

P-2020/65026

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0001433**

Solicitud de patente a nombre de **XENON PHARMACEUTICALS INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad XENON PHARMACEUTICALS INC., domiciliada en Burnaby, Canadá, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **9300** notificado electrónicamente el 31 de mayo de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al Título de la Solicitud

Respecto al requerimiento del examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por:

*"COMPOSICIONES Y COMPUESTOS DE SULFONAMIDA SUSTITUIDOS CON
HETEROARILLO CON ACTIVIDAD SELECTIVA SOBRE LOS CANALES DE SODIO"*

2. Modificaciones a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veinticinco (25) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 La reivindicación 1 se ha modificado para especificar más la Fórmula I. El sustento para esta modificación se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud

PCT, por ejemplo, la antigua reivindicación 2; página 15, líneas 19-20; página 16, líneas 31-32; y página 16, líneas 32-34.

- 2.2** La antigua reivindicación 2 se ha modificado para especificar más R¹. El sustento para esta modificación se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en la página 15, líneas 19-20.
- 2.3** Las antiguas reivindicaciones 11 a 12, 15, 19, 21, 23 y 25 (nuevas reivindicaciones 3 a 4, 6 a 9 y 12) se han modificado para ajustarse a la nueva reivindicación 1.
- 2.4** La antigua reivindicación 13 (nueva reivindicación 5) se ha modificado para especificar R². El sustento para esta modificación se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en la página 16, líneas 31 a 32.
- 2.5** El sustento para la nueva reivindicación 10 se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en la página 16, líneas 32 a 34.
- 2.6** El sustento para la nueva reivindicación 11 se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en la antigua reivindicación 17.
- 2.7** El sustento para la nueva reivindicación 13 se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en la reivindicación 28 del PCT; y página 15, líneas 19-20.
- 2.8** El sustento para la nueva reivindicación 14 se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en la reivindicación 29 del PCT; y página 15, líneas 19-20.
- 2.9** El sustento para la nueva reivindicación 15 se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en la reivindicación 30 del PCT.
- 2.10** El sustento para la nueva reivindicación 16 se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en la reivindicación 31 del PCT; y página 16, líneas 31-32.
- 2.11** El sustento para la nueva reivindicación 17 se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en la reivindicación 32 del PCT.

- 2.12** La antigua reivindicación 26 (nueva reivindicación 18) se ha modificado para especificar más el compuesto. El sustento para dicha reivindicación se puede encontrar en toda la descripción de la solicitud PCT, por ejemplo, en las reivindicaciones PCT 13, 16, 20, 22, 24, 27 y 33.
- 2.13** Las antiguas reivindicaciones 28 a 33 (nuevas reivindicaciones 19 a 24) se han modificado para que dependan de la reivindicación 1.
- 2.14** Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2, 4-10, 14, 16-18, 20, 2, 24 y 27.
- 2.15** Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones a las presentadas previamente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de examen de patentabilidad, y también se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020**.

4. Claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

4.1 El examinador ha indicado *"Esta oficina informa que, la característica referente a los solvatos de los compuestos de las reivindicaciones 1-26 y 34, no se encuentra sustentada en la descripción, ya que no se observa el desarrollo de ningún solvato específico y no es posible determinar los solvatos que puedan formar los compuestos reclamados. Se sugiere retirar esta característica de dichas reivindicaciones"*. En este respecto, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo y como se informó previamente, las antiguas reivindicaciones 2, 4 a 10, 14, 16 a 18, 20, 22 y 24 han sido canceladas, lo que hace que su rechazo sea discutible.

Adicionalmente, el solicitante desea afirmar que el término mencionado está sustentado por la descripción. En particular, la presente solicitud define claramente el término "solvato" en la página 20, líneas 26 a 35 de la solicitud PCT (reproducidas a continuación):

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener agua accidental o ser una mezcla de agua más algún disolvente accidental.

La definición anterior describe un método específico para preparar solvatos (*por ejemplo*, cristalización) que un experto en la técnica entendería fácilmente. Por tanto, la solicitud describe cómo preparar solvatos de los compuestos descritos en la presente invención. No es necesario que una descripción contenga un ejemplo práctico (*p. ej.*, un ejemplo práctico de cómo preparar una forma de solvato de cualquiera de los compuestos descritos en la presente solicitud) si la invención se divulga de una manera

tal que un experto en la técnica sea capaz de practicarlo sin una cantidad excesiva de experimentación al leer la presente divulgación. Debido a que la descripción revela que se pueden usar cristalizaciones para producir formas de solvato de los compuestos descritos en la presente solicitud, el solicitante afirma respetuosamente que un experto en la técnica podría preparar fácilmente solvatos de los compuestos descritos en la presente solicitud, basándose en la presente divulgación, sin excesiva experimentación.

La descripción también divulga diversos usos de los compuestos descritos. Por lo tanto, el solicitante afirma que la descripción enseña a un experto en la técnica cómo preparar y utilizar el alcance reclamado de compuestos, así como sus solvatos.

Con base en lo anterior, el solicitante sostiene que las reivindicaciones están respaldadas por la descripción y solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de este rechazo.

4.2 El examinador ha indicado *"Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1-4 no son concisas porque las definiciones de "alquilo", "haloalquilo", "cicloalquilo", "alquileno", "heterocicloalquilo", "heterociclilo" comprenden un número muy extenso de alternativas ya que no definen el rango de átomos que pueden comprender, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción"*. En este respecto, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con dicha objeción, sin embargo, y como se indicó previamente, las antiguas reivindicaciones 2 y 4 han sido canceladas, por lo que su rechazo es discutible. Sin conceder la propiedad de este rechazo, y únicamente con fines de acelerar el proceso, la reivindicación 1 se ha modificado para especificar más los términos "alquilo", "haloalquilo", "cicloalquilo", "alquileno" y "heterociclilo". En consecuencia, el solicitante sostiene que las reivindicaciones modificadas son claras y concisas, y solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de este rechazo.

En cuanto al término "heterocicloalquilo", respetuosamente se llama la atención del examinador en cuanto a que dicho término no está presente en las reivindicaciones

reclamadas en la presente invención. Por tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

4.3 El examinador ha indicado *"Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1-4, 13 y 14 no son concisas porque la expresión "opcionalmente sustituido", seguida de la definición de un radical sin mencionar cuales son las posibles sustituciones, comprende un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción"*. En este respecto, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con dicha objeción, sin embargo, y como se indicó previamente, las antiguas reivindicaciones 2 y 4 han sido canceladas, por lo que su rechazo es discutible. Sin conceder la propiedad de este rechazo, y únicamente con fines de acelerar el proceso, las reivindicaciones se han modificado para enumerar sustituciones específicas para los grupos opcionalmente sustituidos. En consecuencia, el solicitante sostiene que las reivindicaciones modificadas son claras y concisas, y solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de este rechazo.

4.4 El examinador ha indicado *"Esta oficina informa que, la reivindicación 2 no es clara porque presenta un error de redacción en la definición de los radicales R^9 y R^{10} , cuando menciona "cicloalquiloalquilo"*. Se sugiere realizar la corrección pertinente o aclarar a que sustituyente se hace referencia". En este respecto, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con dicha objeción, sin embargo, como se indicó previamente y con el fin de acelerar el proceso, la antigua reivindicación 2 ha sido cancelada, por lo que su rechazo es discutible.

Cabe señalar que el término "cicloalquilalquilo" se define en la presente memoria descriptiva en la página 13, líneas 25-29

4.5 El examinador indica *"Esta oficina informa que, las reivindicaciones 27-33 no se encuentran redactadas de forma adecuada, se sugiere que el preámbulo sea modificado para que en él se haga referencia al menos a una de las reivindicaciones precedentes, por ejemplo, de la siguiente manera: "El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1,*

caracterizado por...". En este respecto, y como se indicó previamente, la antigua reivindicación 27 ha sido cancelada, por lo que su rechazo es discutible. Sin conceder la propiedad de este rechazo, y únicamente con fines de acelerar el proceso, las antiguas reivindicaciones 28 a 33 (nuevas reivindicaciones 19 a 24) se han modificado para que dependan de la reivindicación 1, haciendo que el rechazo de las mismas sea discutible.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye veinticinco (25) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Novedad

El examinador rechaza las reivindicaciones 1 a 34 por supuesta falta de novedad a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos US2018/0162868 (D1), US20090023740 (D2) y Ciapetti P. *et al.* (D3).

A este respecto, me permito resaltar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Es decir, de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, al invento en su totalidad y no a sus componentes de manera aislada.

Al respecto, considero pertinente recalcar que, para considerar que el objeto de la solicitud carece de novedad, se debe contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención en estudio debe estar contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado del arte no debe centrarse o limitarse a los elementos de esta que son previamente conocidos, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto quiere decir que debe analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

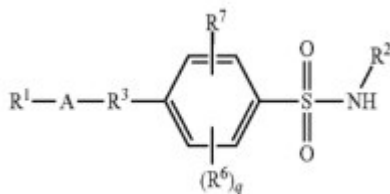
Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está totalmente comprendida en el estado de la técnica, es decir, de forma individual en los documentos D1-D3, lo cual no sucede en este caso.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas en los documentos D1-D3 citados por el examinador.**

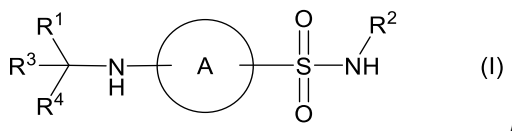
Documento D1

D1 describe compuestos de fórmula (I):

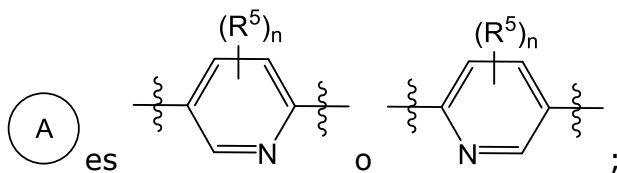


(Fórmula (I) de D1).

La reivindicación 1 modificada cita compuestos de fórmula (I), y estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales de los mismos, mezclas de los mismos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



donde:



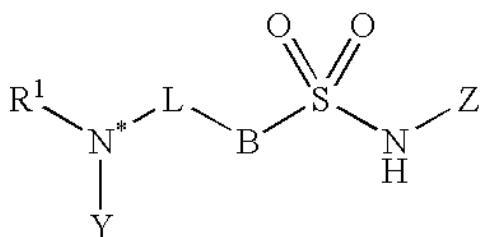
cada n es 1 o 2; y

cada R⁵ es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, ciano o -OR⁷.

Los compuestos actualmente reclamados comprenden una "piridina sustituida" como anillo A; es decir, la piridina del anillo A debe comprender un sustituyente R⁵ que no sea hidrógeno. Mientras que los compuestos descritos en D1 comprenden un anillo de fenilo. Por lo tanto, ninguno de los compuestos descritos en D1 está dentro del alcance de las presentes reivindicaciones, y las presentes reivindicaciones son novedosas con respecto a D1.

Documento D2

D2 describe compuestos bloqueadores de los canales de sodio de Fórmula I:



(Fórmula I de D2).

Los compuestos de D2 comprenden un anillo de fenilo o piridina en la variable B. Sin embargo, ninguno de los compuestos descritos en D2 comprende un grupo piridina sustituido en la variable B, mientras que los compuestos actualmente reclamados deben comprender un grupo piridina sustituido. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones son novedosas con respecto a D2.

Documento D3

D3 es un capítulo de libro de texto sobre el tema de los reemplazos isostéricos.

D3 no describe ningún compuesto que entre dentro del alcance de las reivindicaciones modificadas, por lo que las reivindicaciones modificadas son novedosas con respecto a D3.

Con base en lo anterior, el solicitante sostiene que las nuevas reivindicaciones son novedosas respecto de D1 a D3 y solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de este rechazo.

6. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones a 14 y 7 a 34 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el documento US2018/0162868 (D1). Las reivindicaciones 1 a 4 y 11 a 34 carecen de nivel inventivo a la luz del documento US20090023740 (D2). También indica que las reivindicaciones 7 a 10 carecen de nivel inventivo a la luz del documento Ciapetti P. *et al.* (D3).

En particular, el examinador afirma que los compuestos reclamados difieren de los descritos en D1 en que los compuestos del presente comprenden un anillo de piridina como Anillo A, mientras que los compuestos de D1 comprenden un anillo de fenilo en la posición correspondiente. El examinador afirma además que dicha diferencia no imparte ninguna diferencia técnica o ventaja a los compuestos reclamados, y afirma además que un experto en la técnica podría modificar los compuestos de D1 en vista de D2 y/o D3 para llegar a los compuestos reclamados en la presente invención. El solicitante respetuosamente no está de acuerdo con el examinador.

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea indicar que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas en los documentos citados por el examinador.**

La presente invención

Los canales de sodio dependientes de voltaje (Na_v) son determinantes críticos de la excitabilidad celular en músculos y nervios. $Na_v1.6$ es una isoforma crítica para regular

la señalización neuronal en el cerebro (*Ver*, por ejemplo, la página 1, líneas 11 a 17 de la solicitud PCT).

Ciertas mutaciones de ganancia de función en el gen que codifica Nav1.6 (SCN8A) están asociadas con enfermedades como la epilepsia, los trastornos del espectro autista y el síndrome de encefalopatía epiléptica infantil temprana 13 (EIEE13). Los inhibidores Nav no selectivo se cree que son útiles en el tratamiento de EIEE13, pero provocan efectos secundarios graves. Se cree que la aplicación de un inhibidor selectivo de Nav1.6 mantendría la eficacia al tiempo que reduciría su carga de eventos adversos (*ver*, por ejemplo, página 3, línea a página 5, línea 25 de la solicitud PCT).

Los inhibidores de Nav1.6 son anticonvulsivos.

Nav1.1 es importante para controlar el comportamiento excitador en el cerebro a través de su acción en interneuronas inhibitoras (*ver*, por ejemplo, página 1, línea 33 a página 2, línea 14 de la solicitud PCT). Las mutaciones en el gen Nav1.1 (SCN1A) que resultan en la pérdida de función de Nav1.1 están asociadas con la epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI, también conocida como síndrome de Dravet) (*ver*, por ejemplo, página 2, línea 15 a página 3, línea 7 de la solicitud PCT).

Como se indica en la solicitud PCT (*ver* la página 3, líneas 8 a 12 de la solicitud PCT, énfasis agregado):

Los fármacos antiepilépticos clínicamente útiles que se dirigen a los canales de sodio dependientes de voltaje de forma **no selectiva, como la carbamazepina y la fenitoína, están contraindicados para los pacientes con SMEI**, ya que pueden exacerbar las convulsiones en estos pacientes (Wilmshurst, JM *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, págs. 1185-1197). Se **presume que** esto se debe a que **los pacientes no pueden tolerar más reducciones en la función de Nav1.1**.

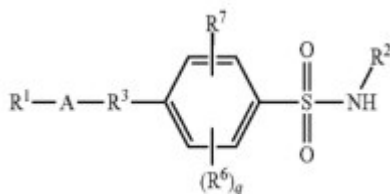
Por lo tanto, los antagonistas de Nav1.6 que respetan el Nav1.1 y otros receptores fuera del objetivo son muy deseables ya que se espera que tengan una eficacia y un índice terapéutico mejorados en relación con los fármacos bloqueadores de Nav disponibles actualmente (*ver*, por ejemplo, página 6, líneas 27–32 de la solicitud PCT).

Los compuestos de la presente invención satisfacen esta necesidad proporcionando compuestos que mantienen una actividad razonable en Nav1.6, al tiempo que tienen

una inhibición reducida de $Na_v1.1$ (ver, por ejemplo, Tabla 1, páginas 186-187 de la solicitud PCT).

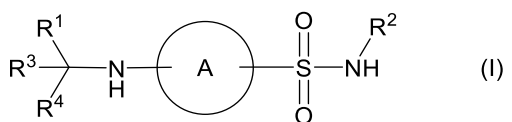
Documento D1

D1 describe compuestos de fórmula (I):

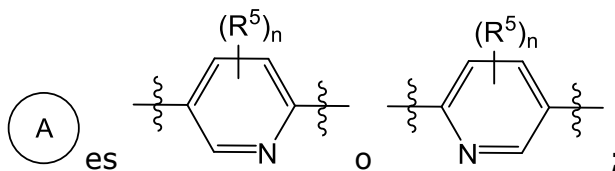


(Fórmula (I) de D1).

La reivindicación 1 modificada cita compuestos de fórmula (I), y estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales de los mismos, mezclas de los mismos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



donde:



cada n es 1 o 2; y

cada R^5 es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, ciano o -OR⁷.

Como se indicó anteriormente y lo reconoció el examinador, los compuestos reclamados difieren de los descritos en D1 en que los compuestos de D1 comprenden un anillo de fenilo, mientras que los compuestos del presente comprenden una "piridina sustituida" como anillo A. Es decir, la piridina del anillo A debe comprender un sustituyente R^5 que no sea hidrógeno.

Un efecto técnico de esta sustitución es proporcionar compuestos que mantienen la actividad en $Na_v1,6$, mientras exhiben una actividad reducida en $Na_v1,1$.

El Anexo 1, adjunto al presente memorial, proporciona una serie de comparaciones entre los compuestos de la presente invención y los compuestos de D1. En cada par de compuestos, la única diferencia entre ellos es el anillo central (*es decir*, un anillo de fenilo sustituido en los compuestos de D1 y un anillo de piridilo sustituido en los compuestos de la presente solicitud).

Todos y cada uno de los compuestos de ejemplo de la presente invención que se muestran en el Anexo 1 mantienen actividad en $Na_v1.6$ (*p. ej.*, tienen una IC_{50} en $Na_v1.6$ de $< 10 \mu M$), mientras que tienen una IC_{50} en $Na_v1.1$ de $> 30 \mu M$ (*es decir*, mayor que el límite de detección del ensayo).

Por otra parte, todos los compuestos de D1 exhiben inhibición de $Na_v1.1$ dentro del límite de detección del ensayo (*es decir*, $< 30 \mu M$, típicamente $< 20 \mu M$).

Aunque no es posible una comparación *directa* entre D1 y los compuestos de la presente solicitud, los compuestos mostrados en el Anexo 1 demuestran claramente la tendencia general de *mantener* la actividad en $Na_v1.6$ mientras *se reduce* la actividad en $Na_v1.1$. En particular, las filas 3 a 5 del Anexo 1 demuestran que en una variedad de sustituyentes diferentes del anillo A, se observa el mismo efecto de ablación de la actividad inhibidora en $Na_v1.6$ *frente a D1*.

Puede concluirse razonablemente que este efecto es atribuible al cambio en el anillo A de fenilo (como se encuentra en D1) a piridina (como se encuentra en la presente invención), más que a los sustituyentes específicos en el anillo de piridina.

También se observa que la actividad en $Na_v1.6$ es mayor para los compuestos que tienen un sustituyente en el anillo de piridina (anillo A); esto también lo demuestran los compuestos de las filas 3 a 5 del Anexo 1. El ejemplo 5, que no tiene sustituyente en el anillo A, tiene una IC_{50} de $Na_v1.6$ de $8,472 \mu M$. Por otro lado, los Ejemplos 7 y 31, que están ambos sustituidos en el anillo de piridina, tienen valores de IC_{50} más bajos (*es decir*, más activos) de $5,821 \mu M$ y $1,499 \mu M$, respectivamente.

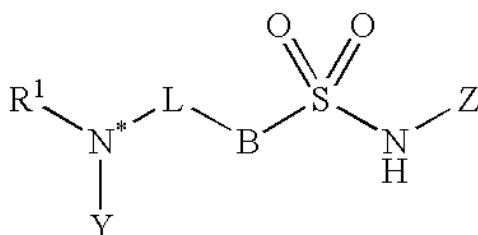
Nada en los documentos citados llevaría al experto a reemplazar un anillo de fenilo sustituido de un compuesto de D1 con un anillo de piridina sustituido como se encuentra en los compuestos definidos por las nuevas reivindicaciones.

Ciertamente, el experto no lo habría hecho con una *expectativa razonable* de proporcionar antagonistas de $Na_v1.6$ que muestren una inhibición reducida de $Na_v1.1$.

Al menos por estas razones, las nuevas reivindicaciones son inventivas a la vista de D1.

Documento D2

D2 describe compuestos de Fórmula I:



(Fórmula I de D2).

El examinador afirma que D2 describe compuestos bloqueadores de los canales de sodio que comprenden anillos de fenilo y piridina. El examinador afirma además que un experto en la técnica modificaría los compuestos de D1 en vista de D2 para reemplazar los anillos de fenilo de los compuestos de D1 con anillos de piridina.

El solicitante respetuosamente no está de acuerdo con el examinador por al menos las siguientes razones.

En primer lugar, aunque D2 describe compuestos ejemplares que comprenden anillos de fenilo y piridilo en el grupo B, el examinador no ha identificado ninguna divulgación en D2 que enseñe o sugiera la sustitución de un anillo de fenilo por un anillo de piridina. El examinador no ha identificado ninguna divulgación en D2 que enseñe o sugiera ventajas de reemplazar un anillo de fenilo con un anillo de piridina, o cómo un experto en la materia haría dichas modificaciones.

En segundo lugar, el examinador no ha identificado ningún compuesto descrito en D2 que comprenda un anillo de piridina sustituido en el grupo B. Los compuestos reclamados comprenden un anillo de piridina como anillo A, que debe estar sustituido por 1 o 2 grupos R⁵ (*es decir*, cada R⁵ se selecciona independientemente entre alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, ciano o -OR⁷). Sin embargo, el examinador no ha identificado ninguna divulgación en D2 que enseñe o sugiera alguna ventaja de reemplazar un anillo de fenilo con un anillo de piridina, y mucho menos un anillo de piridina sustituido, como se reclama actualmente.

En tercer lugar, aunque D2 describe compuestos que pueden ser útiles como inhibidores de los canales de sodio, el examinador no ha identificado ninguna divulgación en D2

que enseñe o sugiera el desarrollo de compuestos que inhiban selectivamente $Na_v1.6$ sobre $Na_v1.1$. Como se analizó anteriormente, los compuestos reclamados exhiben una actividad inhibitoria razonable en $Na_v1.6$, mientras que tienen una inhibición reducida de $Na_v1.1$. De hecho, D2 no proporciona compuestos con actividad reducida en $Na_v1.1$, y mucho menos proporciona compuestos que inhiben selectivamente $Na_v1.6$ sobre $Na_v1.1$. Por tanto, un experto en la técnica no recurriría a D2 para resolver el problema de proporcionar compuestos que *mantengan* la actividad en $Na_v1.6$ con actividad *reducida* en $Na_v1.1$.

Por lo tanto, es sólo con un uso inadmisibles de la retrospectiva, y sólo con la presente solicitud en mano, que un experto en la técnica buscaría D2 para reemplazar el grupo fenilo de los compuestos de D1 con un anillo de piridina. Sin embargo, incluso si un experto en la materia hiciera dicha modificación (lo que el solicitante sostiene que un experto en la técnica no haría), el examinador no ha identificado ninguna divulgación en D2 que enseñe o sugiera reemplazar un anillo de fenilo con un anillo de piridina sustituido. El examinador tampoco ha identificado ninguna divulgación que indique que dicha modificación mantendría la actividad en $Na_v1.6$ y al mismo tiempo reduciría la actividad en $Na_v1.1$.

Al menos por estas razones, las reivindicaciones recientemente modificadas son inventivas en vista de D1 tomado en combinación con D2.

Documento D3

El examinador ha sugerido que D3 enseña que la sustitución de fenilo por piridilo es obvia porque D3 dice en la página 298:

En la concepción de medicamentos "yo también", así como en la obtención de una posición más fuerte en materia de patentes, la sustitución bioisostérica de los sistemas de anillos ha desempeñado un papel fundamental en el diseño de fármacos. La sustitución de $-CH=$ por $-N=$ o $-CH=CH-$ por $-S-$ en anillos aromáticos ha sido una de las aplicaciones más exitosas del isosterismo clásico.

Sin embargo, D3 también continúa diciendo, en el párrafo que une las páginas 298 y 299 (énfasis añadido):

En todos estos casos no se encuentra ninguna diferencia de actividad esencial entre el fármaco original y su isómero. **Sin embargo, puede ocurrir que el**

procedimiento falle. Binder *et al.* por ejemplo, informaron que la tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-metilsulfonamida, el análogo de tiofeno del fármaco anticonvulsivo zonisamida (Figura 15.9), **era prácticamente inactiva contra las convulsiones inducidas por pentetrazol o electroshock en ratones**, incluso en dosis altas.

Por lo tanto, D3 sugiere que aunque ciertas sustituciones se han hecho isostéricamente en el pasado, de hecho no se puede considerar que esos grupos funcionen en todas las situaciones, porque se sabe que a veces el “procedimiento [de reemplazo bioisotérico] falla”.

D3 reconoce, en la página 299, columna de la izquierda (énfasis añadido):

Un programa típico de optimización de clientes potenciales a menudo implica un proceso **de prueba y error** para reemplazar la funcionalidad química, incluidos los anillos, y en la mayoría de los casos este ejercicio intelectual se basa en el conocimiento y el recuerdo del químico de su experiencia pasada. **Como fuente de inspiración**, en los siguientes párrafos se enumeran algunos ejemplos de bioisómeros de los anillos más encontrados en moléculas biológicamente activas.

En consecuencia, la enseñanza de D3 debe verse sólo como una “*invitación a probar*”, por ejemplo, la sustitución de $-\text{CH}=\text{}$ por $-\text{N}=\text{}$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ por $-\text{S}-$ en un anillo aromático.

Según las enseñanzas de D3, el experto en la materia esperaría tener que emprender un programa de investigación completo para poder llegar a la invención actualmente reivindicada.

Es sólo con un uso inadmisibles de la retrospectiva, y sólo con la presente solicitud en la mano, que el examinador puede centrarse en la única modificación *requerida* (*es decir*, la sustitución del fenilo de D2 por el piridilo de la presente invención) entre las muchas posibles “modificaciones bioisotéricas” que el experto podría *considerar* a la luz de D3.

De hecho, incluso si el experto hiciera la sustitución como sugiere el examinador, entonces D3 enseña a esperar que “no se encuentre ninguna diferencia de actividad esencial” entre el fármaco original y su isómero. En cambio, como se analizó anteriormente, el solicitante ha demostrado que *existe* una diferencia en la actividad.

Es decir, que los compuestos de la invención muestran una inhibición reducida de Nav1.1. El experto *no podría haber esperado razonablemente* este efecto.

Al menos por estas razones, las reivindicaciones recientemente modificadas son inventivas en vista de que D1 se toma en combinación con D2 y/o D3.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1, D2 y D3 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 25, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

7. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones.
- Anexo 1.
- Recibo de pago correspondiente a Tasa de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

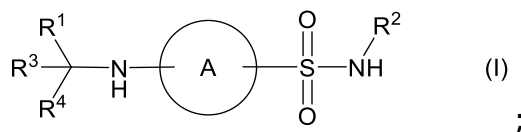
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

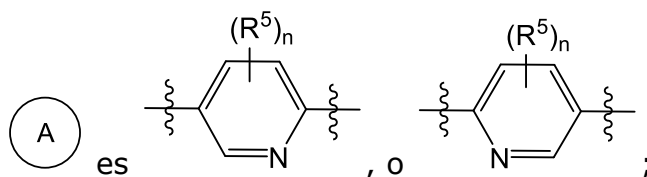
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de fórmula (I):



como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



cada n es 1 o 2;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰, y *N*-heterociclilalquilo; en donde el *N*-heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido en la parte *N*-heterociclilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y halo;

R² es un *N*-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y halo; o

R² es un *N*-heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, halo, y haloalquilo;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R⁵ es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, ciano o -OR⁷;

R⁷ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R⁸ es un enlace directo o una cadena alquilenol lineal o ramificada; y

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo,

cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo; en donde:

arilo se refiere a un radical del sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático;

cicloalquilo se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que contiene átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono; y

heteroarilo se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático;
en donde:

cada alquilo comprende de uno a doce átomos de carbono;

cada haloalquilo comprende de uno a doce átomos de carbono sustituidos por uno o más radicales halo;

cada cicloalquilo es un hidrocarburo monocíclico o policíclico, que puede comprender sistemas de anillos condensados o con puentes, que comprenden de tres a quince átomos de carbono;

cada alquilenos comprende de uno a doce átomos de carbono;

cada heterociclilo es un radical anular no aromático estable de 3 a 18 miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada arilo comprende de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático;

cada cicloalquilalquilo tiene la fórmula $-R_bR_g$, en la que R_b es una cadena de alquilenos que comprende de uno a doce átomos de carbono, y R_g es un cicloalquilo, que puede ser un hidrocarburo monocíclico o policíclico, que puede comprender sistemas de anillos condensados o con puentes, que comprenden de tres a quince átomos de carbono;

cada heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático;

cada *N*-heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático, en el que al menos un heteroátomo es nitrógeno.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ o *N*-heterociclilalquilo;

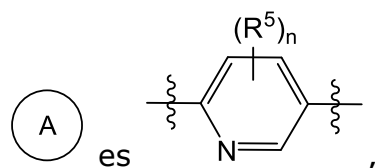
en donde el *N*-heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido en la parte *N*-heterociclilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y halo;

R^8 es una cadena de alquileo lineal o ramificada;

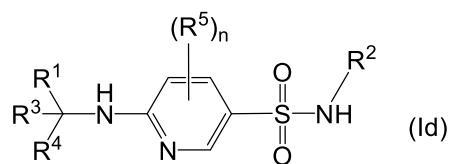
R^9 es hidrógeno o alquilo; y

R^{10} es hidrógeno o alquilo.

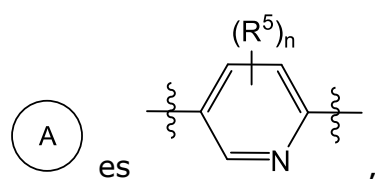
3. El compuesto de la Reivindicación 2, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



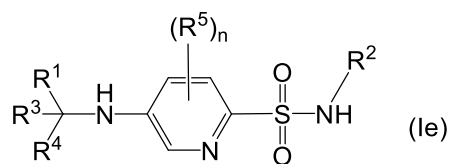
en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Id):



4. El compuesto de la Reivindicación 2, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



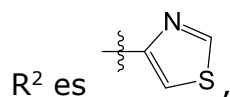
en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Ie):



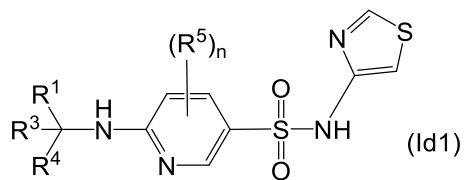
5. El compuesto de la Reivindicación 3 o 4, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^2 es un *N*-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y halo.

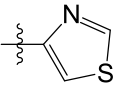
6. El compuesto de la Reivindicación 3, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

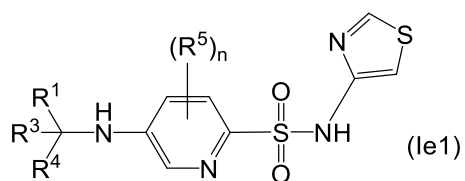


en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Id1):

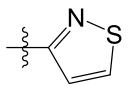


7. El compuesto de la Reivindicación 4, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

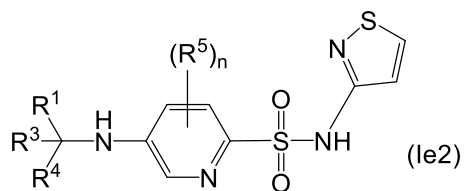
R^2 es , en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Ie1):



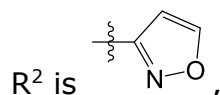
8. El compuesto de la Reivindicación 4, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^2 is ,

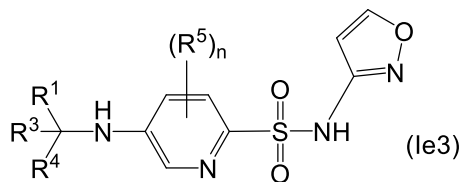
en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Ie2):



9. El compuesto de la Reivindicación 4, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



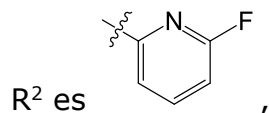
en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Ie3):



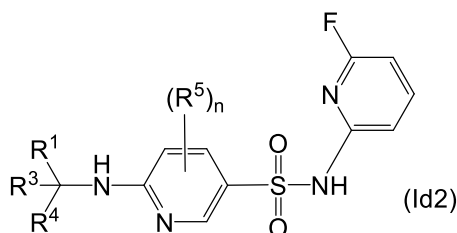
10. El compuesto de la Reivindicación 3 o Reivindicación 4, en donde:

R^2 es un *N*-heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, halo y haloalquilo.

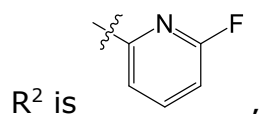
11. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde:



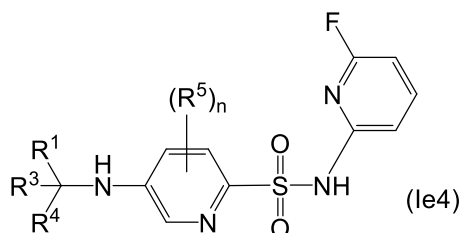
en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Id2):



12. El compuesto de la Reivindicación 4, como un estereoisómero individual, enantiómero o tautómero del mismo, o una mezcla del mismo; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Ie4):



13. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde:

R^1 es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ y *N*-heterociclilalquilo;

en donde el *N*-heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido en la parte *N*-heterociclilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y halo.

14. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde:

R^1 es isoquinolinilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ o *N*-heterociclilalquilo;

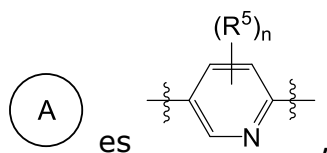
en donde el *N*-heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido en la parte *N*-heterociclilo con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y halo;

R^8 es una cadena alquilenos lineal o ramificada opcionalmente;

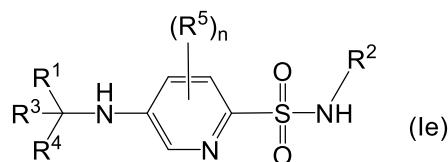
R^9 es hidrógeno o alquilo; y

R^{10} es hidrógeno o alquilo.

15. El compuesto de la Reivindicación 14, en donde:



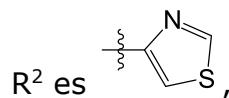
en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Ie):



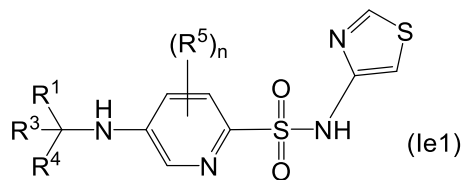
16. El compuesto de la Reivindicación 15, en donde:

R^2 es un N-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y halo.

17. El compuesto de la Reivindicación 15, en donde:



en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (Ie1):



18. El compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado de:

(S)-5-cloro-6-((1-(5-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida;

(S)-5-cloro-6-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida;

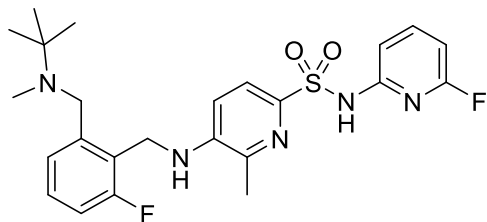
6-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-2-metil-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida;

- 6-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 6-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-cloro-*N*-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-2-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida;
- 6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiridina-3-sulfonamida;
- 5-cloro-6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)piridina-3-sulfonamida;
- (*S*)-5-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-4-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((2,2-dimetilazetidin-1-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-3-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 4-(difluorometil)-5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 6-(difluorometil)-5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-fluoro-6-((3-metilazetidin-1-il)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;

- 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-3,6-difluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)-4-(trifluorometil)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-(((1*s*,4*s*)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-(((1*s*,4*s*)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-bromo-3,6-difluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-3-(trifluorometil)bencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-ciclopropil-3-fluoro-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(isotiazol-3-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida;

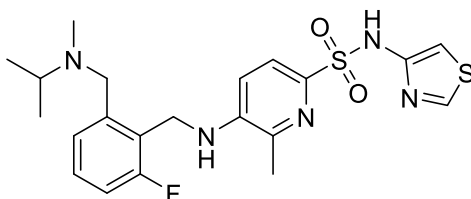
5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(isotiazol-3-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida;
5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(isotiazol-3-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida;
5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-3-fluoro-*N*-(isoxazol-3-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida;
5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida;
5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida;
5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida;
5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida ;
5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-3-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida;
3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida; y
5-((isoquinolin-8-ilmetil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida;
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la Reivindicación 1, que es 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida, representado por la fórmula:



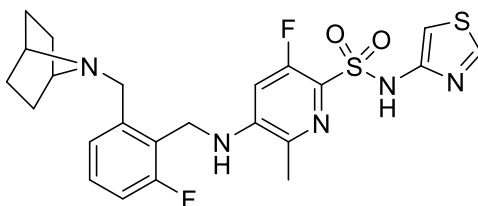
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la Reivindicación 1, que es 5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)-amino)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida, representado por la fórmula:



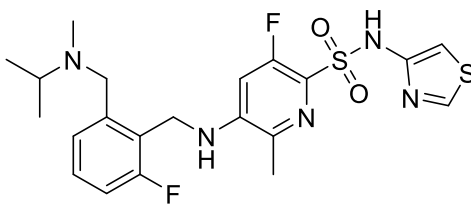
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto la Reivindicación 1, que es 5-((2-((azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida, representado por la fórmula:



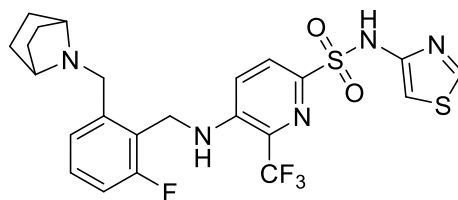
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la Reivindicación 1, que es 3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)-amino)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida, representado por la fórmula:



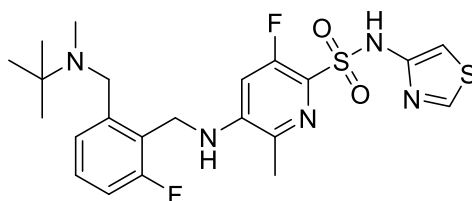
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la Reivindicación 1, que es 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)piridina-2-sulfonamida, representado por la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

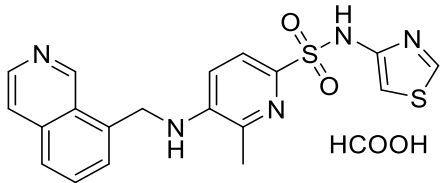
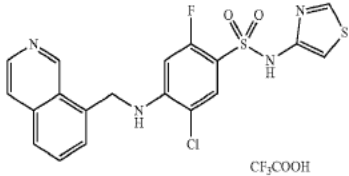
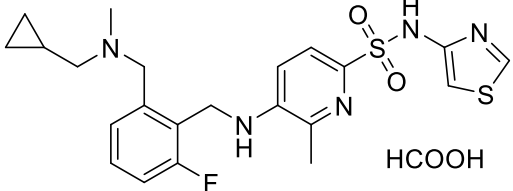
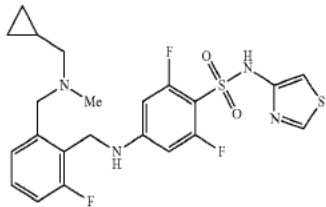
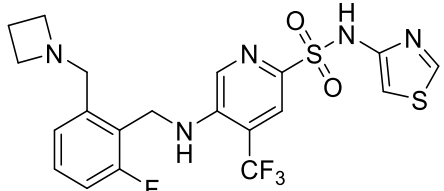
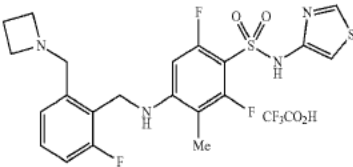
24. El compuesto de la Reivindicación 1, que es 5-((2-((*tert*-butil(metil)amino)-metil)-6-fluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida, representado por la fórmula:

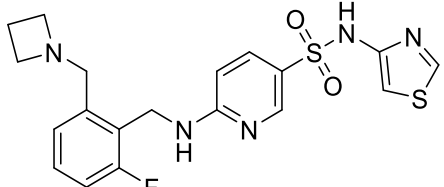
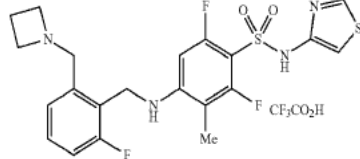
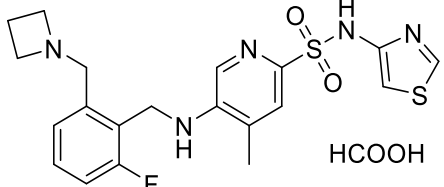
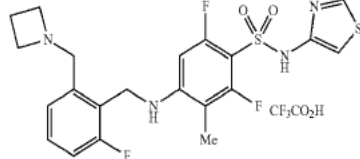
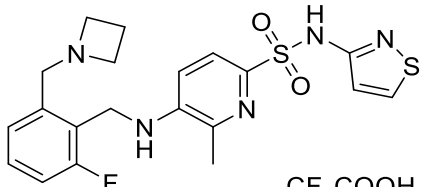
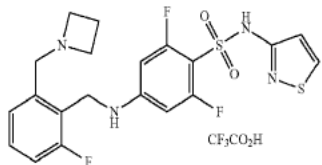


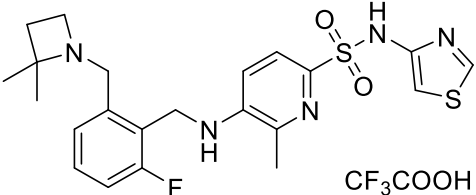
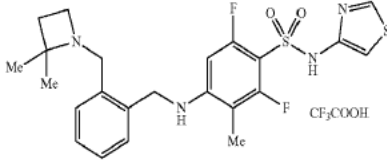
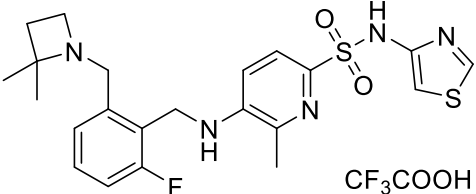
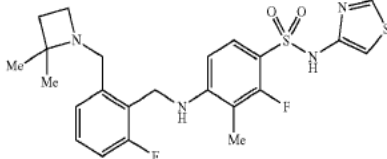
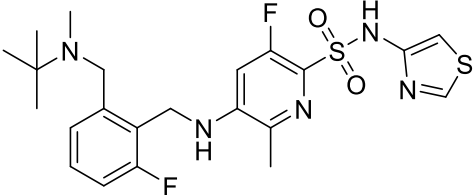
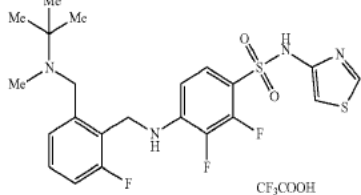
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Annex 1 – Comparison of Activity of Presently Disclosed Compounds and D1

Entry No.	Example from Present Application	Flux * Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	Flux * Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	Example from D1	Flux ^ Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	Flux ^ Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
1	 Example 16 Page 115 of the PCT pamphlet	1.271	30.000	 Example 96	0.239	12.647
2	 Example 15 Page 113 of the PCT pamphlet	0.286	30.000	 Example 187	0.065	12.353
3	 Example 31 Page 140 of the PCT pamphlet	1.499	30.000	 Example 304	0.008	5.297

Entry No.	Example from Present Application	Flux * Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	Flux * Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	Example from D1	Flux ^ Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	Flux ^ Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
4	 Example 5 ^T Page 85 of the PCT pamphlet	8.472	30.000	 Example 304	0.008	5.297
5	 Example 7 Page 88 of the PCT pamphlet	5.821	30.000	 Example 304	0.008	5.297
6	 Example 20 Page 125 of the PCT pamphlet	0.067	30.000	 Example 188	0.025	9.200

Entry No.	Example from Present Application	Flux * Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	Flux * Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	Example from D1	Flux ^ Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	Flux ^ Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
7	 Example 8 Page 91 of the PCT pamphlet	0.719	30.000	 Example 305	0.057	14.214
8	 Example 8 Page 91 of the PCT pamphlet	0.719	30.000	 Example 306	0.241	18.134
9	 Example 48 Page 176 of the PCT pamphlet	0.084	30.000	 Example 203	0.225	26.596

* Flux data provided in Table 1 on pages 186-187 of the PCT Pamphlet.

^ Flux data provided in Table 1 on pages 275-277 of the PCT Pamphlet.

^T Not encompassed by the newly amended claims due to lack of a substituent “R⁵” on central pyridine ring.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0001433
Recibo: 23-206556
Fecha: 31/08/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 865415
CUS: 131581073

Patente PCT
COMPUESTOS DE SULFONAMIDA SUSTITUIDOS CON HETEROARILLO Y SU USO COMO AGENTES
TERAPÉUTICOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000