

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

166

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-127112- -00003-0000

Fecha 2010-03-18 16:51:02 Dep. 2020 DIR NULVASOR
DA 11 PATENTILYII Lve. 379 FASLNACIONALII
Ad 444 RESPULSTARLOUL Folios 22

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE 11BETA-HSD1".-Clase C07D 239/69.-Expediente número 06-127.112.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Marzo de 2010.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1107** bajo los acápites de "De la solicitud de Patente" (claridad del capítulo descriptivo), "Excepciones a la Patentabilidad", "Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto", "Unidad de Invención" y en contra de los requisitos de Novedad y Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **Claridad de las Reivindicaciones:**

De conformidad con las observaciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con el requisito de claridad exigido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486, toda vez que:

(i) *"Las reivindicaciones 1 y sus dependientes, no es claras respecto a las estructuras inequívocas que se quiere significar con las denominaciones genéricas tales como por ejemplo "alquilo", "arilo", "arilalquilo", "cicloalquilalquilo", "aminocarbonilalquilo",...etc y denominaciones genéricas similares, no aparece el sustento de todas las posibles estructuras que se encierran en esas denominaciones y menos para el incalculable número de posibilidades de sus permutaciones".*

(ii) *"Las reivindicaciones 18 y 19, en primer lugar son exactamente la misma materia ya reclamada en las reivindicaciones 1 a 16, en segundo lugar los usos y tratamiento terapéuticos no son características técnicas de un compuesto".*

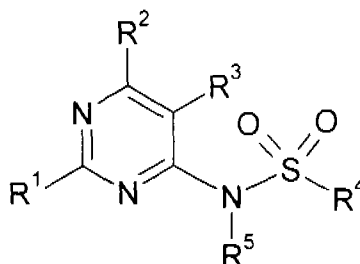
(iii) "La reivindicación 26 reclama la invención descrita, lo cual es inaceptable en las reivindicaciones, ya que la descripción no posee límites perfectamente determinados".

En relación con el punto (i) arriba señalado, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido restringir considerablemente el alcance de protección solicitado, mediante la introducción en la reivindicación 1 de las definiciones proporcionadas para los grupos R^1 , R^3 y R^4 de las reivindicaciones 4, 7 y 10 actualmente presentadas, respectivamente.

En el mismo sentido, al final de la reivindicación 1 ahora modificada se han introducido diversas definiciones para los términos señalados por el señor Examinador como ambiguos, cuyo sustento se encuentra en las páginas 8 y 9 de la descripción, de forma tal que se limita aún más el alcance de protección solicitado, de conformidad con las enseñanzas contenidas en la memoria descriptiva y las sugerencias expuestas en el Concepto Técnico No. **1107** sobre este particular.

En relación con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al texto de la reivindicación 1 ahora modificada, el cual deberá leerse de ahora en adelante tal como sigue:

"1. Compuestos de la fórmula I



(I)

en la que

R^1 es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, isopropilo, tert-butilo, metoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-metil-tiazolilo, morfolinilmetilo o fenilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo o arilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo o piperidilo, en los que fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetilo, arilo, oxazolilo y piridinilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilalquilo o aminocarbonilalquilo;

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde:

168

"alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono;

"cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

"alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-; y

"arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo;

y donde están excluidas:

la N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida;

la 2-cloro-N-(2-metil-4-pirimidinil)-p-toluenosulfonamida;

la N-(2-(dimetilamino)-6-metil-5-propil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida; y

la 2, 4, 5-tricloro-N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida".

En conexión con lo anterior, me permito señalar que como consecuencia de las modificaciones arriba mencionadas **se han eliminado las reivindicaciones 2, 3 y 13 actualmente presentadas**, toda vez que las definiciones allí incluidas van más allá de las restricciones ahora realizadas sobre el alcance de protección solicitado.

De conformidad con las anteriores modificaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que gracias a tales cambios se han superado plenamente las objeciones expuestas en su Concepto Técnico respecto de la claridad de la reivindicación 1, toda vez que debido a las drásticas limitaciones introducidas ya no se encuentran términos genéricos que representen ambigüedad o que causen confusión acerca del alcance de la invención, dado que los compuestos ahora reivindicados con las definiciones ahora proporcionadas poseen un sustento adecuado dentro de los diversos ejemplos proporcionados en la descripción.

De otra parte, me permito manifestar que con el fin de superar las observaciones transcritas en los puntos (ii) y (iii) arriba señalados, el solicitante ha decidido **eliminar las reivindicaciones 18, 19 y 26 objetadas**, de forma tal que se da respuesta precisa y oportuna a los cuestionamientos del señor Examinador en relación con las mismas.

Por todo lo anterior, es posible afirmar que con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio actualmente presentado se superan las objeciones en contra del requisito de claridad expuestas en el Concepto Técnico No. **1107**, de forma tal que el capítulo reivindicatorio presentado junto con esta respuesta cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. Excepción a la Patentabilidad:

Ahora bien, de conformidad con las objeciones contenidas en el Concepto Técnico No. **1107**, la presente invención no cumple con las obligaciones impuestas en el Artículo 20 de

la Decisión Andina 486, toda vez que *"Las reivindicaciones 24 y 25 reclaman un método de tratamiento para el cuerpo humano o animal"*.

Sobre este hecho particular, me permito manifestar que con el fin de superar definitivamente tal objeción el solicitante ha decidido eliminar del capítulo reivindicatorio estudiado las reivindicaciones 24 y 25 objetadas, cumpliendo así con las exigencias del Artículo 20 de la mencionada Decisión Andina.

5. **Reivindicaciones relativas a un uso o uso distinto:**

Adicionalmente, en su Concepto Técnico el señor Examinador ha establecido que la materia reclamada en la presente solicitud no cumple con las disposiciones de los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486 dado que *"Las reivindicaciones 21 y 22 reclama el uso de compuestos y de acuerdo con la legislación colombiana el uso no se considera para protección por patente"*.

En relación con la anterior objeción, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que como respuesta a la misma el solicitante ha decidido **eliminar las reivindicaciones 21 y 22 señaladas en su objeción**, superando así en forma plena la observación arriba transcrita y dando efectivo cumplimiento a las exigencias de los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En resumen, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido **introducir la materia de las reivindicaciones 4, 7 y 10 actualmente presentadas dentro de la reivindicación 1 limitando así el alcance de protección solicitado y ha eliminado las reivindicaciones 2, 3 y 13 de conformidad con dicha restricción**. Adicionalmente, en respuesta a sus diversas observaciones el solicitante ha **eliminado también las reivindicaciones 18, 19, 21, 22, 24, 25 y 26 actualmente presentadas, superando así las objeciones relacionadas con las mismas**. Como consecuencia de los cambios arriba mencionados, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio ahora modificado queda constituido por **13 reivindicaciones** únicamente, en las que se han corregido la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes en concordancia con las modificaciones realizadas.

Sobre este particular, me permito manifestar que las anteriores modificaciones **no amplían** en forma alguna el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, ya que por el contrario corresponden a una clara limitación del alcance de protección pretendido con respecto a la materia actualmente reivindicada y que tienen un sustento adecuado en la memoria descriptiva, particularmente en los ejemplos de la misma.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio tal como ha sido modificado es totalmente claro en la definición y alcance del objeto de la invención, y no incluye materia considerada

como no patentable a la luz de las disposiciones de la Decisión Andina 486, superando de ésta forma las observaciones expuestas en el Concepto Técnico No. **1107** en relación con la claridad de las reivindicaciones, las excepciones a la patentabilidad y las reivindicaciones relacionadas con un uso, cumpliendo así con las disposiciones de los Artículos 14, 20, 21 y 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **Unidad de Invención:**

Así mismo, el señor Examinador ha manifestado en su Concepto Técnico que *"La solicitud en estudio no cumple con el requisito de unidad inventiva toda vez que la parte fija N-(pirimidin-4-il) sulfonamida no es nueva y cada una de las estructuras de R⁴ unidas a ella conforma un grupo inventivo diferente, siempre y cuando dicha estructura de R⁴ esté técnica y realmente sustentada por la descripción"*.

En relación con la anterior afirmación, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido restringir considerablemente el alcance de la solicitud, de forma tal que **los compuestos ahora reivindicados son claramente novedosos e inventivos frente a las enseñanzas del estado de la técnica, tal como se demostrará más adelante, superando así la objeción de falta de unidad de invención a posteriori presentada**, toda vez que en los compuestos ahora reclamados se ha restringido considerablemente la definición de los grupos R¹, R³ y R⁴, con el fin de proporcionar un núcleo estructural común a todos los compuestos reivindicados, novedoso y con pleno sustento en la memoria descriptiva de la solicitud.

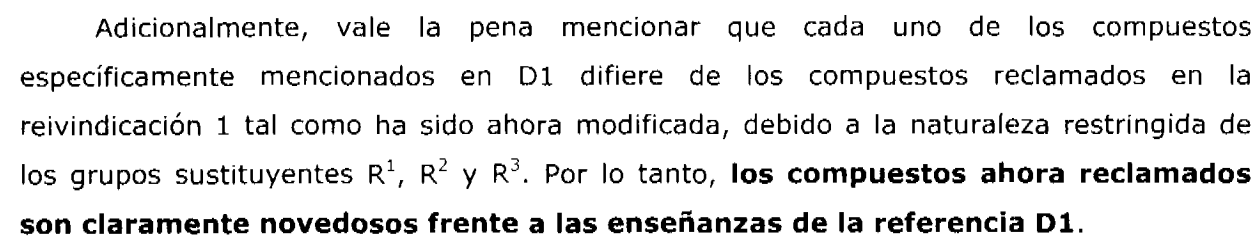
Por lo tanto, gracias a las modificaciones realizadas la materia ahora reivindicada cumple a cabalidad con el requisito de unidad inventiva tal como es exigido en el Artículo 25 de la Decisión Andina 486, toda vez que ya no hay lugar a diversos grupos inventivos por consideraciones estructurales, de manera que todos los compuestos reclamados hacen parte de un único concepto inventivo en el que el núcleo estructural común es el responsable de su actividad como inhibidores de 11b-HSD1.

7. **Novedad:**

El señor Examinador ha señalado en el Concepto Técnico No. **1107** que la materia objeto de la presente solicitud carece de Novedad frente a las enseñanzas de los documentos US3317536 (**D1**), EP 0379806 (**D2**), US5589478 (**D3**) y EP0601386 (**D4**), los cuales revelan compuestos químicos estructuralmente relacionados con los derivados de pirimidina de la presente invención, argumentando para ello lo siguiente:

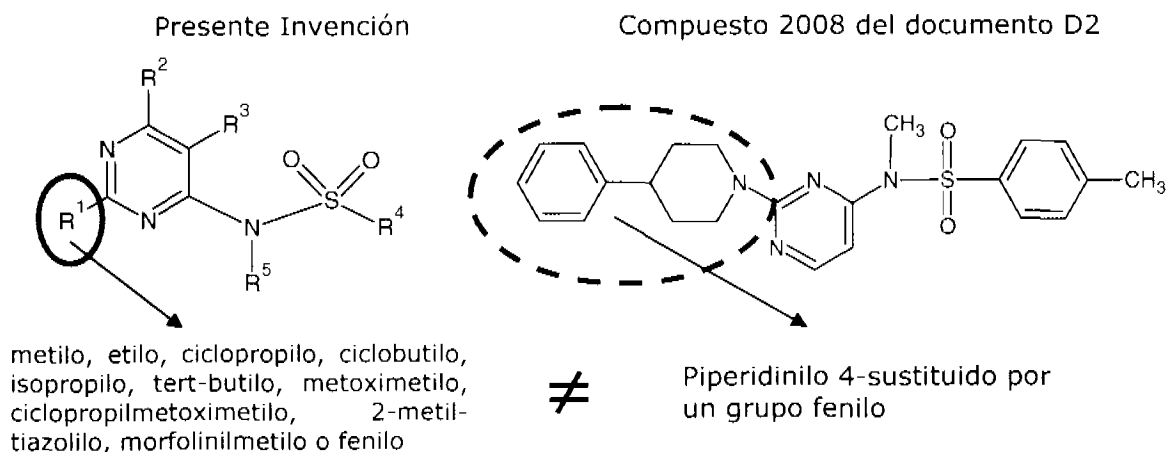
- (i) En relación con la referencia D1 el señor Examinador ha señalado que la misma *"enseña compuestos derivados de pirimidin-4-bencensulfonamido... Tal como aparece descrito en todo D1, especialmente columnas 1-4 y reivindicaciones, los compuestos*

Sobre este particular, me permito señalar que el documento D1 (US 3,317,536) revela una fórmula general Markush la cual no puede ser considerada como relevante para la evaluación de la novedad de la reivindicación 1 ahora modificada. En este sentido, resulta importante resaltar que ninguna de las posibilidades derivadas de dicha fórmula Markush puede superponerse con los compuestos bajo el alcance de la reivindicación 1 modificada, **toda vez que en esta reivindicación ahora restringida R³ corresponde únicamente a un átomo de hidrógeno, mientras que el sustituyente equivalente R₂ de acuerdo con las enseñanzas de D1 no es hidrógeno**, tal como se puede apreciar en la siguiente comparación.



En relación con la anterior observación, de acuerdo con la cual el señor Examinador ha considerado de manera particular que el documento D2 afecta la novedad de la presente solicitud por la existencia del compuesto 2008 específicamente, me permito dirigir su atención al hecho de que dicho compuesto difiere claramente de los compuestos de la reivindicación 1 modificada en las definiciones del grupo R¹, el cual equivale al grupo X de los compuestos de fórmula general (I) de la referencia en mención.

En efecto, tal como se puede establecer a partir de la siguiente comparación gráfica, los compuestos de la presente invención no presentan un grupo piperidinilo sustituido por un grupo fenilo, tal como el que presenta el compuesto 2008:



En conexión con lo anterior, resulta importante señalar que ningún otro compuesto de D2 se encuentra incluido dentro del alcance ahora definido para la reivindicación 1 modificada, dada la combinación de definiciones restringidas para R¹, R³ y R⁴. En consecuencia, **es correcto afirmar que esta documento D2 tampoco afecta la novedad de la solicitud bajo estudio.**

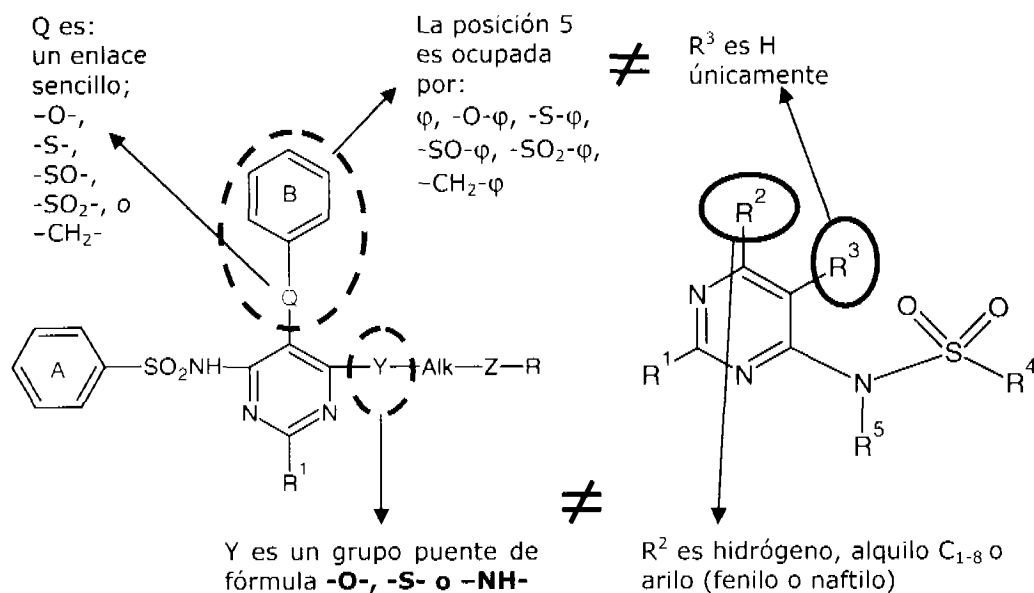
(iii) Ahora bien, en relación con el documento D3, el señor Examinador ha expuesto que elmismo es relevante dado que "describe derivados de pirimidin-4-bencensulfonamida... Comparativamente los R⁴ de la solicitud en D3 es específicamente una porción fenilo sustituido con lo cual se observa que la solicitud es una extrapolación del fenil a otros aril, tal como naftil, quinolil, tiofenilo, etc... Al igual que el sustituyente de la posición 5 del anillo pirimidínico en D3 es un aril fijo (una porción fenilo)".

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito señalar en primer lugar que la referencia D3 revela compuestos que difieren claramente de los compuestos ahora reclamados en la presente solicitud, particularmente en la naturaleza del grupo sustituyente R² de la invención, toda vez que el grupo equivalente en D3 es Y, **el cual siempre corresponde a un átomo de oxígeno, de azufre o a un grupo -NH- que actúa, cada uno, como puente entre el anillo de pirimidina y la porción restante - Alk-Z-R,** mientras que en la presente invención esa posición sobre el anillo es ocupada bien sea por **un átomo de hidrógeno o por un átomo de carbono.**

Adicionalmente, en la reivindicación 1 ahora modificada se ha establecido que el grupo R³ corresponde únicamente a un átomo de hidrógeno, mientras que la posición 5 del anillo de pirimidina en D3, tal como fue resaltado por el propio señor Examinador, está ocupada por "un aril fijo", entre otras posibilidades, tal como se ilustra a continuación:

Documento D3

Presente Invención



De acuerdo con el análisis realizado y la comparación proporcionada, el señor Examinador podrá apreciar sin dificultad que los compuestos de la reivindicación 1 modificada también son novedosos respecto de las enseñanzas de la referencia D3, toda vez que en dicho documento es obligatoria la presencia de un grupo puente seleccionado de -O-, -S- o -NH- directamente unido a la posición 6 del anillo, mientras que en los compuestos de la invención dicha posición es ocupada por un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono, que adicionalmente no cumplen con ninguna función de puente entre el anillo de pirimidina y grupos adicionales.

De igual forma, en la posición 5 del anillo de pirimidina de D3 siempre está presente un grupo -Q-fenilo que da origen a diversas posibilidades de sustitución, mientras que en los compuestos de la invención dicha posición es ocupada únicamente por un átomo de hidrógeno. Por consiguiente, **no hay lugar a dudas al momento de afirmar la novedad de los compuestos de la solicitud bajo estudio frente a las enseñanzas de D3.**

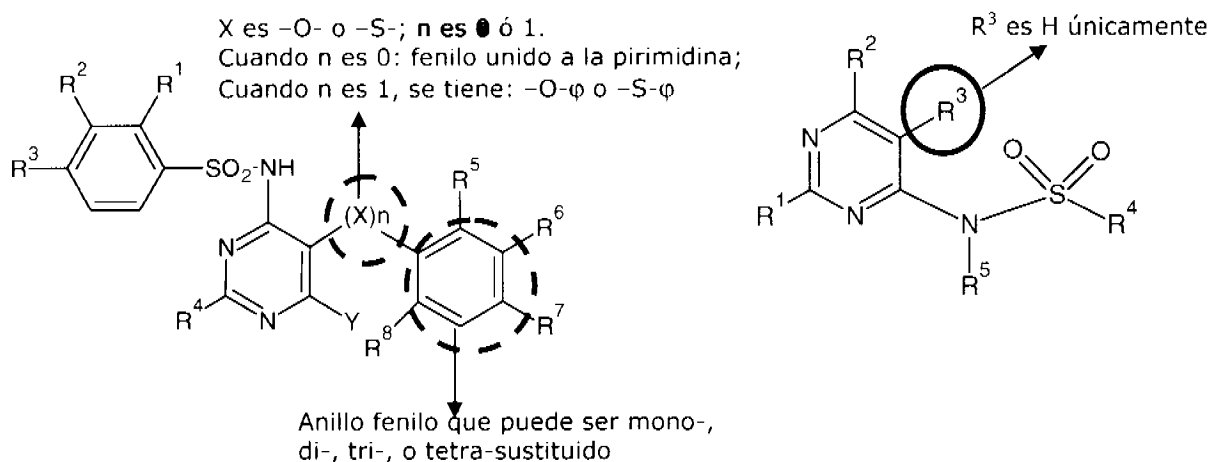
(iv) Finalmente, en relación con el documento D4, el señor Examinador señala en su Concepto Técnico de forma sucinta que esta referencia es relevante porque "enseña derivados pirimidin-4-bencensulfonamida..., especialmente pags. 2 y reivindicación 1".

En forma similar a lo sucedido con las anteriores referencias, el documento D4 tampoco puede ser considerado como un antecedente capaz de desvirtuar la novedad de la presente solicitud, toda vez que allí se revela una fórmula general Markush que no resulta relevante para la evaluación de dicho requisito, particularmente por la presencia de un

grupo puente $-(X)_n-$ en la posición 5 para todos los compuestos de D4, en donde X es -O- o -S- y n es 0 ó 1, en donde dicho puente $-(X)_n-$ al anillo de pirimidina con un anillo de fenilo que puede ser adicionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido, lo cual no tiene ninguna equivalencia en los compuestos de la presente invención, toda vez que en la reivindicación 1 ahora modificada se ha definido que la posición 5 del anillo de pirimidina está ocupada únicamente por un átomo de hidrógeno, tal como me permito señalar a continuación.

Documento D4

Presente Invención



Adicionalmente, me permito resaltar que al comparar cada compuesto específico señalado en D4 es evidente que los mismos difieren de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la presente solicitud, principalmente en cuanto a la naturaleza de los sustituyentes R^1 y R^3 , tal como han sido ahora definidos en la reivindicación 1 modificada. A partir de lo anterior, **es claro entonces que la materia ahora reivindicada en la presente solicitud es novedosa frente a las enseñanzas de D4.**

De conformidad con el análisis estructural arriba presentado, se ha demostrado en forma clara e incontrovertible que existen diversas y marcadas diferencias estructurales entre los compuestos objeto de la presente solicitud y aquellos enseñados en los documentos D1, D2, D3 y D4, de forma tal que se puede afirmar sin dudas que la materia ahora reivindicada es nueva frente al estado de la técnica citado y cumple con las disposiciones del Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

8. **Nivel Inventivo:**

Finalmente, en el Concepto Técnico No. **1107**, el señor Examinador ha expuesto en forma muy breve que "una solicitud que no cumple con el requisito de novedad, obviamente no posee nivel inventivo", como todo argumento para señalar la falta de altura inventiva de la solicitud en relación con los documentos D1 a D4 citados.

Sobre este particular, a continuación me permito presentar también en forma concisa las razones por las cuales ninguna de las referencias citadas puede afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que ni la estructura química ni la actividad biológica de los novedosos compuestos descritos por el solicitante podrían ser anticipadas con base en dichos documentos.

En primer lugar, resulta importante señalar que **además de las características estructurales arriba señaladas** que definen y diferencian la materia de la presente invención de las enseñanzas de los documentos D1 a D4, los compuestos revelados en la solicitud bajo estudio corresponden a una nueva clase de **inhibidores 11beta-HSD1**, de forma tal que su actividad farmacológica los hace adecuados para el tratamiento de la diabetes, la obesidad, los desórdenes alimenticios, la dislipidemia y la hipertensión.

Con lo anterior en mente, el segundo aspecto a tener en cuenta corresponde al hecho de que **ninguna de las referencias señaladas** por el señor Examinador como estado del arte más cercano a la presente invención, se encuentra dirigida a la obtención de compuestos que sean inhibidores de la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1), tal como corresponde al problema técnico que ha sido abordado y efectivamente solucionado por el solicitante a través de los novedosos compuestos revelados en la solicitud.

En relación con los aspectos arriba mencionados, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en la referencia D1, además de que es obligatorio que el sustituyente R_2 no sea hidrógeno, contrario a la definición de R^3 para los compuestos de la presente invención, tampoco existe ninguna indicación o sugerencia a lo largo de dicho documento que pudiera motivar a la persona versada en la materia a modificar los compuestos allí revelados **con el fin de preparar y obtener inhibidores de 11beta-HSD1 eficientes, y mucho menos, los inhibidores específicos cubiertos por la reivindicación 1 ahora modificada.**

Algo similar sucede con **el documento D2** el cual, además de presentar diferencias estructurales respecto de las definiciones dadas a los grupos R^1 , R^3 y R^4 de la presente invención, **se desarrolla en el campo de las enfermedades neurológicas del sistema nervioso periférico y central**, con lo cual es evidente que allí tampoco se hace referencia a la necesidad de contar con inhibidores eficientes de la enzima 11beta-HSD1 para el tratamiento de las condiciones anteriormente señaladas. Como consecuencia, la persona versada en la materia **no consideraría al documento D2 como una referencia cercana al objetivo planteado en la presente invención, toda vez que resuelve un problema técnico completamente diferente al enfrentado por el solicitante de la presente invención**, a partir de lo cual es claro que cualquier enseñanza allí contenida no podría guiar a la persona versada en la materia a la obtención de inhibidores de 11beta-

HSD1, y mucho menos a realizar modificaciones estructurales sobre los compuestos de D2 para llegar a tal fin.

Finalmente, además de las diferencias estructurales ya señaladas entre los compuestos de la invención y aquellos revelados en los documentos D3 y D4, me permito resaltar el hecho de que **estas dos referencias están relacionadas con sustancias químicas que presentan actividad anti-endotélica, es decir, que inhiben la acción de la endotelina sobre diversos trastornos de carácter vascular**, con lo cual resultarían completamente irrelevantes para una persona versada en la materia interesada en el desarrollo de compuestos con actividad inhibitoria de la enzima 11beta-HSD1, **toda vez que no existe ninguna relación entre el campo técnico en el cual se desenvuelve la presente invención y aquél al que pertenecen las referencias en mención**. Por lo tanto, es claro una vez más que la persona versada en la materia **carecería de cualquier sugerencia o motivación para modificar estructuralmente los compuestos revelados en D3 y D4 con el fin de obtener novedosos inhibidores de 11beta-HSD1**, toda vez que no existe ninguna relación entre el problema abordado por tales referencias y la necesidad técnica resuelta por la presente invención.

De conformidad con los anteriores argumentos, es completamente claro que ninguna de las referencias citadas podría ser tomada como base por una persona versada en la materia interesada en la obtención de inhibidores eficientes de la enzima 11beta-HSD1, toda vez que las mismas pertenecen a campos técnicos completamente diferentes al de la presente invención, sin dejar de mencionar además la existencia de claras diferencias estructurales que tampoco podrían ser sugeridas en documentos que resuelven problemas técnicos completamente diferentes.

Por lo tanto, el señor Examinador podrá apreciar que la materia objeto de la solicitud en estudio es claramente inventiva frente a las enseñanzas de las referencias D1 a D4, toda vez que las mismas resultarían completamente insuficientes para conducir a una persona versada en la materia a la obtención **en forma obvia o evidente** de los compuestos ahora reivindicados, de forma tal que se puede afirmar sin dudas el nivel inventivo de la solicitud bajo estudio y, por ende, el cumplimiento de las disposiciones exigidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

9. Anexo me permito presentar copia de las páginas 65 a 74 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio conformado por **13** reivindicaciones, modificadas tal como se expuso en el presente escrito.

176
177

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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.

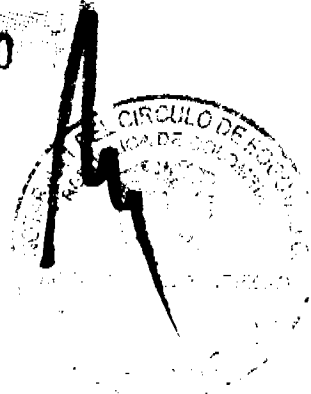
Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

Alicia Lloreda Ricaurte
39690713
53215
Circulo de Escritores de Colombia
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

10 JUN. 2010

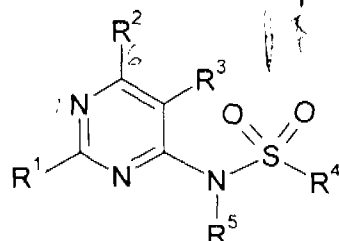

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



177
- 8

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula I



(I)

en la que

- 5 R¹ es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, isopropilo, tert-butilo, metoximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 2-metil-tiazolilo, morfolinilmetilo o fenilo;
- R² es hidrógeno, alquilo o arilo;
- R³ es hidrógeno;
- 10 R⁴ es fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo o piperidilo, en los que fenilo, naftilo, tiofenilo, quinolilo y piperidilo están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetilo, arilo, oxazolilo y piridinilo;
- 15 R⁵ es hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilalquilo o aminocarbonilalquilo;
- y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- en donde:
- 20 "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono;
- "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

"alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-; y

"arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo;

5 y donde están excluidas:

la N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida;

la 2-cloro-N-(2-metil-4-pirimidinil)-p-toluenosulfonamida;

la N-(2-(dimetilamino)-6-metil-5-propil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida; y

10 la 2, 4, 5-tricloro-N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-bencenosulfonamida.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^2 es hidrógeno.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los
15 que R^2 es metilo.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R^5 es hidrógeno.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R^5 es metilo.

20 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R^4 es fenilo sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, alcoxi, trifluormetilo, fenilo y oxazolilo.

25 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R^4 es fenilo, naftilo, quinolilo o piperidilo.

- 67 -

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 elegidos entre:

- 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 5 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida;
- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- 10 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido quinolina-8-sulfónico;
- 15 N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-bencenosulfonamida;
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-3-metoxi-bencenosulfonamida;
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-5-metil-bencenosulfonamida;
- 20 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- 5-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metoxi-bencenosulfonamida;
- 25 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;

- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-
bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bence-
nosulfonamida;
- 5 2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida;
- (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 4,5-dicloro-
tiofeno-2-sulfónico;
- (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
tiofeno-2-sulfónico;
- 10 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida;
- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluormetil-benceno-
sulfonamida;
- 15 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluormetil-benceno-
sulfonamida;
- (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-
2-sulfónico;
- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluormetil-benceno-
sulfonamida;
- 20 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido piperidina-1-
sulfónico;
- (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico;
- 25 (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-
sulfónico;
- 2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida;

- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosul-
fonamida;
- N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-3,4-dicloro-bencenosul-
fonamida;
- 5 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-5-fluor-2-metil-benceno-
sulfonamida;
- (2-tert-butil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico;
- N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosul-
10 fonamida;
- N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-
bencenosulfonamida;
- 3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosul-
15 fonamida;
- 4-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-bencenosul-
fonamida;
- 3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida;
- 20 (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico;
- (2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
tiofeno-2-sulfónico;
- 2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-
25 bencenosulfonamida;
- 3,4-dicloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida;

- 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- 3-cloro-2-metil-N-(2-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 5 (2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-bencenosulfonamida;
- 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-bencenosulfonamida;
- 10 3-cloro-2-metil-N-(2-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida; y
- 3-cloro-2-metil-N-[2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida.
- 15 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, elegidos entre:
- 3-cloro-N-(2-metoximetil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- (2,5,6-trimetil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- 20 4,5-dicloro-2-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 2,4-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 25 2-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;

- 71 -

- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosul-
fonamida;
- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-5-metil-
bencenosulfonamida;
- 5 2,5-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfo-
namida;
- (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 3-bromo-5-cloro-
tiofeno-2-sulfónico;
- 2,4-dicloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-
10 bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-dimetil-
bencenosulfonamida;
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,4-dimetoxi-bencenosul-
fonamida;
- 15 3-cloro-N-(2-ciclopentil-pirimidin-4-il)-2-metil-benceno-
sulfonamida;
- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-fenil-
tiofeno-2-sulfónico;
- 3-cloro-N-(2-ciclopropilmetoxi-pirimidin-4-il)-2-metil-
20 bencenosulfonamida;
- 2-[(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-(2-isopropil-pirimidin-4-
il)-amino]-N,N-dimetil-acetamida;
- N-bencil-3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-
bencenosulfonamida;
- 25 3-cloro-N-ciclopropilmetil-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-
2-metil-bencenosulfonamida y
- 3-cloro-2-metil-N-(6-fenil-pirimidin-4-il)-bencenosulfona-
mida.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 elegido entre:
- 3-cloro-2-metil-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- 5 3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2,5-difluor-bencenosulfonamida;
- (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-sulfónico;
- 10 (2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfónico;
- 5-fluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- 15 3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-(1,3-oxazol-5-il)-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfonamida;
- 20 2,3-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida;
- (2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-iltiofeno-2-sulfónico;
- 25 3-cloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3-trifluormetil-bencenosulfonamida;

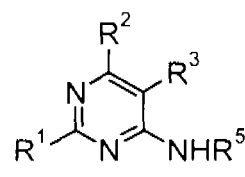
185
105

- N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-2-trifluormetil-bencenosulfo-
namida;
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-
2-sulfónico;
- 5 N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-4-trifluormetil-bencenosulfo-
namida;
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico;
(2-isopropil-pirimidin-4-il)-amida del ácido bifenil-4-sulfó-
10 nico;
2,5-difluor-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-bencenosulfona-
mida;
N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-3,4-dimetoxi-bencenosulfona-
mida;
- 15 N-(2-tert-butil-pirimidin-4-il)-4-oxazol-5-il-bencenosulfona-
mida;
3-cloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfonamida;
2,4-dicloro-N-(2-etil-pirimidin-4-il)-6-metil-bencenosulfona-
mida;
- 20 3-cloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-2-metil-bencenosulfo-
namida;
(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido naftaleno-2-
sulfónico;
(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-amida del ácido 5-piridin-2-il-
25 tiofeno-2-sulfónico;
2,4-dicloro-N-(2-ciclobutil-pirimidin-4-il)-6-metil-benceno-
sulfonamida;

3-cloro-N-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-2-N-dimetil-benceno-sulfonamida; y

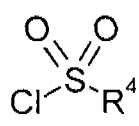
3,4-dicloro-N-(2-isopropil-pirimidin-4-il)-N-metil-benceno-sulfonamida.

5 11. Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



A

en presencia de un compuesto de la fórmula



10

en las que de R¹ a R⁵ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

12. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 10 y un excipiente terapéuticamente inerte.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, cuando se obtiene con arreglo al proceso de la reivindicación 11.



187

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

Radicación No. 06-127112

Clasificación Internacional (IPC): C07D401/06, 209/30, 413/10, A61K31/404, A61P3/06

Concepto Técnico No.

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

1. Documentos estudiados:

Descripción: Folios: 57 a 120 Como se radicó inicialmente

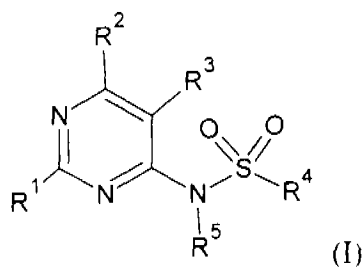
Reivindicaciones: Folios: 19 a 30 Como fue presentado en fase internacional
Folios: 121 a 132 Modificaciones presentadas al Momento de entrada en fase nacional
Folios 177 a 186 Modificadas nuevamente.

Prioridad: Folio 1: EP 04102999.2, 28/jun/2004

Objeto de la invención:

Título de la solicitud: DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-HSD1

El objeto de la presente son los compuestos derivados de *N*-(pirimidin-4-il) arilsulfonamidas que caen bajo el alcance de la fórmula Markush(I):



- Reivindicaciones 1-10 y 13: Un compuesto de la fórmula (I).
- Reivindicación 12: Composiciones que contienen los compuestos de fórmula (I).
- Reivindicación 12: Proceso para obtener los compuestos de fórmula (I).

Determinación del estado de la técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica fecha de presentación de la solicitud de la cual se reclama prioridad, 28/jun/2004.

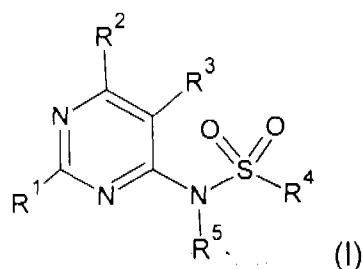
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda del estado de la técnica, en bases de datos donde esta oficina tiene acceso libre, para búsqueda de documentos relacionados con la materia que se reclama como nueva e inventiva en presente solicitud, encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US3317536	4-Benzenesulfonamido-pyrimidina derivatives	02-may-1967
D2	EP0379806	Pyrimidines and their pharmaceutical acceptable salts, and their use as medicines	01-ago-1990
D3	US5589478	Benzenesulfonamide derivative and process preparing thereof	31-dic-1996
D4	EP0601386	Neue Sulfonamide	15-jun-1993

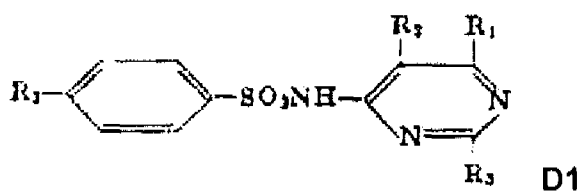
Evaluación de los requisitos de patentabilidad (artículo 14 D486 de la C.A.N.)

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

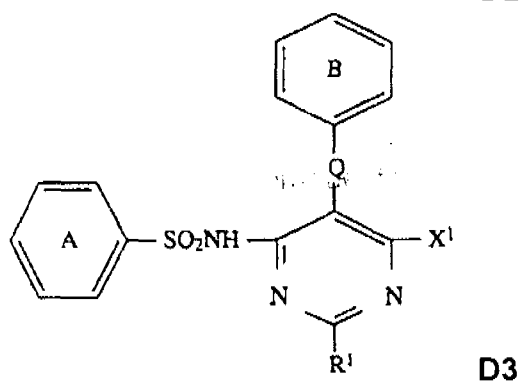
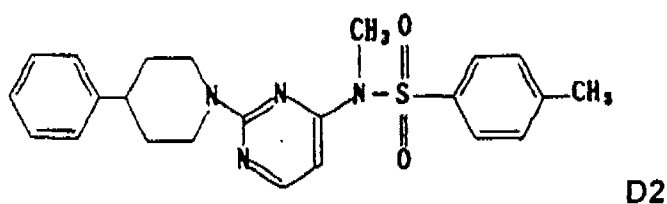
La solicitud en estudio reclama los compuestos derivados de N-(pirimidin-4-il) sulfonamidas que caen bajo el alcance de la fórmula Markush(I):

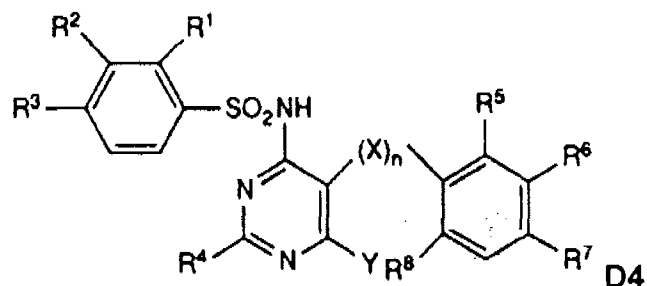


-Las anterioridades D1-D4 enseñan compuestos derivados de pirimidin 4-bencensulfanomido de fórmula:



(2008)





Tal como aparece descrito en D1-D4, nuevamente se compara con lo ahora reclamado en la solicitud en estudio, y se puede diferenciar la materia ya que se restringió de manera apropiada la solicitud en estudio, y en concordancia con lo realmente sustentado en la descripción, de tal manera que la solicitud en el momento cumple con lo dispuesto en el artículo 16 D486 de la C.A.N.

Evaluación del Nivel Inventivo (artículo 18 D486 de la C.A.N.)

-De las anterioridades D1- D4 que comprenden el núcleo vertebral *N*-(pirimidin-4-il)arilsulfonamida, no es obvio derivar de manera evidente, la materia a que se refiere la presente solicitud, para dar la solución técnica al problema planteado, por lo tanto esta solicitud ahora cumple con lo dispuesto en el artículo 18 D486 de la C.A.N.

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

Los derivados *N*-(pirimidin-4-il)arilsulfonamidas de la fórmula (I) tal como son reclamados ahora en la presente solicitud, son susceptibles de ser sintetizados, por el método descrito, en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, para producir medicamentos, por lo tanto se considera que tiene aplicación industrial.

-El título debe quedar acorde con la materia que se refiere la solicitud:
DERIVADOS DE *N*-(PIRIMIDIN-4-IL)ARILSULFONAMIDAS COMO
INHIBIDORES DE 11-BETA-HSD1

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 13 de los folios 177 a 186.

Bogotá, D. C., 03 de septiembre de 2010