

Señores  
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-171461- -00006-0000

Fecha: 2015-02-18 09:43:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

Re.: Código 011-378-444  
Expediente No. 13-171.461  
Fase nacional de Solicitud  
de Patente PCT  
**STICHTING I-F PRODUCT  
COLLABORATION**

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Según sugerencia del Examinador, se modifica el título como sigue:

**AMIDAS AMINOINDANOS CON UNA ALTA ACTIVIDAD FUNGICIDA Y SUS  
COMPOSICIONES FITOSANITARIAS**

2. De conformidad con instrucciones recibidas de mi representada, acompaño un nuevo capítulo reivindicatorio el cual ha sido debidamente revisado y corregido.

La nueva reivindicación 1 ha sido modificada restringiendo el significado de un sustituyente A de fórmula (I) al heterociclo "A", es decir, el sentido Az a As ha sido eliminado. Los sustituyentes R1, R2 y R4 se han limitado a grupos alquilo y R5 a un átomo de halógeno.

Las reivindicaciones 8-14 han sido eliminadas.

Este nuevo capítulo reivindicatorio debería superar las objeciones de falta de claridad e insuficiencia de la divulgación planteadas en contra de la anterior reivindicación 1

Por otra parte, el Examinador ha planteado una objeción de falta de soporte en vista de las reivindicaciones 5 y 6. De acuerdo con esto, la reivindicación 6 se ha eliminado.

La reivindicación 5 se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), un solvente y/o un diluyente sólido o líquido. Mi representada desea señalar que un experto en tecnología farmacéutica estaría al tanto de los distintos excipientes o adyuvantes que podrían mezclarse con un ingrediente activo con el fin de preparar una composición que tenga parámetros bien definidos, como estabilidad, viscosidad, etc

3. Con respecto a las objeciones sobre falta de nivel inventivo, en primer lugar, me permito subrayar que los datos comparativos ya se han proporcionado en el Ejemplo 3 de la presente solicitud, el cual muestra las actividades fungicidas contra el *Erysiphe graminis* del trigo de los siguientes compuestos:

- 3-difluorometil-N-(7-fluoro-1,1,3-trimetil-4-indanil)-1-metil-4-pirazolcarboxamida, correspondiente a la sustancia N.1 del ejemplo 1;
- 3-difluorometil-N-(1,1,3-trimetil-4-indanil)-1-metil-4-pirazolcarboxamida (RC1), correspondiente al compuesto divulgada en US5093347 (D1);
- 1,5-dimetil-3-trifluorometil-N-(1,1-dimetil-7-fluoro-4-indanil)-4-pirazolcarboxamida (RC2), divulgado en la página 15, líneas 19-20 del EP199822 (D2);
- 1,3,5-trimetil-N-(1,1-dimetil-5-fluoro-4-indanil)-4-pirazolcarboxamida (RC3), que corresponde al compuesto 4 revelado en la página 20, en la Tabla 1 de EP199822 (D2).

Los datos del ejemplo 3 muestran claramente que el compuesto N. 1 de la presente solicitud es:

- a) más activo como fungicida con respecto a las indanil-4-pirazolcarboxamidas fluoradas divulgadas en D2;
- b) más activo y menos fitotóxico que el análogo no fluorado revelado en D1.

Estos resultados no se pueden predecir con base de las enseñanzas de los citados documentos D1 y D2. De hecho, no se da el mínimo indicio a la posibilidad de modificar los compuestos conocidos con la expectativa razonable de mejorar su rendimiento como se ilustra arriba.

Por consiguiente, el nivel inventivo del compuesto N.1 y sus análogos más cercanos (de acuerdo con las reivindicaciones que aquí se presentan) debe ser reconocido con respecto a D1 y D2.

4. En cuanto hace a D3, este documento revela carboxamida N-cicloalquil-N-bicíclica, tiocarboxamida o derivados N-sustituídos de la carboximidamida para usar como fungicidas.

Como lo ha señalado el Examinador en el Oficio, la diferencia con la presente invención reside en el hecho de que, en los compuestos de D3, el grupo amida se une al anillo indano en el anillo del ciclopentano y no en el anillo del benceno. Además, el grupo cicloalquilo siempre sustituye al átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno de la amida.

Estas diferencias estructurales imparten a las moléculas divulgadas en D3 características fisicoquímicas totalmente diferentes de las de los compuestos indicados en la presente solicitud (y en los documentos D1, D2 y D4).

En primer lugar, debido a su vinculación a dos grupos cicloalquilo en lugar de un anillo de benceno y un átomo de hidrógeno, los aminoindanos de comienzo divulgados en D3 (y las amidas correspondientes) son definitivamente más básicos que los compuestos de la presente solicitud (y los documentos D1, D2 y D4).

En segundo lugar, debido a la ausencia del átomo de hidrógeno en el grupo amida, la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno está excluida para los compuestos revelados en D3. Por otra parte, un grupo cicloalquilo le imparte a la molécula una lipofilicidad significativamente más alta con respecto a las moléculas que portan un átomo de hidrógeno. El experto en la materia está muy consciente de que: a) los enlaces de hidrógeno son muy importantes para la unión de una molécula bioactiva a los receptores biológicos; b) la lipofilicidad es una característica clave para la determinación de la farmacocinética de una molécula bioactiva en los organismos vivientes. Por tal razón, la sustitución del átomo de hidrógeno por un grupo cicloalquilo en el átomo de nitrógeno de la amida no puede ser considerada apenas como una variación obvia en una serie de análogos, sino que puede dar lugar a un cambio profundo en la bioactividad de los compuestos.

Por último, la unión del átomo de nitrógeno de la amida en la posición 3, en lugar de la posición 4 del anillo indanilo, determina una organización espacial completamente diferente del grupo funcional A-CON- de la molécula con respecto al anillo de benceno. De hecho, el grupo funcional A-CO-N- en D3 se desplaza de una distancia correspondiente a dos átomos de carbono (aproximadamente 2,6 angstroms) con respecto a los derivados del 4-aminoindano; además, la unión en el anillo ciclopentilo en lugar del anillo de benceno limita la orientación del grupo funcional A-CO-N- hacia

arriba o hacia abajo (existen dos posibilidades de sustitución en el anillo ciclopentano) con respecto al plano del benceno. La presencia de un grupo cicloalquilo voluminoso sobre el átomo de nitrógeno de la amida también debe contribuir a bloquear la disposición estructural de los compuestos de D3 en una forma sustancialmente diferente a la de los compuestos de la presente solicitud (y los documentos D1, D2 y D3), que se caracteriza porque el anillo A heterocíclico y el anillo de benceno también pueden estar sustancialmente en el mismo plano.

5. Debido a estas diferencias de carácter estructural, la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente no habría estado motivada a sintetizar ningún compuesto de referencia con el fin de establecer el nivel inventivo de la presente solicitud con respecto a D3, teniendo en cuenta también los problemáticos y costosos métodos sintéticos necesarios para producir los compuestos divulgados en D3.

El documento D3 solamente ofrece unos pocos ejemplos de la preparación y ninguno de estos ejemplos habla de compuestos con sustituyentes similares a los compuestos que aquí se reivindican. Además, no se proporciona una actividad fungicida explícita con respecto a los compuestos de D3; de hecho, los ejemplos A-G (véanse las páginas 39-41) solo revelan que "se observa protección buena (por menos del 70%) o total con una dosis de 500 ppm en el caso de los compuestos...". Como se muestra en la Tabla 2 (Ejemplo 3) de la presente solicitud, el Compuesto N. 1 muestra muy buena actividad fungicida (95/90) a 125 ppm. Por tal razón, la actividad fungicida de los compuestos de la solicitud en estudio mejorada con respecto a los de D3 se pone de manifiesto en los datos informados en el estado de la técnica, sin necesidad de sintetizar ningún compuesto de referencia.

En lo que respecta a D3, el significado A= A2 ha sido eliminado en las reivindicaciones modificadas que aquí se presentan.

La presente invención tiene, por tanto, nivel inventivo con respecto a los documentos citados.

6. Además, el Examinador afirmó que dado que el compuesto del Ejemplo 1 solamente se probó contra *Erysiphe graminis*, no fue posible determinar si los mismos resultados se obtuvieron también con otro tipo de hongos.

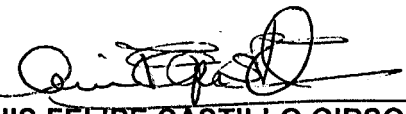
A este respecto, sírvase encontrar adjunto un ejemplo más, en el cual la actividad fungicida del compuesto N. 1 ha sido examinada y comparada con respecto a la del

análogo no fluorado de D1 (compuesto RC-1) contra *Sphaeroteca fuliginea* en el pepino cohombro en una aplicación preventiva (7 días).

Se puede apreciar que a 125 ppm la actividad fungicida del compuesto N.1 es bastante similar a la del compuesto RC-1, pero a una dosis mucho menor (30 ppm), el compuesto de la presente invención es mucho más activo que el compuesto del estado de la técnica.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

De Ustedes Atentamente,

  
**LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE**  
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

**EJEMPLO**

**Determinación de la actividad fungicida en una aplicación preventiva (7 días) contra la *Sphaeroteca fuliginea* en el pepino cohombro**

Se trataron hojas de plantas del pepino cohombro de la variedad *Lungo della Cina*, cultivadas en materas en un ambiente acondicionado mantenido a 20°C y 70% de humedad relativa (RH), mediante aspersión de ambos lados de las hojas con los compuestos en examen, dispersados in soluciones hidroacetónicas al 20% por volumen de acetona.

Después de permanecer 7 días en en un ambiente acondicionado, las plantas fueron infectadas mediante la aspersión de una suspensión de esporas con una concentración definida del inóculo, plantas previamente infectadas con *Sphaeroteca fuliginea*. Las plantas se mantuvieron en la misma celda, en un ambiente saturado de humedad y a una temperatura que varió de 18 a 24°C durante 12 días.

Al final de este periodo aparecieron los síntomas externos del patógeno y por tal razón fue posible proceder a la evaluación de la intensidad de la infección por medio de una escala de valoración del porcentaje visible del área de las hojas afectadas; la escala comprende, como extremos, el valor de 100 (planta sana) y el valor de 0 (planta completamente infectadas).

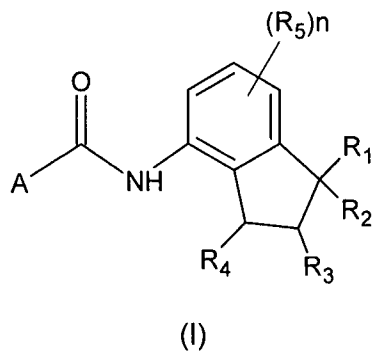
La siguiente tabla presenta los resultados obtenidos en la prueba del compuesto N. 1 de la presente invención, comparado con el compuesto RC-1 revelado in D1, el cual no porta un átomo de flúor en el grupo funcional indano:

| Compuesto | Dosis (ppm) | Actividad |
|-----------|-------------|-----------|
| N. 1      | 125         | 100       |
|           | 30          | 90        |
| RC-1      | 125         | 98        |
|           | 30          | 55        |

7

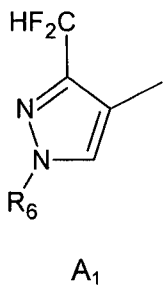
**REIVINDICACIONES**

1) Amidas aminoindanes que tienen la fórmula estructural (I):



en donde:

- 10
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub>, iguales o diferentes entre sí, representan un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
  - R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno;
  - R<sub>5</sub> representa un átomo de halógeno;
  - n representa un número entero en el intervalo de 1 a 3;
  - A representa el heterociclo de A<sub>1</sub>:



- R<sub>6</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

2) Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados por que en la fórmula (I), R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> que son un grupo metilo, R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, R<sub>5</sub> representa un halógeno.

20

7

- 3) Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre los siguientes compuestos que tienen la fórmula general (I):  
3-difluorometil-N-(7-fluoro-1,1,3-trimetil-4-indanilo)-1-metil-4-pirazolecarboxamida;  
3-difluorometil-N-(7-cloro-1,1,3-trimetil-4-indanilo)-1-metil-4-pirazolecarboxamida;
- 5 4) Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque se encuentran en forma de mezclas racémicas, mezclas de diastereoisómeros, mezclas parcialmente separadas, isómeros ópticos individuales y/o diastereoisómeros individuales
- 5) Las composiciones fungicidas que comprenden uno o más compuestos que  
10 tienen la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, un diluyente solvente y/o sólidos o líquidos, posiblemente un agente surfactante.
- 6) Las composiciones de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la concentración de los compuestos que tienen la fórmula general (I) está en el intervalo de 1 a 90% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente de  
15 5 a 50% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 7) Un método para controlar hongos fitopatógenos en cultivos agrícolas, que consiste en la aplicación de dosis efectivas de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, o composiciones fungicidas según una de las reivindicaciones de 5 y 6, en cantidades que van desde 10 g a 5 kg de compuesto  
20 que tiene la fórmula (I) por hectárea de los cultivos agrícolas.