son inventivos; pero con estos resultados, no se puede concluir que los compuestos obtenidos cuando R4, es (CF3)_n alquil fenilo o un (F)_n cicloalquilo, o sus hidratos, sean también inventivos, por lo tanto se sugiere restringir el alcance de la materia a proteger, a los compuestos que mostraron ser inventivos.

Argumenta el solicitante que sobre las reivindicaciones de método de síntesis (folio 279, párrafo 3):

"sobre este particular me permito señalar que la persona versada en al materia, a la cual va dirigida la presente solicitud, reconocería que la síntesis de un compuesto que es nuevo no puede ser de ninguna manera obvia a partir de las enseñanzas del estado del arte o de sus conocimientos básicos, toda vez que no existe certeza sobre la utilidad de ninguna metodología para la obtención de dicho compuesto... Por lo tanto, no existe ninguna manera en la cual una persona versada en al materia pudiera tener "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar "de que las metodologías de síntesis expuestas en el arte previo efectivamente conducirían a obtener los compuestos reclamados por la presente invención, y por lo tanto, los métodos de síntesis de dichos compuestos de al invención conllevan nivel inventivo frente al estado del arte más próximo.

Se acepta que, el método de síntesis del compuesto es nuevo; pero este debe estar acorde a la restricción del alcance de la invención, (reivindicación 1 y sus dependientes), de acuerdo a lo soportado en la descripción (como se explicó en 3.1).

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

Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No.3079	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
--------------------------	--