

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074430- -00007-0000

Fecha: 2013-05-02 15:16:43
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 11

Re.: Código 011-378-444
Expediente No. 10-74.430
Fase nacional de Solicitud
de Patente PCT
LG LIFE SCIENCES LIMITED

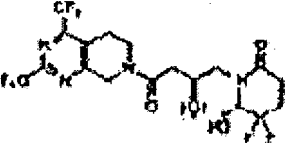
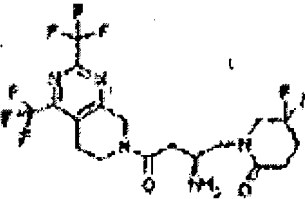
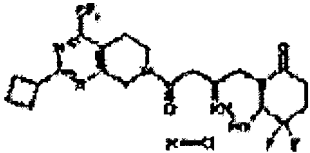
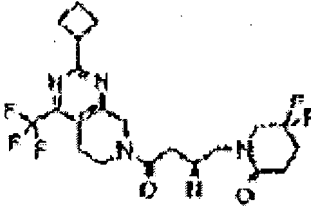
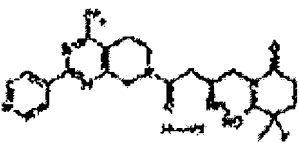
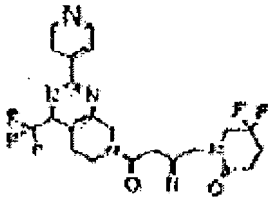
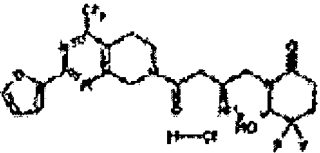
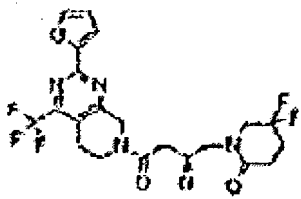
En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

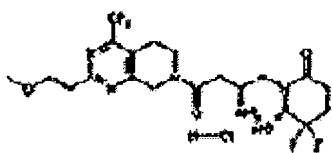
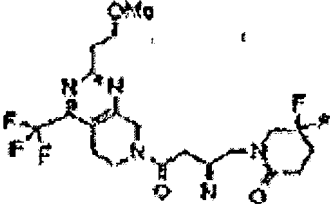
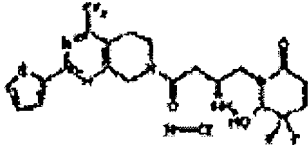
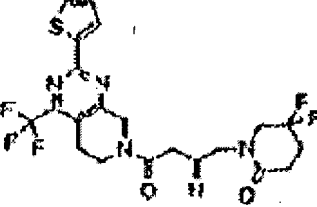
1. Adjuntó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual ha sido debidamente revisado y corregido.
2. Cabe anotar que la presente invención proporciona los ejemplos por medio de la revelación de la especificación y los ejemplos demuestran que los compuestos de la reivindicación 1 tienen efecto sobre mejoras de la actividad inhibitoria de la DPP-IV y la selectividad por la misma. Por tal razón, los compuestos de las reivindicaciones 1-9 pueden preverse de forma suficiente a partir de la descripción como queda estipulado en los Ejemplos.

Además, la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente puede entender suficientemente la esencia de la invención en estudio y también reproducirla con facilidad. Por otra parte, si los compuestos de las reivindicaciones 1-9 se limitan a algunos específicos, que se revelan en los Ejemplos, dicha limitación haría que el alcance de la invención en estudio quedara excesivamente estrecho.

3. Con respecto al rechazo relacionado con el nivel inventivo, el Examinador sostiene que específicamente, la comparación entre los compuestos de la invención con una mejor IC₅₀ frente a los compuestos estructuralmente más cercanos de D1, es decir, aquellos de D1 que no tienen el -OH- como constituyente del anillo B, arroja que no

en todos los casos mejoró la IC₅₀, y cabe anotar que no hay respaldo para una mayor potencia para los compuestos en los cuales el sustituyente X es C=O, solamente en aquellos en los cuales es CH-OH; además, es importante destacar que el documento D1 muestra compuestos que tienen valores todavía mejores de IC₅₀ que los de la invención, como se presenta a continuación:

1C ₅₀ de los compuestos de la invención	1C ₅₀ de los compuestos de D1
Ejemplo 2 (Fl. 38 y Fl. 67, tabla 2) 	Ejemplo 83 (página 146) 
Ejemplo (Fl. 41 y Fl. 67, tabla 2) 	Ejemplo 113 (página 180) 
Ejemplo (Fl. 42 y Fl. 67, tabla 2) 	Ejemplo 57 (página 112) 
Ejemplo (Fl. 44 y Fl. 67, tabla 2) 	Ejemplo 65 (página 120) 
Ejemplo (Fl. 40 y Fl. 67, tabla 2)	Ejemplo 53 (página 108)

	
Ejemplo (Fl. 48 y Fl. 67, tabla 2)	Ejemplo 63 (página 118)
	

Sin embargo, el Examinador debería notar que, tal como se puede ver en la anterior tabla, los Ejemplos 2, 6, 8, 10 y 12 de conformidad con la presente invención tienen una estructura parcialmente similar a la de los Ejemplos 83, 57, 65, 53 y 118 de D1, pero difieren de los Ejemplos de D1 en el X sustituido por al menos un grupo hidroxilo o carbonilo en la estructura B. Por tal razón, es cierto que los Ejemplos de la presente invención exhiben mejoras significativas de la actividad inhibitoria de DDP-IV más que los Ejemplos de D1 por las diferencias que aparecen en la tabla que se presenta a continuación.

La presente invención		D1 (WO 2006/104356)	
1C ₅₀ (nM)		1C ₅₀ (nM)	
Ejemplo 2	5	Ejemplo 83	18
Ejemplo 6	10	Ejemplo 57	48
Ejemplo 8	6	Ejemplo 65	12
Ejemplo 10	14	Ejemplo 53	26
Ejemplo 12	10	Ejemplo 118	35

4. Además, el Examinador debería notar que los compuestos de conformidad con la presente invención tienen efecto sobre mejoras tanto de la actividad inhibitoria como de la selectividad de DPP-IV.

Específicamente, la presente invención enseña en el último párrafo de la página 12 al primer párrafo de la página 13 de la versión en inglés que de acuerdo con varios

24

experimentos llevados a cabo por los inventores de la presente invención, se confirmó que los compuestos de Fórmula I exhiben mejoras significativas de la actividad inhibitoria y la selectividad de DPP-IV gracias a la introducción de aminas que tienen excelentes efectos inhibitorios de DPP-IV dentro del sustituyente A y la introducción de ciertos grupos sustituyentes (como grupos hidroxilo o carbonilo) como sustituyente B dentro de la estructura existente del anillo.

5. En lo que concierne a la selectividad, teniendo en consideración informes recientes que demuestran que la baja selectividad de otros DPP del estado de la técnica puede dar lugar a una diversidad de efectos adversos (ver la página 7 de la presente especificación), por tal razón una alta selectividad por DPP-IV es un factor de gran importancia.

A este respecto, la alta selectividad por DPP-IV de los compuestos de acuerdo con la presente invención queda demostrada por el resultado del Ejemplo Experimental 2 de la presente invención.

El Ejemplo Experimental 2 fue diseñado para medir la actividad inhibitoria de la enzima de algunos compuestos de los Ejemplos 1 a 22 de la presente invención e inhibidores conocidos de DPP-IV para comparar la selectividad de la enzima por DPP de estos compuestos. Entre ellos, el Ejemplo 83 va dirigido al compuesto de D1.

Inhibidores	DPP-II (µM)	DPP-IV (nM)	DPP-VIII (µM)	DPP-IX (pM)
Ejemplo 2	>400	5	>400	>400
Ejemplo 5	>161	17	>400	>400
Ejemplo 6	>70	10	>127	>100
Ejemplo 8	>80	6	>400	>130
Ejemplo 10	>400	14	>400	>210
Ejemplo 12	>50	10	>400	>110
Ejemplo 83 ^a	>400	18	15	124
Vildagliptina (Novartis) ^b	>10	62	>10	1,3
Sitagliptina	>100	18	48	>100

(Merck) ^c				
----------------------	--	--	--	--

Como se puede ver en los resultados de la Tabla 2 que aparece arriba, los compuestos de la presente invención exhibieron excelente selectividad de DPP-IV en comparación con el inhibidor de la DPP-IV de D1 porque el inhibidor de la DPP-IV de D1 también es efectivo para DPP-VIII y DPP-IX. Este resultado significa que la toxicidad potencial de los compuestos debida a las reacciones colaterales se puede minimizar.

6. A este respecto, el Examinador sostiene que sin embargo, los datos de la valoración de selectividad de DPP-IV llevada a cabo por la Solicitante no son concluyentes porque no existen datos de selectividad de una valoración hecha con los compuestos de D1, es decir, el hecho de que D1 no muestre datos de selectividad no significa que los compuestos de D1 no sean selectivos de DPP-IV, esto teniendo en cuenta que además la valoración llevada a cabo por el Solicitante solamente se refiere a un único compuesto de D1 (Fl. 67, ejemplo 83a).

No obstante, el Examinador debería notar que el Ejemplo 2 de la presente invención tiene una estructura parcialmente similar a la del Ejemplo 83 de D1 por cuanto la aseveración del Examinador apenas difiere de los Ejemplos de D1 en X sustituido por al menos un grupo hidroxilo o un grupo carbonilo en la estructura B y el Ejemplo 2 de la presente invención también exhibe mejoras significativas tanto en la actividad inhibitoria como en la selectividad por DPP-IV más que en el Ejemplo 83 de D1. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente puede prever de modo suficiente que todos los compuestos de la presente invención exhibirán excelente selectividad por la DPP-IV, en comparación con los inhibidores de la DPP-IV de D1 por los Ejemplos 2 de la presente invención porque el Ejemplo 82 de D1 no tiene sustituyente hidroxilo ni sustituyente carbonilo como constituyente para el B como los otros compuestos de D1.

7. Por las anteriores razones, resulta obvio para la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente que es difícil obtener los compuestos de la presente invención en todo momento de D1 y que tampoco es fácil prever el efecto de la

presente invención. Así las cosas, se determina que la presente invención tiene nivel inventivo con respecto a D1.

8. Además, se ha modificado la reivindicación 9 eliminando los términos: "I-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona", "I-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-4-oxo-butyl]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona", "I-[(S)-2-amino-4-[2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butyl]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; y "I-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butyl]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona", porque son compuestos que se superponen en la reivindicación 9.

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

De Ustedes Atentamente,

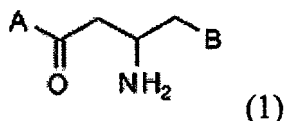

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

1

REIVINDICACIONES

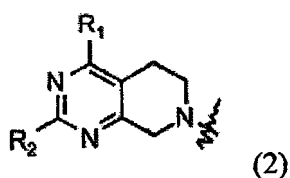
1.- Un compuesto representado por la fórmula 1:

5



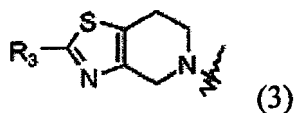
en donde A se selecciona de un sustituyente de fórmula 2:

10



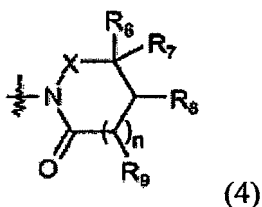
en donde R_1 es hidrógeno o CF_3 , y R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{10} sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, arilo de C_4 - C_8 sustituido o no sustituido y heteroarilo de C_3 - C_7 sustituido o no sustituido; y un sustituyente de fórmula 3:

20



en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de C_1 - C_4 sustituido o no sustituido; y B se selecciona del grupo que consiste en un sustituyente de fórmula 4:

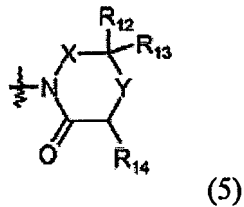
25



en donde X es $-CR_4R_5-$ o $-CO-$, en donde R_4 y R_5 son, cada uno independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de R_4 y R_5 sea hidroxilo; cada uno de R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, y n

30

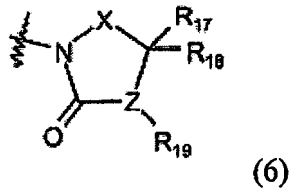
es 0 o 1; un sustituyente de fórmula 5:



5

en donde: X es $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$ o $-\text{CO}-$, en donde R_{10} y R_{11} son, cada uno independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de R_{10} y R_{11} sea hidroxilo, cada uno de R_{12} , R_{13} y R_{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, y Y

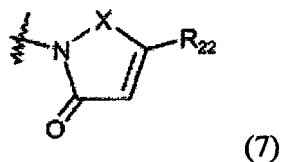
10 es oxígeno o azufre; un sustituyente de fórmula 6:



15

en donde X es $-\text{CR}_{15}\text{R}_{16}-$ o $-\text{CO}-$, en donde R_{15} y R_{16} son, cada uno independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de R_{15} y R_{16} sea hidroxilo, Z es $-\text{CH}-$ u oxígeno, siempre que cuando Z sea oxígeno, R_{19} esté ausente, y cada uno de R_{17} , R_{18} y R_{19} se selecciona independientemente del grupo que

20 consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido; y un sustituyente de fórmula 7:



25

en donde X es $-\text{CR}_{20}\text{R}_{21}-$ o $-\text{CO}-$, en donde R_{20} y R_{21} son, cada uno independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de R_{20} y R_{21} sea hidroxilo, y R_{22} es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde cuando el alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo es sustituido, el sustituyente es alquilo de

30

9

C₁-C₁₀ o halógeno.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el halógeno es flúor.

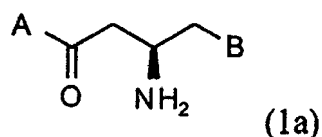
4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A en la fórmula 1 es un sustituyente representado por la fórmula 2, en donde R₁ es hidrógeno o CF₃, y R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₅, cicloalquilo de C₃-C₆, heterocicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₄-C₈ y heteroarilo de C₃-C₇, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con halógeno.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque cuando R₂ es heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ no sustituido o sustituido con halógeno, o heteroarilo de C₃-C₇ no sustituido o sustituido con halógeno, el heterocicloalquilo o heteroarilo es cualquiera seleccionado del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, pirrolidina, imidazol, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piridina, piridinona, piridazina, pirazina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina, piridazinona, tetrazol, triazol, triazolidina y azepina.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R₂ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo, propilo, butilo, t-butilo, ciclobutilo, piridina, furano, metoxietilo, tiofeno y 4-fluorofenilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque B en la fórmula 1 es un sustituyente representado por la fórmula 4 en donde X es -(CH-OH)- o -CO-, R₆ y R₇, cada uno independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo de C₁-C₄ no sustituido, y R₈ y R₉ son, cada uno independientemente, hidrógeno.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es un compuesto de fórmula 1a:



en donde A y B son como se define para la fórmula 1.

- 5 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es cualquiera de los siguientes compuestos:
- 1-[(2S)-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-(6R)-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 1-[(2S)-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-(6S)-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 10 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-propil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 15 1-[(S)-2-amino-4-(2-ciclobutil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 20 1-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 1-[(S)-2-amino-4-[2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 25 1-[(S)-2-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;
- 1-[(S)-2-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-3,3-difluoro-piperidin-2,6-diona;
- 30 1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;

1-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;

1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;

5 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-propil-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;

1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona;

10 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-3-metil-piperidin-2,6-diona; y

1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-3-metil-pirrolidin-2,6-diona.