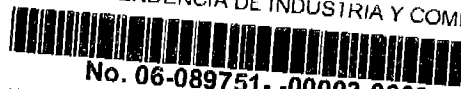


Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-089751- -00003-0000

Fecha: 2010-01-20 16:51:36 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA-3,4-DICARBOXAMIDA".-Clase C07D 401/12.-Expediente número 06-089.751.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 30 de Octubre de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3663** bajo los acápites de Claridad, excepciones a la patentabilidad, reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso y Novedad, 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. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

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

Reivindicaciones

"Las reivindicaciones 29 y 30, son inconsistentes puesto que el encabezado es compuesto y el resto del texto de la reivindicación es referente al uso, lo cual no define ningún elemento de compuesto".

Frente a éste particular me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 29 y 30 actualmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

"La reivindicación 26 reclama la invención por la descripción, cual es inaceptable en las reivindicaciones, ya que las reivindicaciones definen y delimitan productos o procesos mediante sus características técnicas perfectamente delimitadas en su alcance y la descripción no delimita la invención".



LLOREDA & CIA. S. A.

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

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPUBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del Circuito de Bogotá, da fe de que compareció personalmente *Alicia Lloreda Ricaurte* identificada (o) con *39.690.713* y tarjeta profesional de abogado No. *53.215* del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

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

14 ENE. 2010



anterior es señalado mediante círculos azules en las estructuras previamente mostradas).

Sin embargo, las variables R^2 y R^3 que hacen parte de la estructura química general revelada en la reivindicación 1 de la solicitud de patente en cuestión NO pueden representar un grupo hidroxilo.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter novedoso con respecto a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, y en especial con respecto a los ejemplos 60 y 62 y a los compuestos 67, 75, 77, 78, 83, 87 y 88 divulgados en tales anterioridades, razón por la cual cumplen a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

Por último considero de gran importancia destacar ante ese Despacho que en el Manual Andino de Patentes se establece que:

"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"¹.

Ahora bien, debido a que en los documentos D1 y D2 no se enseña la estructura química específica de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión, es absolutamente claro que dichos compuestos son novedosos frente a las enseñanzas de tal anterioridad.

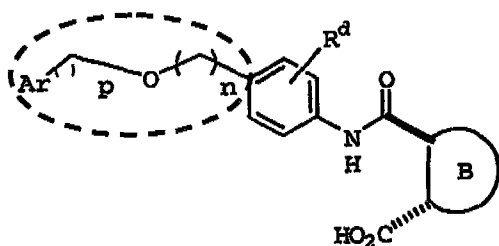
7. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, aparte de lo planteado previamente en el presente escrito considero de gran importancia señalar ante ese Despacho que los compuestos químicos revelados en la solicitud de patente en cuestión también presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, debido a que:

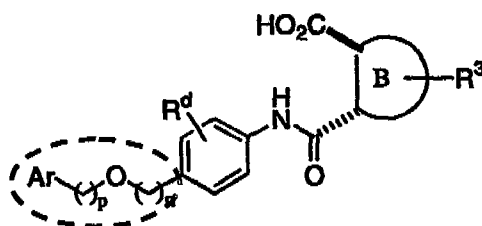
- i. En tales anterioridades no se enseñan los compuestos revelados en la presente invención, así como tampoco se sugiere llevar a cabo las modificaciones estructurales necesarias para obtener los novedosos compuestos revelados en la

¹ SECRETARÍA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina; Lima, Perú: 2004; página 65.

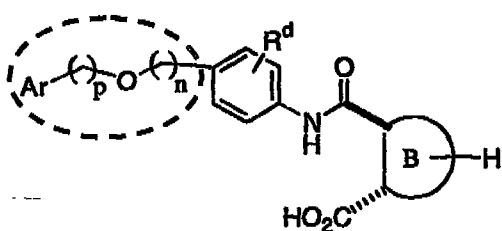
- b) Por su parte, en los documentos D1 y D2 se divulgan compuestos como los siguientes:



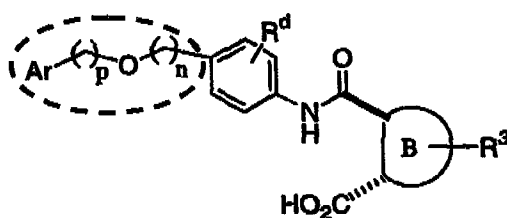
Esquema 16 - compuesto 67
D1 y D2



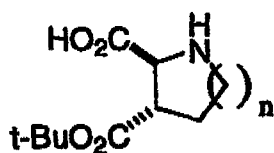
Esquema 18 - compuesto 75
D1 y D2



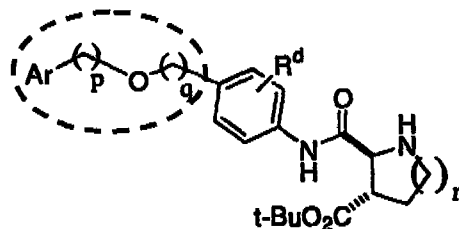
Esquema 19 - compuesto 77
D1 y D2



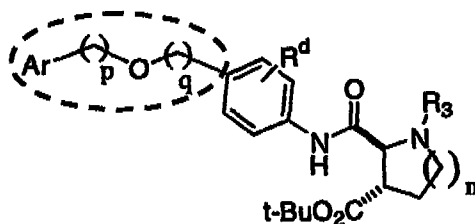
Esquema 19 - compuesto 78
D1 y D2



Esquema 22 - compuesto 83
D1 y D2



Esquema 22 - compuesto 87
D1 y D2



Esquema 22 - compuesto 88
D1 y D2

Atendiendo a lo anterior, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 26 actualmente presentada, con lo cual se supera la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD**

De otro lado, el señor Examinador objetó la reivindicación 31 aduciendo que ésta reclama un método terapéutico, lo cual está prohibido de acuerdo con el literal d) del Artículo 20 de la Decisión 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 31 actualmente presentada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor examinador a éste respecto.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO**

Por otra parte, el señor Examinador afirma que las reivindicaciones 32 a 35 de la presente solicitud no son patentables debido a que los usos no se consideran para protección por patente de acuerdo con los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486.

Atendiendo a lo anterior el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 32 a 35 actualmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

6. **EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD**

Finalmente, el señor Examinador objetó la novedad de la presente invención con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

D1 → US 6429213

D2 → WO 9965867

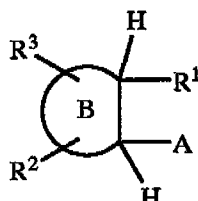
En este sentido, el señor Examinador argumenta que las anterioridades D1 y D2 enseñan derivados de pirrolidin-3,4-dicarboxamida, razón por la cual el elemento característico de los compuestos reivindicados en la presente invención ya había sido divulgado en tales anterioridades, especialmente en los compuestos 67 (esquema 16), 75 (esquema 18), 77, 78 (esquema 19), 83, 87, 88 (esquema 22) y en los ejemplos 60 y 62 de los documentos D1 y D2.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter novedoso de la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión frente a los documentos D1 y D2, a

continuación me permito presentar un análisis técnico comparativo entre las enseñanzas de dichas anterioridades y la materia divulgada en la presente invención.

6.1 Enseñanzas de los documentos US 6429213 (D1) y WO 9965867 (D2)

En términos generales, los documentos D1 y D2 divulgan compuestos cíclicos derivados de ácido hidroxámico que presentan la siguiente estructura química general:



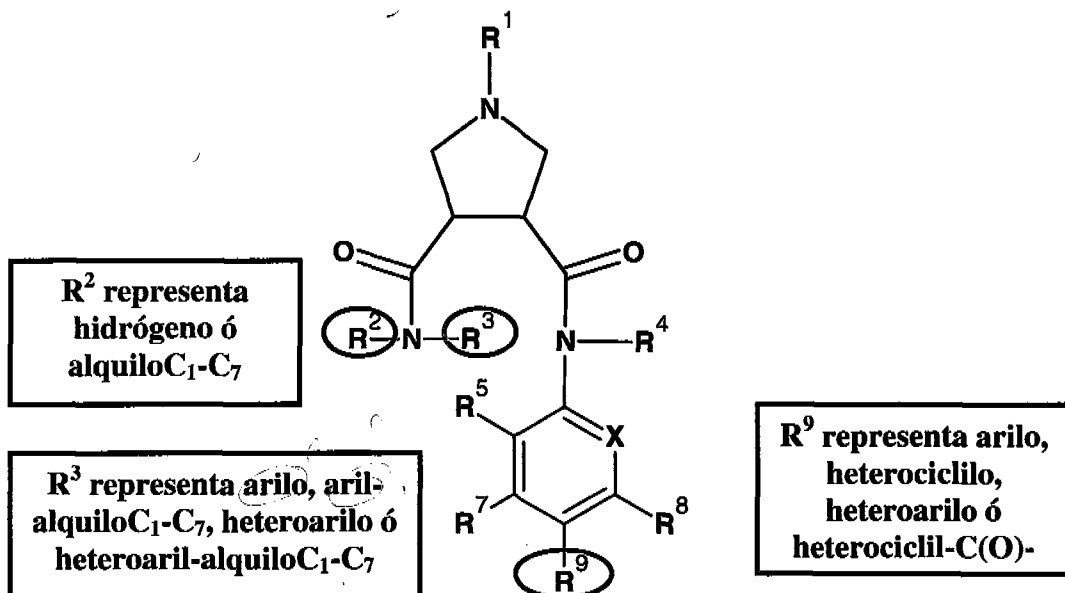
donde el anillo B representa un sistema cíclico de 5 a 7 miembros que contiene entre 0 y 2 heteroátomos seleccionados entre O, N, NR^a y $S(O)_p$ y eventualmente un grupo carbonilo.

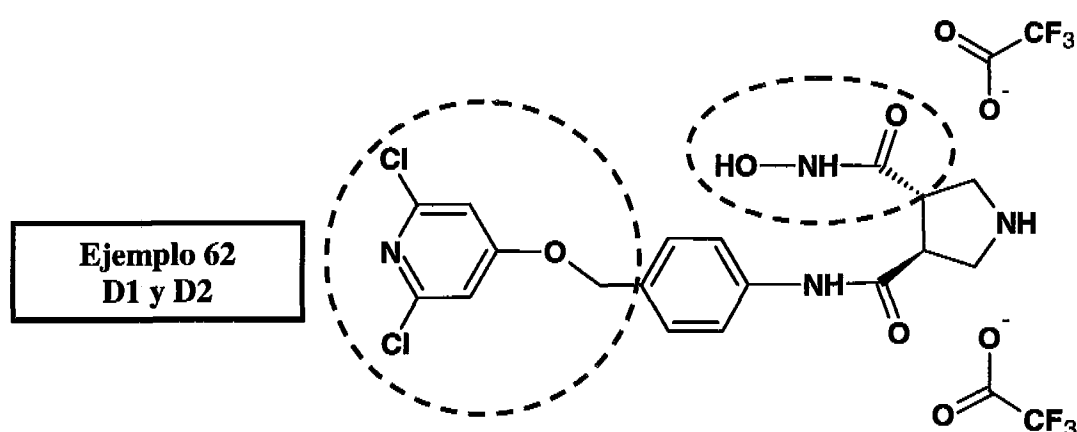
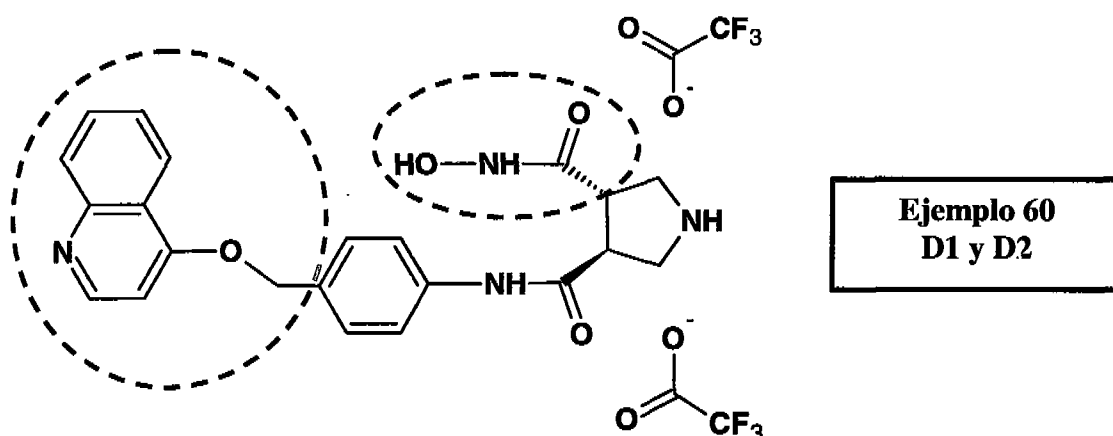
De acuerdo con los autores de D1 y D2, los compuestos previamente mencionados actúan como inhibidores de las enzimas metaloproteinasas, razón por la cual son útiles en el control de la degradación de tejido conectivo.

No es fácil tenerlos como compuestos.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior y de la atenta lectura de los documentos D1 y D2 señalados por ese Despacho es claro que las enseñanzas de tales anterioridades no afectan de manera alguna la novedad de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión, toda vez que:

- a) De acuerdo con lo establecido en la reivindicación 1 de la presente invención, los compuestos revelados por el solicitante presentan la siguiente estructura química general:





- c) De conformidad con lo anterior es claro que todos los compuestos divulgados en los documentos D1 y D2 que presentan grupos carboxamida en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrolidina también se caracterizan por presentar un radical escogido entre arilalcoxi y ariloxi como sustituyente del anillo fenílico que está enlazado al átomo de nitrógeno del grupo carboxamida que está presente en la posición 4 de la pirrolidina (dicho radical arilalcoxi o ariloxi es resaltado mediante un círculo rojo en los compuestos previamente señalados).

Contrario a esto, los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión se caracterizan porque el grupo sustituyente presente en la posición 4 del anillo fenílico, **-el cual es mencionado en la estructura química general como variable R⁹-, únicamente puede ser un grupo arilo, heterociclilo, heteroarilo ó heterociclil-C(O)-**, más de ninguna manera puede ser un grupo arilalcoxi o ariloxi.

- d) Así mismo, con respecto a los compuestos revelados de manera específica en los ejemplos 60 y 62 de los documentos D1 y D2, es claro que tales compuestos presentan un radical hidroxilo como sustituyente del grupo carboxamida que está presente en la posición 3 del anillo de pirrolidina (lo

solicitud en cuestión a partir de la estructura química de los compuestos enseñados en los documentos D1 y D2; y,

- ii. De acuerdo con las enseñanzas de los autores de D1 y D2, los compuestos divulgados en tales anterioridades presentan actividad biológica como inhibidores de las enzimas metaloproteinasas, y por lo tanto, dicho compuestos son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, la artritis reumatoidea, la osteoartritis y cualquier otra enfermedad asociada con la degradación de tejido conectivo.

Sin embargo, de manera completamente contraria a lo anterior, los novedosos compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan actividad biológica como inhibidores del factor de coagulación Xa y por lo tanto son capaces de, por ejemplo, afectar el proceso de coagulación de la sangre inhibiendo la formación de coágulos sanguíneos.

Dicha actividad biológica de los compuestos de la presente invención ha sido medida por el solicitante a través de un ensayo sobre sustrato peptídico cromogénico descrito en las páginas 39 a 42 de la descripción.

En consecuencia, me permito manifestar que la materia revelada en la presente solicitud cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

8. 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.

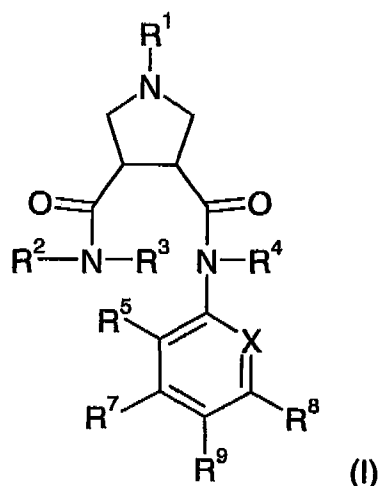
Así mismo, es claro que los compuestos químicos revelados en la presente invención son novedosos e inventivos frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 mencionados por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 3663, toda vez que la estructura de tales compuestos, así como su actividad biológica como inhibidores del factor de coagulación Xa 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.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio (compuesto por 27 reivindicaciones), el cual reemplaza al actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas previamente en el presente memorial.

Reivindicaciones:

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

5 X es N o C-R⁶;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo alquilo C₁₋₇, CN-alquilo alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxialquino C₂₋₇, R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹, R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)C(O)-alquilo C₁₋₇, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-SO₂-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)-SO₂, N(R¹¹, R¹²)-SO₂-alquilo C₁₋₇, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil(cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇ o heterociclil-alquilo C₁₋₇;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³ es arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₇;

20 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o hidroxialquilo C₁₋₇;

- R^5 , R^6 , R^7 y R^8 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} o CN;
- R^9 es arilo, heterociclilo, heteroarilo o heterociclil-
5 C(O)-;
- R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-10} , (cicloalquil C_{3-10})-alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} , (alquilo C_{1-7})-SO₂-alquilo C_{1-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-7} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-7} o
10 heterociclilo;
- R^{11} y R^{12} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-10} , (cicloalquil C_{3-10})-alquilo C_{1-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-7} , heteroarilo
15 y heteroaril-alquilo C_{1-7} ; o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por el piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo o azetidinilo, dicho anillo heterocíclico
20 puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-7} , halógeno o hidroxialquilo;
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- en la que
- el término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, que
25 puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , dioxoalquilenos C_{1-7} , halógeno, hidroxialquilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo

- C₁₋₇), N(alquilo C₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, alcoxi C₁₋₇, tio-alcoxi C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-sufonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonil-NH, fluor-alquilo C₁₋₇,
 5 fluor-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxi-alcoxi C₁₋₇, carbamoil-alcoxi C₁₋₇, hidroxialcoxi C₁₋₇, NH₂-alcoxi C₁₋₇, N(H, alquil C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, N(alquil C₁₋₇)₂-alcoxi C₁₋₇, benciloxi-alcoxi C₁₋₇, amino-sulfonilo sustituido por mono- o di-(alquilo C₁₋₇) y alquilo C₁₋₇ que puede estar
 10 opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxialcoxi, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇) o N(alquilo C₁₋₇)₂;
 el término "heterociclico" denota heterociclos monocíclicos no aromáticos, que tienen de 4 a 6 eslabones en el anillo, que comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, azufre, -SO- y -SO₂-, y un grupo heterocíclico
 15 puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión del término "arilo", y uno o dos átomos de carbono que son eslabones del anillo heterocíclico pueden sustituirse por un grupo carbonilo;
 20 el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 eslabones, o a un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2, 3 ó 4 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión
 25 del término "arilo", y uno o dos átomos de carbono que son eslabones del anillo heteroarilo pueden sustituirse por un grupo carbonilo;

el término "amino monosustituido por alquilo C₁₋₇" y "amino disustituido por alquilo C₁₋₇" significa -NHR y -NRR', respectivamente, en los que R y R' con independencia entre sí son alquilo C₁₋₇.

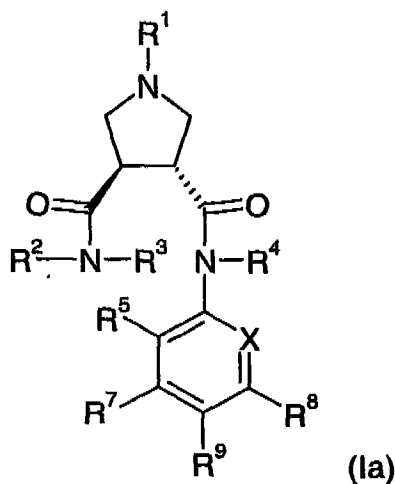
- 5 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, CN-alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por hidroxialquilo C₁₋₇, alquilo C₂₋₇, R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹, R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)C(O)-alquilo C₁₋₇, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-SO₂-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)-SO₂, N(R¹¹, R¹²)-SO₂-alquilo C₁₋₇, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₇;
- 10 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-SO₂-alquilo C₁₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₇; y
- 15 el término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el
- 20 grupo formado por alqueno C₂₋₇, alqueno C₂₋₇, dioxoalquileno C₁₋₇, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₇, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇), N(alquilo C₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxialquilo C₁₋₇, tioalquilo C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-sulfonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonil-NH, fluor-alquilo C₁₋₇, fluor-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxialcoxi C₁₋₇, carbamoil-alcoxi C₁₋₇, hidroxialcoxi C₁₋₇, NH₂-alcoxi C₁₋₇, N(H, alquil C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, N(alquil C₁₋₇)₂-
- 25

alcoxi C₁₋₇, benciloxi-alcoxi C₁₋₇ y alquilo C₁₋₇ que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇) o N(alquilo C₁₋₇)₂;

el término "heterociclilo" denota heterociclos monocíclicos no aromáticos, que tienen de 4 a 6 eslabones en el anillo, que comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo heterocíclico puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión del término "arilo";

el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 eslabones, o a un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión del término "arilo".

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por la fórmula (Ia)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1 ó 2,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , CN-alquilo C_{1-7} ,
5 HC(O)-, alquilo C_{1-7} -C(O)-, alcoxi C_{1-7} -C(O)-, alcoxi C_{1-7} -C(O)-alquilo C_{1-7} , NH_2 -C(O)-alquilo C_{1-7} , (alquilo C_{1-7})-NH-C(O)-alquilo C_{1-7} , NH_2 -SO₂, alquilo C_{1-7} -SO₂, fluor-alquilo C_{1-7} -SO₂, N(alquilo C_{1-7})₂-SO₂ o pirrolidino-C(O)-.

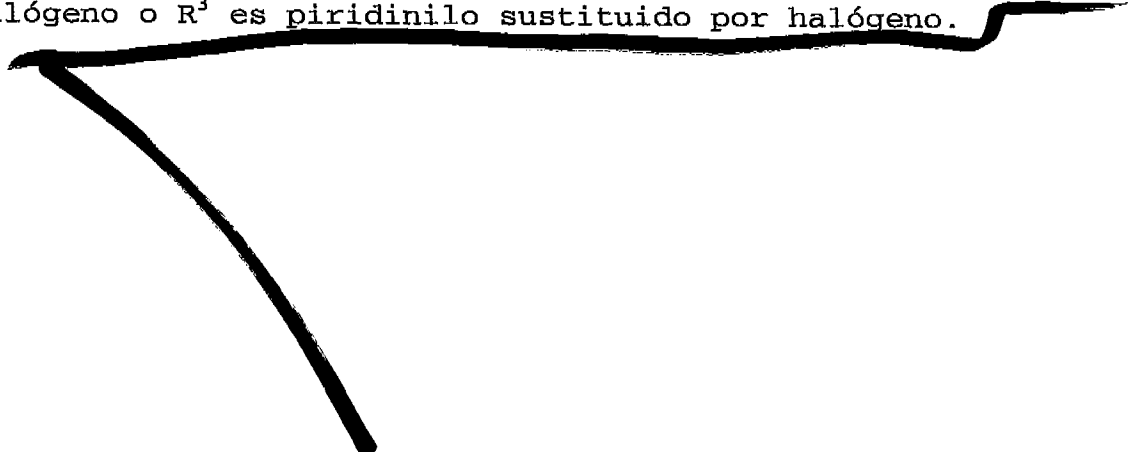
5. Compuestos según una cualquiera de las reivindi-
10 caciones 1 - 4, en los que R^1 es alquilo C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} -SO₂, fluor-alquilo C_{1-7} -SO₂, N(alquilo C_{1-7})₂-SO₂, alcoxi C_{1-7} -C(O)- o HC(O)-.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R^1 es 2,2-difluor-etilo, etanosulfonilo, metanosulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo,
15 2,2,2-trifluor-etilsulfonilo, isopropilo, $N(CH_3)_2$ -SO₂, etoxycarbonilo o formilo.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R^2 es hidrógeno.

20 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, NH_2 , alcoxi C_{1-7} y fluor-alcoxi C_{1-7} o R^3 es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o R^3 es piridinilo
25 nilo opcionalmente sustituido por halógeno o R^3 es indolilo.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R^3 es fenilo sustituido por halógeno o R^3 es piridinilo sustituido por halógeno.



10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R^3 es 4-cloro-fenilo o 5-cloropiridin-2-ilo.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en los que R^4 es hidrógeno.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que X es $C-R^6$ y R^6 tiene los significados definidos en la reivindicación 1.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en los que X es $C-R^6$ y R^5 , R^6 , R^7 y R^8 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en los que X es $C-R^6$, R^6 es halógeno, R^5 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en los que X es $C-R^6$, R^6 es flúor, R^5 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en los que R^9 es arilo, heterociclilo o heteroarilo.

17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en los que R^9 es heteroarilo.

18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, en los que R^9 se elige entre el grupo formado por furilo, piridilo, piridazinilo, oxo-piridazinilo, pirimidinilo, 2-oxo-piridinilo, 2-oxo-pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazo-



lilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo e indazolilo.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, en los que R⁹ es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo.

20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, elegidos entre el grupo formado por

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-sulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-sulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

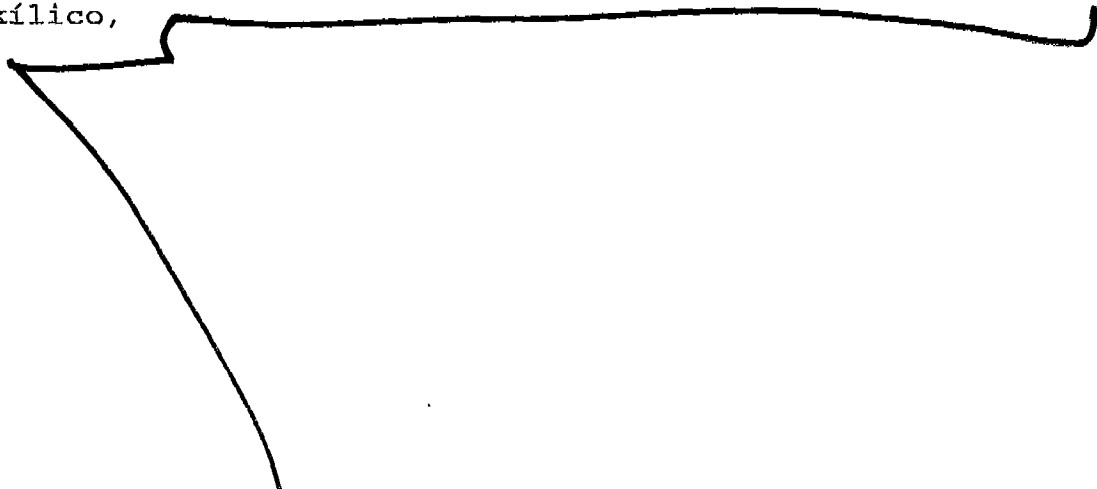
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metilcarbamoilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de
- 15 metilo,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[4-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-acetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
- 

- il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-1-cianometil-pi-
rrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-1-carbamoilmetil-
5 pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-tri-
fluor-propil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 2 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
10 il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-formil-pirrolidina-3,4-
dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-3-fluor-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
ridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-[(4-cloro-2-fluor-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
ridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- trans-(3RS,4RS)-(3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-
oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-acetato
20 de etilo,
- 3-[(3-fluor-4-metoxi-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-
piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfo-
nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 4-[(1H-
25 indol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pi-
rrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(2-amino-4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-
piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfo-

- nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 4-[(4-metoxi-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3S,4S)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-metil-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 4-[(1H-indazol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-hidroxi-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[3-fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-amida] del ácido (3R,4R)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 

- 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 4-[(4-metoxi-fenil)-metil-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-(4-cloro-bencilamida) 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 4-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etano-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de etilo,
- 20 (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de propilo,
- 25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2,6-difluor-4-(2-oxo-2H-piri-
- 

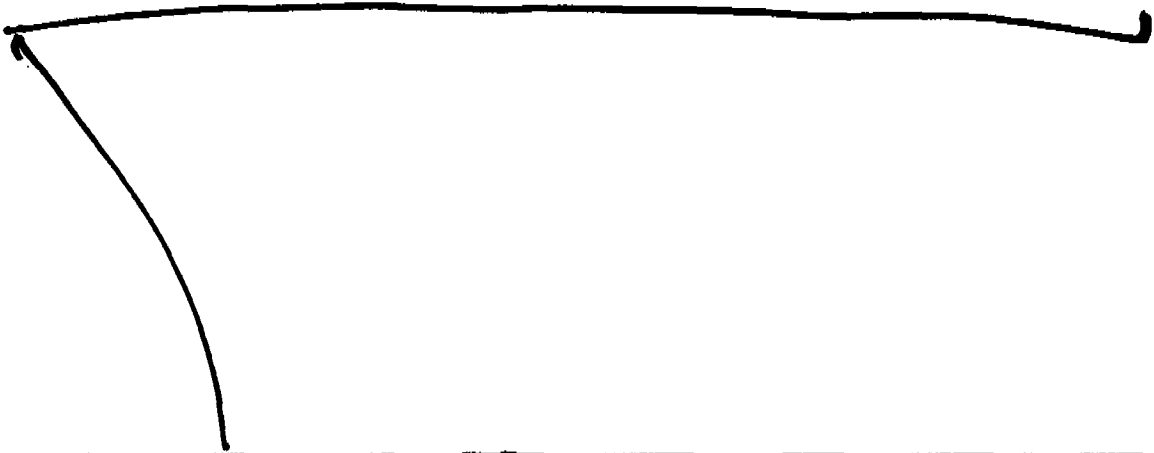
- din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(6-oxo-6H-piridazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}, del ácido (3R,4R)-1-propanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico y
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2-fluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20, elegidos entre el grupo formado por:

- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25
- 

- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-formil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etanosulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de etilo y
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-propanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, dicho compuesto es la 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}

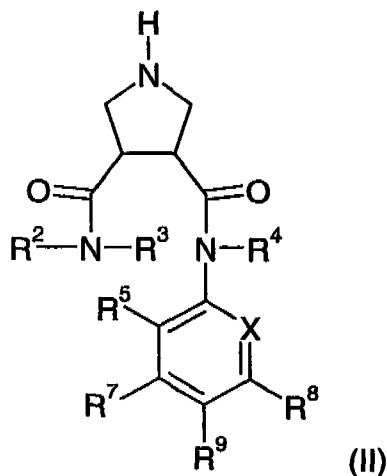


del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluoretil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico.

23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, dicho compuesto es la 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico.

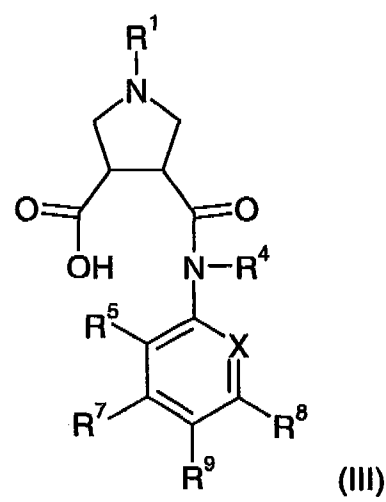
24. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, dicho compuesto consiste en:

10 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



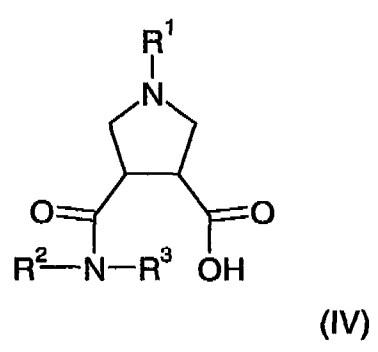
con un compuesto LG-R¹ o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)

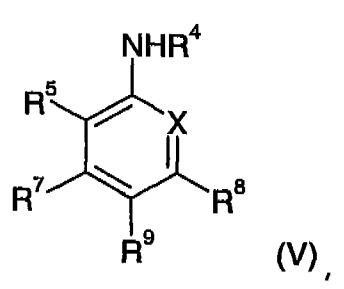


con un compuesto NHR^2R^3 o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)

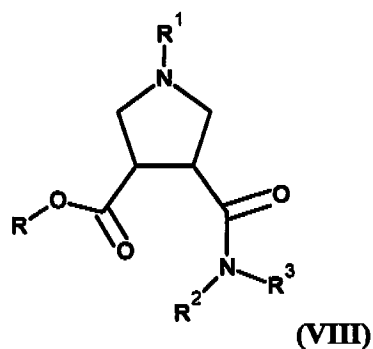
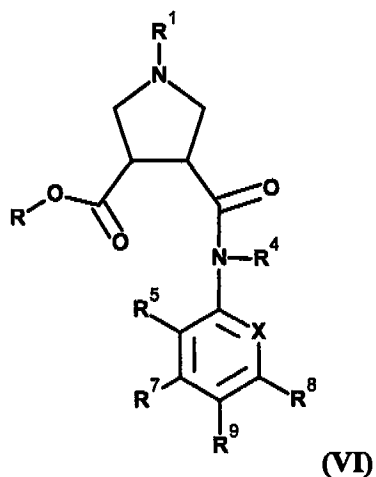


5 con un compuesto de la fórmula (V)

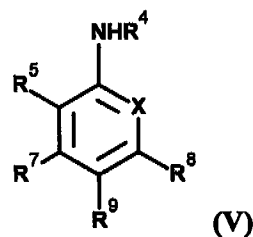
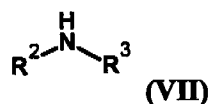


en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y LG es un grupo saliente.

25. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, dicho proceso consiste en:
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) o (VIII)

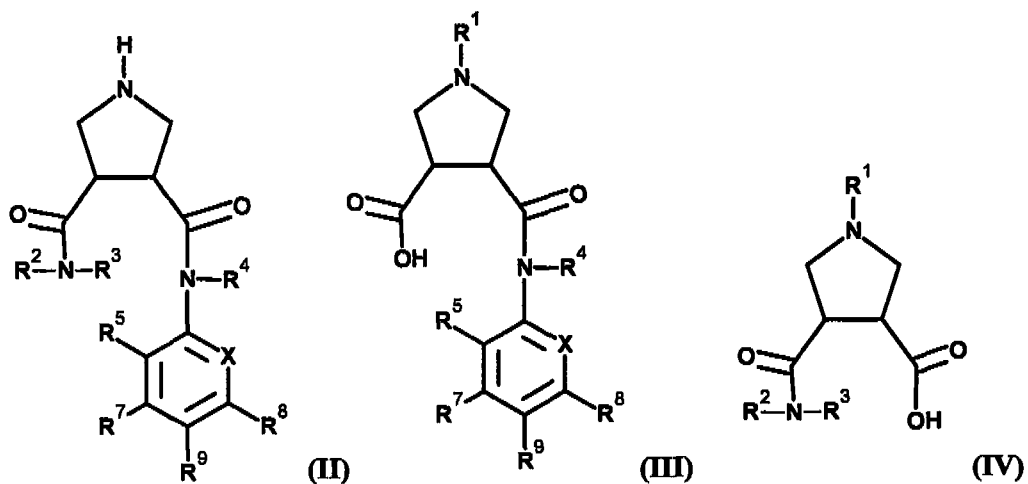


con un compuesto de la fórmula (VII) o (V), respectivamente:



en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, LG es un grupo saliente y R es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀ o (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇.

26. Compuestos de la fórmula (II), (III) o (IV)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23.

27. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

230
226

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación N° 06-89751

Clasificación Internacional (IPC): C07D401/12, A61K31/541, A61P7/02
Concepto Técnico N°

ASUNTO	Radicación	06-89751
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	

Patente de Invención ☒

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/002862
Fecha de Presentación Internal. 17-mar-2005

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

1. Documentos estudiados

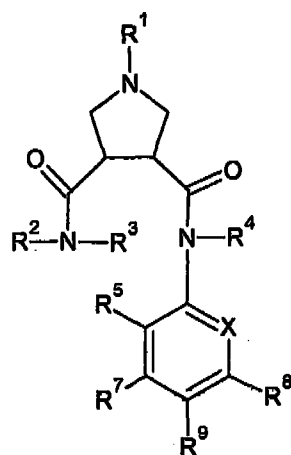
- 1.1. Descripción: Folios: 72 a 160 Como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 21 a 40 Como se radicó inicialmente.
Folios 160 a 178 Modificaciones al momento de entrar en fase nacional.
Folios 212 a 229 Modificado después del examen de patentabilidad.
- 1.3. Prioridad: Folio 1: EP04101265.9, 26/mar/2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA-3,4-DICARBOXAMIDA.**

El objeto de la invención son compuestos derivados de pirrolidin-3,4-dicarboxamida, de fórmula(I),(Ia), (II), (III) y derivados de ácido 4-carbamoilpirrolidin-3-carboxílico de fórmula (IV) apropiados como inhibidores del factor Xa de la coagulación, por lo tanto pueden ser usados en medicamentos.

231
227



- Reivindicaciones 1–23 Un compuestos de la fórmula (I) y (Ia);
- Reivindicaciones 3–19: Un compuesto de la fórmula (Ia);
- Reivindicaciones 24, 25: Proceso para la obtención de los compuestos.
- Reivindicación 26, Compuestos de fórmulas (II), (III), (IV).
- Reivindicación 27.

3. Determinación del Estado de la Técnica

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

La fecha de presentación de la solicitud prioritaria 06-oct-2005

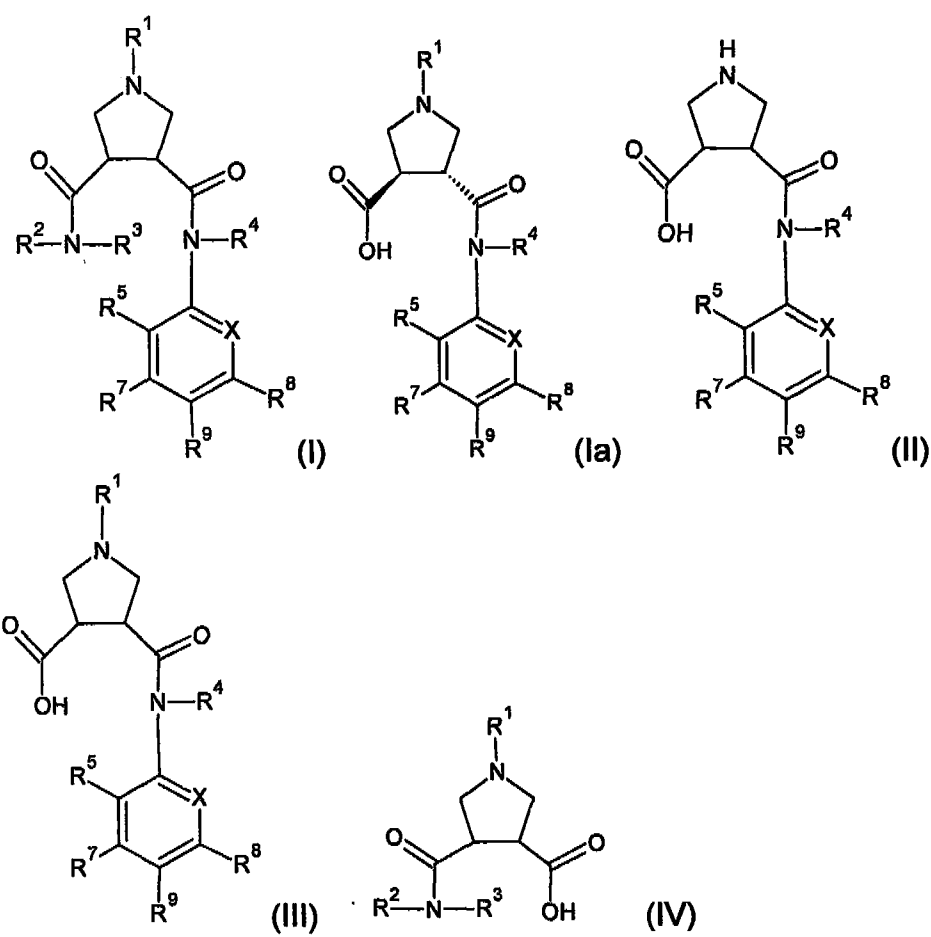
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica en bases de datos a que la oficina tiene acceso libre, buscando documentos relacionados con la materia que se reclama en la solicitud como nueva e inventiva, y se encontraron los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US 6429213	Cyclic hydroxamic acids as metalloproteinase inhibitors	06-ago-2002
D2	WO9965867	Cyclic hydroxamic acids as metalloproteinase inhibitors	23-dic-1999

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

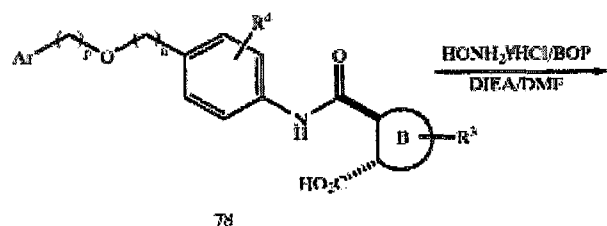
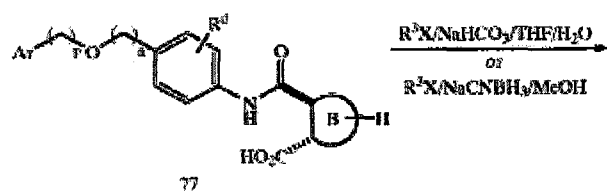
12.1 Novedad (artículo 16 D486 de la C.A.N.)

-La solicitud en estudio reclama derivados pirrolidin-3,4-dicarbocamida de fórmula(I),(Ia), (II), (III) y derivados de ácido 4-carbamoilpirrolidin-3-carboxílico de fórmula(IV):

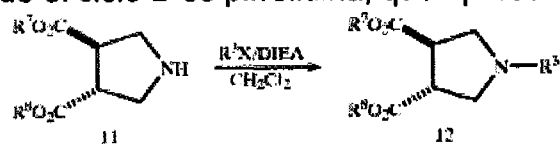


-Las anterioridades D1 y D2 [US6429213 y WO99/65867] enseñan derivados de pirrolidin-3,4-dicarbocamida:

-continued



Donde el ciclo B es pirrolidina, que aparece ejemplificada en 11 y 12.



El elemento característico de los compuestos reivindicados en la solicitud en estudio son pirrolidin-3,4-dicarbocamida de fórmula(I),(Ia), (II), (III) y derivados de ácido 4-

carbamoilpirrolidin-3-carboxylico de fórmula (IV) no se encuentran como aparecen técnicamente dedinidas en las reivindicaciones se reclaman en D1 y D2 las cuales son del estado de la técnica se encuentran especialmente en esquema 16 compuesto 67, esquema 17 compuestos 75,77, 78, esquema 22 compuestos 83,87,88, ejemplos 60 y 62; por lo cual los compuestos y las composiciones de las reivindicaciones (folios 21-40), se encuentra diferencia en el sustituyente R⁹ por lo tanto se consideran nuevas y cumplen con el requisito exigido en el artículo 16 D486 de la C.A.N.

Evaluación del Nivel Inventivo: (art. 18 de la D 486 de la C.A.N.)

Los compuestos de la solicitud de fórmula I de la solicitud en estudio que se diferencian en el sustituyente de la posición 6 del anillo fenil/2-pirini-5-sustituido, en la anterioridad es no existe la unión directa del aril o heterociclilo o heteroarilo o heterocicli-C(O)-, por lo tanto los compuestos reclamados en la solicitud en estudio son diferentes y con un efecto farmacológico diferente, entonces para una persona del nivel medio no le es posible derivar la invención del estado de la técnica, tomando compuestos análogos y conocidos que pudiesen tener el mismo efecto terapéutico, por lo tanto la oficina considera que la invención tiene nivel inventivo, cumpliendo con el requisito del art. 16.

Evaluación de la Aplicación Industrial: (art. 19 de la D. 486 de la C.A.N.)

Los compuestos de la presente solicitud son susceptibles de síntesis derivados pirrolidin-3,4-dicarbocamida de fórmula(I),(Ia), (II), (III) y derivados de ácido 4-carbamoilpirrolidin-3-carboxylico de fórmula(IV) en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, para producir medicamentos, por lo tanto se considera que tiene aplicación industrial.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 27 de los folios 212 a 229.

Bogotá, D. C., 05 de marzo de 2010