

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente No. **14.195.847**
Asunto : Solicitud de patente para: **"DERIVADOS DEL 4-
CICLOALQUILOXI BENCONOSULFONAMIDA CON ACCIÓN
ANALGÉSICA"**
Solicitante : DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
Fecha de solicitud : 05 de septiembre de 2014

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 6850, notificado por fijación en lista el 14 de junio de 2016, para lo cual solicité plazo adicional el 06 de septiembre de 2016.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Las reivindicaciones 5, 7 a 9, 14 a 28 y 30 a 31 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio.

2. Las reivindicaciones 1 y 2 se modificaron para limitar el alcance de la invención y reducir el número de sustituyentes. Particularmente, se especificó que Ar¹ y Ar² son los grupos definidos en las antiguas reivindicaciones 5 y 6. Así mismo, los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, fueron limitados a los grupos definidos en las antiguas reivindicaciones 8 y 9.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 947 3611 - Fax (57-1) 211 8660 - Fax In U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 352 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2385 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-20 - Oficina 201 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3. Las reivindicación 3 se modificó para especificar que el grupo heteroarilo Ar¹ es un isómero de los grupos heteroarilos mencionados.
4. Se agregó una nueva reivindicación dependiente que especifica que el grupo heteroarilo Ar² es un isómero de los grupos heteroarilos mencionados.
5. Las reivindicación 29 se ha modificado para recitar “una formulación que comprende una dosis efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable”.
6. Las reivindicaciones restantes fueron reenumeradas y subordinadas como corresponde.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LAS SUPUESTAS EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

En respuesta a las objeciones referentes a excepciones a la patentabilidad, sin estar de acuerdo con la valoración realizada y con el único propósito de avanzar en el trámite de patente, las anteriores reivindicaciones 14 a 17, 19 a 24 y 28 a 31 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio. Con respecto a la reivindicación 29, ésta se ha modificado para recitar “una formulación que comprende una dosis efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable”, eliminando toda referencia relativa a un método de tratamiento o uso. Por lo tanto, se superan las objeciones.

**III. EN CUANTO A LAS SUPUESTAS REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O
SEGUNDO USO**

En respuesta a las objeciones a reivindicaciones supuestamente relativas a usos o segundos usos, sin estar de acuerdo con la valoración realizada y con el único propósito de avanzar en el trámite de patente, las anteriores reivindicaciones 18 a 21 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio. Por lo tanto, se superan las objeciones.

IV. EN CUANTO A LAS OBJECIONES AL TÍTULO

En respuesta a las objeciones al título de la solicitud, se ha reemplazado el título **“DERIVADO DE CICLOALCANO”** por **“DERIVADOS DEL 4-CICLOALQUILOXI BENCENOSULFONAMIDA CON ACCIÓN ANALGÉSICA”**.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a las objeciones a las reivindicaciones 1 a 3, respetuosamente discrepamos y señalamos que los ejemplos son ilustrativos y no limitativos, no obstante, sin estar de acuerdo con la valoración realizada y con el único propósito de avanzar en el trámite de patente, las reivindicaciones 1 y 2 se modificaron para limitar el alcance de la invención y reducir el número de sustituyentes. Particularmente, se especificó que Ar¹ y Ar² son los grupos definidos en las antiguas reivindicaciones 5 y 6. Así mismo, los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, fueron limitados a los grupos definidos en las antiguas reivindicaciones 8 y 9, así mismo, los sustituyentes de Ar¹ y Ar² fueron limitados sustancialmente. Adicionalmente, señalamos que hay unos grupos sustituyentes que están descritos en los Ejemplos y que no son mencionados en la objeción elevada: Ar¹ también puede incluir un anillo de triazolilo, R⁴ y R⁵ también pueden ser un grupo metoxilo (véase el Ejemplo 120), y un grupo etilo (véase el Ejemplo 166); los sustituyentes para Ar² también pueden incluir un grupo oxo (Ejemplo 153). Por otra parte, la reivindicación 3 se modificó para especificar que el grupo heteroarilo Ar¹ es un isótero de los grupos heteroarilos reivindicados, lo que reivindica de manera razonable sustituyentes alternativos a los ejemplificados. Por lo tanto, se superan las objeciones de claridad.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su Despacho determinó dos documentos relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente solicitud de patente:

1. D1¹, referido al documento US2010/0197655 titulado “Sulfonamide derivatives”, referente a compuestos derivados de bencenosulfonamida como inhibidores de canales de sodio para el tratamiento del dolor.
2. D2², referido al documento WO2006/038594 titulado “N – type calcium channel inhibitor”, referente a compuestos derivados de bencenosulfonamida como inhibidores de canales de calcio para el tratamiento del dolor.

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Mi representada respetuosamente discrepa con la consideración del Examinador referente a la falta de nivel inventivo de la presente invención argumentando que:

En las objeciones se ha identificado erróneamente el problema técnico a resolver

1. En la Acción Oficial se sostiene que el problema técnico objetivo a resolver es “¿Cómo modificar los compuestos divulgados en el documento D1 para obtener compuestos alternativos para el tratamiento del dolor?”. Evidentemente no se ha reconocido el alcance completo de los objetivos de la presente solicitud, la cual se ha indicado de manera textual al inicio del capítulo de “Breve Descripción de la Invención” de la presente solicitud, página 7, el cual recita: *“Un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor del canal de sodio que tiene alta selectividad con actividades inhibitorias altas del dolor y además está dirigido para reducir la acción adversa de los fármacos causada por la administración sistémica, en respuesta a, por ejemplo, bajos niveles de satisfacción con los agentes terapéuticos convencionales para el dolor*

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2010197655A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100805&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP

²<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2006038594&recNum=4&maxRec=4&office=&prevFilter=&sortOption=Pub+Date+Desc&queryString=WO2006038594&tab=PCTDescription>

neurogénico y las bajas actividades y selectividad de los agentes inhibitorios del canal de sodio convencional”.

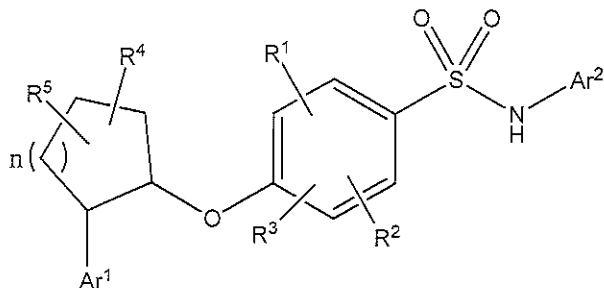
2. Se resalta que “*los agentes terapéuticos convencionales*” que hace referencia la presente solicitud incluye específicamente los compuestos divulgados de D1. Particularmente, un documento equivalente de D1, la solicitud de patente internacional WO 2010/079443, la cual se cita en la solicitud presentada como “Literatura de Patente 1, en la página 2 de la presente solicitud de patente. En la descripción de la presente solicitud, el solicitante identifica las diferencias estructurales entre los compuestos que se reivindican actualmente y los compuestos de D1. El solicitante también identifica las características de rendimiento insatisfactorio de los inhibidores de los canales de sodio convencionales, incluyendo la acción inhibidora pobre, escasa selectividad de subtipo, y los efectos secundarios adversos.

3. El pobre desempeño de los inhibidores de los canales de sodio convencionales llevaron al solicitante a perseguir el desarrollo de compuestos con actividad inhibidora alta para el canal de sodio, alta especificidad del subtipo de canal sodio, alivio efectivo del dolor y efectos secundarios reducidos en comparación con las terapias convencionales. Sin embargo, las objeciones se han centrado en una sola de estas características mejoradas: el alivio del dolor. Parece ser que se ha ignorado el enfoque exclusivo de la presente solicitud sobre los inhibidores de los canales de sodio debido a que se cita D2, el cual se dirige a los inhibidores de canales de calcio para proponer que un experto en el campo técnico sustituiría un grupo cicloalquilo en el grupo fenilo de la posición B en D1.

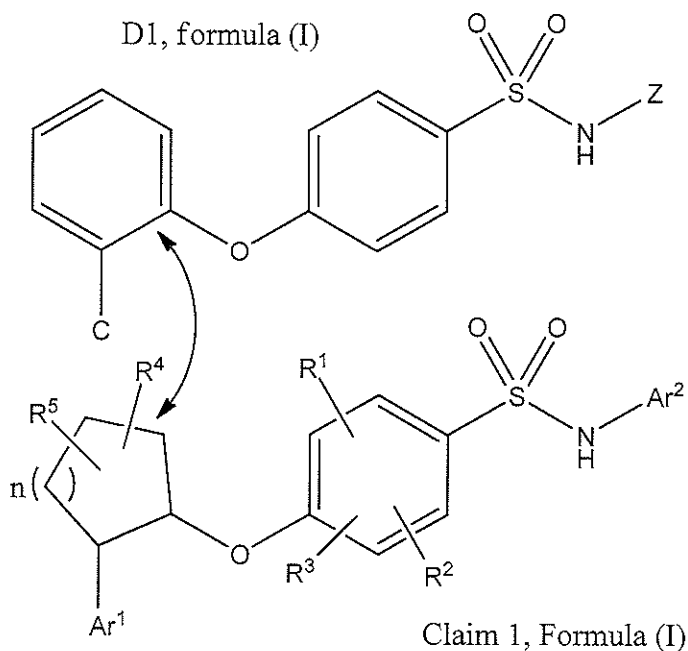
4. Por lo tanto, en vista de los varios objetivos de la presente invención, el problema técnico a resolver es: “*Cómo obtener derivados de benceno sulfonamida con especificidad de canal de sodio y actividad inhibitoria alta que traten el dolor con menos efectos secundarios que los inhibidores de los canales de sodio convencionales*”. Un experto en el campo técnico, tratando de resolver la definición exacta de este problema técnico planteado, contrario a la valoración inicial realizada en la Acción Oficial no se vería motivado a usar las enseñanzas de D1 o D2 para resolver dicho problema.

Las reivindicaciones son inventivas sobre D1 y D2, solos o en combinación:

5. D1 no describe los compuestos reivindicados. La presente reivindicación 1 se refiere a compuestos de Fórmula (I):



Por otro lado, D1 proporciona compuestos de fórmula (I) en la que B es fenilo y X está ausente. A continuación se muestra la fórmula (I) de D1 yuxtapuesta con la Fórmula reivindicada (I) reivindicada en la presente invención:



Evidentemente las dos estructuras no se superponen, como se muestra por la flecha doble en la comparación anterior. La fórmula (I) de D1 contiene un grupo fenilo totalmente insaturado y aromático. Por el contrario, los compuestos reivindicados contienen un grupo cicloalquilo totalmente saturado, alifático. Por lo tanto, D1 no da a conocer los compuestos reivindicados.

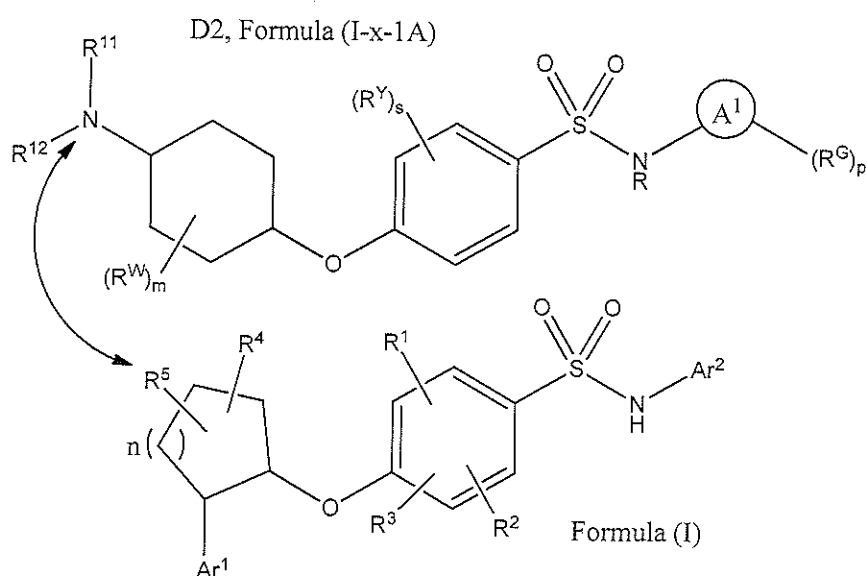
6. En la Acción Oficial se sostiene que la *"diferencia entre los compuestos de la presente solicitud y los compuestos descritos en D1... es que los compuestos de la presente solicitud comprenden un grupo cicloalquilo en la posición 4 de la bencenosulfonamida, mientras que los compuestos de D1 comprenden un grupo fenoxi en la posición 4 de la bencenosulfonamida"*, posteriormente se llega a la conclusión de que esta diferencia hace que las reivindicaciones no sean inventivas.

No obstante, para que este argumento sea correcto, una persona experta en el campo técnico tendría que considerar que un grupo fenilo es fácilmente sustituible por un grupo cicloalquilo. Sin embargo, contrario a la conclusión del Examinador, una persona experta en el campo técnico no sería capaz de llegar a esta conclusión, ya que este reconocería que un grupo fenilo, que puede estar presente en los compuestos de D1, tiene diferencias significativas en sus propiedades físicas y químicas que un grupo cicloalquilo, el cual está presente en las actuales reivindicaciones. El estado totalmente insaturado y aromático del grupo fenilo se sabe que afecta la actividad y la reactividad de las moléculas en la que está incluido. En concreto, el grupo fenilo aromático exhibe, significativamente, más estabilidad que otros arreglos moleculares que se pueden proveer usando el mismo conjunto de átomos. La actividad y la reactividad de las moléculas que incluyen un grupo fenilo totalmente insaturado, y aromático son, por tanto, diferentes de la actividad y la reactividad de las moléculas que en su lugar incluyen un grupo cicloalquilo totalmente saturado, alifático. Las posibles conformaciones de moléculas que incluyen un grupo fenilo totalmente insaturado, y aromático, también son completamente diferentes de las posibles conformaciones de moléculas que, en lugar incluyen un grupo cicloalquilo alifático completamente saturado, en parte debido a que el anillo de fenilo tiene una estructura plana, mientras que el ciclohexano, o en general un cicloalquilo, puede adoptar conformaciones de silla, las cuales no corresponden a estructuras planas. Por lo tanto, un experto en el campo técnico reconocería que la sustitución de un grupo cicloalquilo, en un compuesto que contenía previamente un grupo fenilo, cambiaría drásticamente la reactividad química y propiedades de unión e interacción del compuesto resultante. Para esto también sería necesario cambiar la ruta sintética que produce el compuesto resultante, lo que le resta obviedad a su deducción.

7. Se resalta que si el compuesto resultante es utilizado como un compuesto farmacéutico, las grandes diferencias en la reactividad química y las propiedades físicas crean problemas o retos en áreas de la química farmacéutica tales como la formulación de la forma de dosificación (la formulación tendría que cambiar para que coincida con la nueva química y las nuevas propiedades físicas de la molécula resultante), y podría dar lugar a un mayor muestreo y selección durante el proceso de revisión de la regulación antes de que dicho compuesto modificado se conceda y se apruebe para su comercialización.

Por lo tanto, una persona que tenga experiencia en este campo no consideraría que un grupo fenilo sea fácilmente sustituible por un grupo cicloalquilo. Por el contrario, una persona podría reconocer que los dos grupos tienen dramáticas diferencias en sus propiedades físicas y químicas y que la sustitución de un grupo fenilo en un compuesto que contenía previamente un grupo cicloalquilo introduciría diferencias significativas en la molécula resultante. Por las mismas razones, una persona experta en la técnica, a partir de las enseñanzas de D1, no tendría ninguna motivación para modificar los compuestos de fórmula (I) descritos en D1 con el grupo cicloalquilo se reivindica en la presente invención. Sin duda, una persona no tendría ninguna expectativa de hacerlo con éxito.

8. Por otro lado, D2 no logra superar las deficiencias de D1. Una comparación lado a lado de la Fórmula reivindicada (I) y la Fórmula (I-x-1A) de D2 se muestra a continuación. La Fórmula de D2 (I-x-1A) fue seleccionada por el Examinador en el análisis de patentabilidad de las reivindicaciones actuales en vista de D1 y D2.



Evidentemente, las dos estructuras no se superponen. Como se muestra por la doble flecha de la izquierda en la comparación anterior, los compuestos de fórmula (I-x-1a) de D2 contienen un grupo amino como sustituyente en el anillo de ciclohexilo, pero ni R⁴ ni R⁵ de los compuestos reivindicados pueden ser un grupo amino. D2 no contiene ninguna enseñanza que afecte de alguna manera el nivel inventivo de las actuales reivindicaciones. Una persona con conocimientos ordinarios en el campo técnico reconocería inmediatamente las diferencias significativas entre los compuestos de fórmula (I-x-1a) de D2 y los compuestos reivindicados. Así, después de haber leído D2, una persona versada en la materia no estaría motivada a modificar los compuestos de D2 para llegar a los compuestos reivindicados. Sin duda, una persona no tendría ninguna expectativa de hacerlo con éxito.

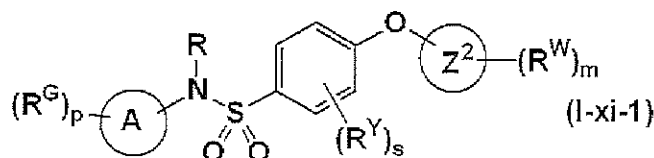
9. Además, D2 se refiere a inhibidores de los canales de calcio, y no inhibidores de los canales de sodio como en la presente solicitud y en D1. Los dos canales de iones reconocen diferentes cationes, tienen estructuras diferentes, y por lo tanto, tienen diferentes relaciones de estructura-actividad. Un experto en el campo técnico que quisiera modificar los compuestos de D1, ni siquiera contemplaría D2 para extraer alguna enseñanza, ya que D2 no está dirigido al mismo objetivo o blanco molecular, es decir, se dirige a una materia distinta. D2 no puede proporcionar ninguna orientación en absoluto sobre cómo producir inhibidores de canales de sodio, mucho menos orientación alguna sobre la forma de mejorar los inhibidores de los canales de sodio de D1.

10. Como se indicó anteriormente, un objetivo de la presente solicitud es proporcionar compuestos con alta actividad inhibidora del canal de sodio. Un experto en el campo técnico no tendría ninguna razón para esperar que un inhibidor de los canales de sodio tuviera la misma estructura, ni siquiera similar, a un inhibidor de los canales de calcio. Dado que los sitios de unión al objetivo molecular de los compuestos son diferentes, se esperaría que los compuestos tuvieran estructuras diferentes. D2 no ofrece ninguna motivación para seleccionar una parte específica de una molécula de uno de sus inhibidores de los canales de calcio descritos e insertarla en un inhibidor de canal de sodio de D1. Ciertamente, no hay expectativa de que el compuesto resultante inhiba con éxito la actividad del canal de sodio.

11. Otro objetivo de la presente solicitud es proporcionar compuestos con alta especificidad de un subtipo del canal sodio. Existen al menos nueve subtipos de canales de sodio dependientes del voltaje (es decir, Nav 1.1 a 1.9), cada una con una distribución de expresión anatómica diferente y diferente acción fisiológica. Algunas moléculas, tales como los de la presente invención, inhiben un subtipo, pero no cualquiera de los otros subtipos. Estas moléculas presentan el nivel alto deseado de especificidad. No se puede esperar que tales moléculas inhiban una clase completamente diferente de canal iónico, incluso cuando universalmente no inhiben todos los subtipos de su propia clase de canal iónico.

12. Un objetivo adicional de la presente solicitud es proporcionar compuestos para aliviar el dolor. La inhibición del subtipo de canal de sodio Nav 1.7 se sabe que está asociado con la mediación del dolor. En contraste, la inhibición de los canales de calcio se utiliza para reducir la presión arterial. La inhibición de los canales de calcio no se conoce por su efecto para aliviar el dolor.

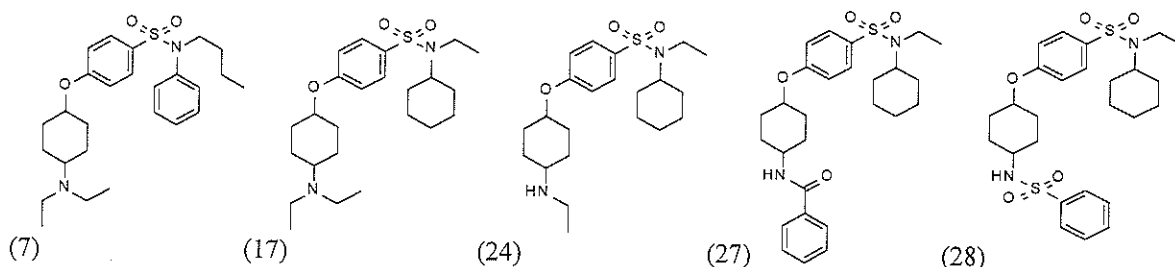
13. D2 describe compuestos de la siguiente fórmula (I-xi-1) en el que el anillo arilo y un grupo cicloalquilo, representado por Z^2 , que están conectados a través de un puente de oxígeno:



El sustituyente, R^W , en el grupo cicloalquilo Z^2 , se describe sólo como un "átomo de hidrógeno o un sustituyente." (D2, párr. [8]). D2 no incluye una lista de posibles tipos de sustituyentes para R^W . De acuerdo con ello, esta descripción en D2 no puede proporcionar motivación a un experto en el campo técnico para producir los compuestos reivindicados en la que un grupo arilo, Ar^1 , es un sustituyente del grupo cicloalquilo. Ciertamente, una persona versada en la materia no podría tener ninguna expectativa de hacerlo con éxito.

14. D2 describe compuestos (1) - (31) como compuestos preferidos de invención y los compuestos (1) - (10) como el subconjunto más preferido de compuestos (Para. [0092]). De los 31 compuestos, 5 compuestos números (7), (17), (24), (27), (28) tienen una

estructura en la que un grupo cicloalcano está enlazado a un anillo de benceno a través de un átomo de oxígeno. Las estructuras de estos cinco compuestos se presentan a continuación:



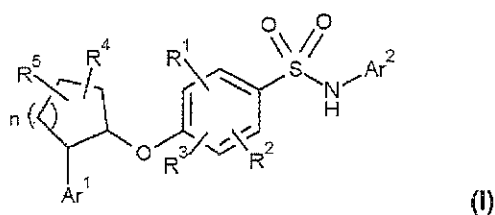
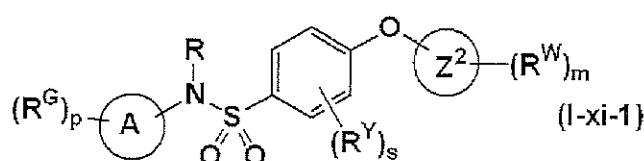
El grupo cicloalcano de cada uno de estos cinco compuestos está sustituido en cada una de las posiciones 1 y 4. Por el contrario, los compuestos reivindicados en la presente invención pueden incluir un grupo cicloalcano 1,2-disustituido. D2 es claro y consistente al describir compuestos con grupos cicloalcano 1,4-disustituidos. Sin embargo, D2 es totalmente silencioso en una sustitución tipo 1,2-disustitución. Un experto en el campo técnico, tras haber leído D2, se motivaría a creer que solamente los grupos cicloalcanos 1,4-disustituidos producen compuestos activos. En ausencia de cualquier divulgación de cualquiera de los grupos 1,2-disustituidos de cicloalcanos, un experto en el campo técnico no se vería motivado a producir o desarrollar tales sustituciones. Ciertamente, un experto en el campo técnico no esperaría producir con éxito compuestos con alta actividad inhibidora de los canales de sodio.

15. Además, en los cinco compuestos de D2 en el que un grupo cicloalcano está enlazado a un anillo de benceno a través de un átomo de oxígeno, los sustituyentes en las posiciones 1 y 4 de los anillos de cicloalcano se limitan a grupos fenoxi y amino, cada uno de los cuales está adicionalmente sustituido. Por el contrario, los compuestos reivindicados en la presente incluyen grupos cicloalcano disustituidos con un grupo fenoxi y Ar¹, un anillo de arilo.

D2 describe compuestos (27) y (28) en los que un grupo arilo está unido al sustituyente amino en el anillo de cicloalcano. Sin embargo, estos compuestos no se incluyen en la lista de los 10 compuestos más preferidos. De acuerdo con ello, D2 da a conocer que un grupo arilo conectado a un grupo de cicloalcano no se ve favorecido. Por el contrario, los

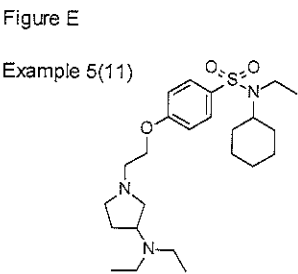
compuestos actualmente reivindicados de la fórmula (I) incluyen un anillo de cicloalcano sustituido con arilo. Un experto en el campo técnico, tras haber leído D2, no estaría motivado para producir compuestos con anillos de cicloalcanos sustituidos con arilo. Un experto ciertamente no sería capaz de esperar que los compuestos sean activos en la inhibición de los canales de sodio.

16. D2 describe compuestos que tienen un grupo amino sustituido con alquilo como sustituyente en el grupo de cicloalcano. D2 describe también compuestos que, en lugar tienen un anillo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno. Ejemplos de tales compuestos se presentan a continuación [Figura D x 2]:



Los dos tipos de compuestos mencionados de D2 se clasifican como dialquil aminas o trialquil aminas. Es bien conocido en el campo técnico que dialquil aminas y trialquilaminas son grupos altamente básicos. Por el contrario, los compuestos reivindicados en la presente invención pueden incluir un sustituyente aromático que contiene nitrógeno en el grupo cicloalcano. La basicidad de los sustituyentes aromáticos que contienen nitrógeno es menor que la de las aminas alquiladas de D2. De acuerdo con ello, el grupo de cicloalcano de D2 tiene una basicidad mayor en comparación con el grupo de cicloalcano de los compuestos actualmente reivindicados. Un experto en el campo técnico, tras haber leído D2, se vería motivado a creer que se requiere una basicidad superior, por lo tanto, un experto no estaría motivado a producir los compuestos reivindicados actualmente, que tienen una basicidad inferior.

17. Además, D2 describe el siguiente compuesto del Ejemplo 5 (11):



El compuesto del Ejemplo 5 (11) de D2 demostró actividad inhibidora de 82% de una corriente del canal de calcio de tipo N de 1 μM (D2, párr. [0606]). El Ejemplo de ensayo 2 de la presente solicitud investigó la actividad inhibidora de los canales de sodio de los compuestos reivindicados y determinó los valores de IC_{50} para dicha actividad inhibidora. El compuesto del Ejemplo 122 de la presente solicitud tiene un valor IC_{50} de 0,020 μM . Tabla 1 a continuación presenta la actividad inhibidora del compuesto del Ejemplo 122 a diversas concentraciones, calculada a partir del valor de IC_{50} determinado experimentalmente. Aunque los compuestos de D2 son inhibidores de los canales de calcio y los compuestos reivindicados en la presente son inhibidores de los canales de sodio, los compuestos pueden ser comparados en términos de su potencial como sustancias biológicamente activas. Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto del Ejemplo 122 demuestra actividad inhibidora de 100% a 1 micra. En contraste, el compuesto del Ejemplo 5 (11) de D2 demuestra actividad inhibidora de 82% a la misma concentración. De acuerdo con ello, el compuesto actualmente reivindicado tiene mucho mayor potencial, como sustancia biológicamente activa, comparado con el compuesto de D2. El alto nivel de actividad de los compuestos reivindicados en la presente no se podría haber predicho a partir de D1 o D2.

Tabla 1. Comparación de la tasa de inhibición (%) a diferentes concentraciones del compuesto

Concentración (μM)	D2: Compuesto del Ejemplo 5 (11)	Presente solicitud: Compuesto del Ejemplo 122
0.0039	NA	8.0
0.016	NA	51
0.063	NA	92
0.25	NA	102
1.0	82	102

18. Consecuentemente, la presente invención es inventiva en vista de D1 y D2, solos o en combinación.

19. Finalmente, queremos resaltar el hecho de que la presente invención no tuvo objeciones de novedad o nivel inventivo durante el trámite de solicitud de patente en la Oficina de Patentes de Estados Unidos (USPTO) y la Oficina de Patentes Europea (EPO), pese a que se consideraron documentos del estado de la técnica similares a los citados en el presente trámite de solicitud de patente en Colombia (Patentes US 8,889,741 y EP 2,813,491).

Respetuosamente señalamos que el hecho de los requisitos de patentabilidad de la presente invención fueron contundentemente superados es un fuerte indicio de la patentabilidad de la misma, particularmente porque los resultados de los exámenes efectuados en solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el Artículo 46 de la Decisión 486. El hecho de que el nivel inventivo de una invención haya sido reconocido por personas con conocimientos técnicos en el área de interés y consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad, es un fuerte indicio de la patentabilidad de la misma, no obstante, en este caso se concluyó un veredicto de patentabilidad totalmente opuesto a los reconocidos anteriormente.

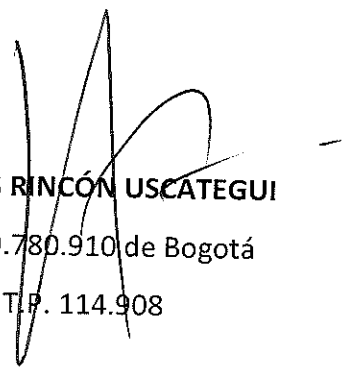
VIII. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

IX. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por **11** reivindicaciones.
2. Primera página de Notificación de aceptación (*Notice of Allowance*) Patente US8,889,741
3. Primera página de Decisión de concesión (*Decision to grant a European patent*) Patente EP 2,813,491.

Señor Director,



ANDRÉS RINCÓN USCATEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

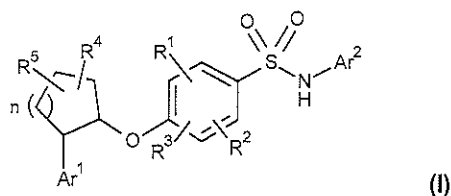
T.P. 114.908

COLO-15869-0841-0047-5
CBB\CBB\ID-291344\WPC15869
No. M-2016-291344\CBB

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1.- Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

Fórmula 1



en donde Ar¹ es seleccionado del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo,

Ar² es seleccionado del grupo que consiste en tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, isoxazolilo, oxazolilo o isotiazolilo,

R¹, R² y R³ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano,

R⁴ y R⁵ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro, un grupo metilo, un grupo metoximetilo y un grupo acetato, y

en donde los sustituyentes de Ar¹ y Ar² son uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en nulo, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C2, un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo oxo.

2.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque en la fórmula (I),

Ar¹ es seleccionado del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo y imidazolilo,

Ar² es seleccionado del grupo que consiste en tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, isoxazolilo, oxazolilo o isotiazolilo,

R¹, R² y R³ cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciano,

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o un grupo metilo, y

los sustituyentes de Ar¹ y Ar² es uno o dos grupos seleccionados del grupo formado por nulo, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C2, un grupo hidroxilo y un grupo amino.

3.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde Ar¹ es un isómero del grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo o imidazolilo.

4.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque Ar¹ tiene como sustituyentes uno o dos grupos seleccionados del grupo formado por un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo metilamino y un grupo dimetilamino.

5.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Ar² es un isómero del grupo tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, isoxazolilo, oxazolilo o isotiazolilo.

6.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque Ar² tiene un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo como sustituyente.

7.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula (I) es 2,5-difluoro-4-([(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-([(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida; 3-cloro-4-([(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-([(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-([(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-([(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-([(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-([(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,3-difluoro-4-([(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-([(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-([(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-([(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-3-metil-4-{{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S*,2R*)-2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S*,2R*)-2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S*,2R*)-2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,6-difluoro-4-{{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{{(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-{{(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-{{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-{{(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{{(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-4-{{(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o 2,6-difluoro-4-{{(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

8.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4-{{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-{{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{{(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,6-difluoro-4-{{(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{{(1S,2R)-5,5-difluoro-2-

(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-[[[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-[[[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o 2,6-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

9.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,6-difluoro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-[[[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-[[[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-[[[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o 2,6-difluoro-4-[[[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi]-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

10.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un portador farmacéuticamente aceptable.

11.- Una formulación que comprende una dosis farmacológicamente efectiva de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

108196 7590 07/02/2014
Daiichi Sankyo Company, Limited
c/o Dorsey & Whitney LLP
1400 Wewatta St., Suite 400
Denver, CO 80202

EXAMINER	
CARTER, KENDRA D	
ART UNIT	PAPER NUMBER

1627

DATE MAILED: 07/02/2014

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/756,173	01/31/2013	Tsuyoshi Shinozuka	P237423.US.01	9449

TITLE OF INVENTION: CYCLOALKANE DERIVATIVES

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$960	\$0	\$0	\$960	10/02/2014

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED. THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED. SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the ENTITY STATUS shown above. If the ENTITY STATUS is shown as SMALL or MICRO, verify whether entitlement to that entity status still applies.

If the ENTITY STATUS is the same as shown above, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.

If the ENTITY STATUS is changed from that shown above, on PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, complete section number 5 titled "Change in Entity Status (from status indicated above)".

For purposes of this notice, small entity fees are 1/2 the amount of undiscounted fees, and micro entity fees are 1/2 the amount of small entity fees.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY

Questions about this communication ?
Contact Customer Services at www.epo.org/contact



Fairbairn, Angus Chisholm
Marks & Clerk LLP
90 Long Acre
London WC2E 9RA
ROYAUME UNI

Date
07.10.16

Reference PN812779EP	Application No./Patent No. 13746373.3 - 1462 / 2813491
Applicant/Proprietor Daiichi Sankyo Company, Limited	

Decision to grant a European patent pursuant to Article 97(1) EPC

Following examination of European patent application No. 13746373.3 a European patent with the title and the supporting documents indicated in the communication pursuant to Rule 71(3) EPC (EPO Form 2004C) or in the information (EPO Form 2004W, cf. Notice from the EPO dated 8 June 2015, OJ EPO 2015, A52) dated 09.05.16 is hereby granted in respect of the designated Contracting States.

Patent No. : 2813491
Date of filing : 08.02.13
Priority claimed : 09.02.12/JPA 2012025754
27.11.12/JPA 2012259122

Designated Contracting States
and Proprietor(s) : AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI
LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Daiichi Sankyo Company, Limited
3-5-1, Nihonbashi-honcho
Chuo-ku
Tokyo 103-8426/JP

This decision will take effect on the date on which the European Patent Bulletin mentions the grant (Art. 97(3) EPC).

The mention of the grant will be published in European Patent Bulletin 16/44 of 02.11.16.

Examining Division

Ladenburger C

Sotoca Usina E

Goss I



Registered letter
EPO Form 2006A 07.15 (29/09/16)

to EPO postal service: 30.09.16
Page: 1 of 1