

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, E

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-010027- -00006-0000

Fecha: 2011-04-20 15:10:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ARRAY BIOPHARMA, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXCROMAN CARBOXÍLICO 6-SUSTITUIDO".-Clase C07D 311/04.-Expediente número 11-010.027.-

1. Me refiero al Oficio No. **05810** dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 1 de Abril de 2011.

2. En respuesta a su comunicación arriba referida y estando dentro del término establecido para ello, atentamente me permito allegar el recibo de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones 11 a 28, las cuales deberán ser estudiadas junto con la presente solicitud.

3. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo número 11-0036915, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa mencionada; y

(b) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por **28** reivindicaciones.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

492

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036915

Bogotá D.C., Abril 18 de 2011 - 17:21:59

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414995313	18/04/2011	17.787.300.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTRIOR	486.000.00	486.000.00
				\$486.000.00

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-010027- -00006-0000

Fecha: 2011-04-20 15:10:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

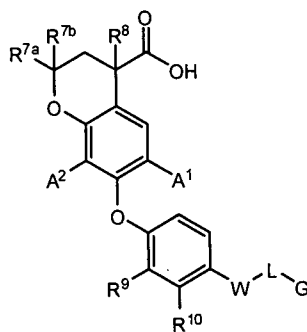
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 18 de 2011 - 17:22:12

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I:



I

o una sal de él, en donde:

A¹ es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

A² es hidrógeno, Cl, Br, F, (1-4C alquilo) o
10 ciclopropilo;

W es -C(=O)NR¹- o -NR²C(=O)-;

R¹ y R² son cada uno hidrógeno o metilo;

L es un enlace, -(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*, (2-
4C)alquenileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, -(1-
15 4C alquilo)-S-*, (3-6C)cicloalquileno, o hetCyc¹, en donde el
* indica el punto de unión a G, siempre que cuando W es -
NR²C(=O)- entonces L no sea -(CH=CH)-;

m = 0, 1 o 2;

n = 0 o 1;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y (1-4C alquilo);

R^3 es hidrógeno, (1-4C alquilo) o CH_2OH ;

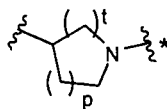
R^4 es hidrógeno o metilo;

5 R^5 es hidrógeno, (1-4C alquilo), OH, $-O(1-4C$ alquilo) o F;

R^6 es hidrógeno, F o metilo,

o R^5 y R^6 junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

10 $hetCyc^1$ es un grupo que tiene la frmula



donde t es 1 o 2 y p es 0 o 1, y el * indica el punto de unión a G;

G es Ar^1 , Ar^2 , naftilo, un anillo de (5-
15 6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-fusionado que tiene 1-2 hetaroátomos que se seleccionan independientemente de O y N, un anillo de (3-6C)cicloalquilo
20 optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C)alquilo, un anillo de oxaespiroonanilo, o t-butilo;

Ar¹ es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF₃, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), -SCF₃, ciclopropilo, -CH₂N(1-3C alquilo)₂, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-3C)difluoroalquilo -O-(1-3C)trifluoroalquilo, -OCH₂(ciclopropilo), y (3-4C)alquinilo;

Ar² es fenilo que se sustituye con Ar³, -O-Ar⁴, hetAr¹ o -O-hetAr², en donde Ar² se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl y CF₃;

Ar³ es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

Ar⁴ es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

hetAr¹ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C alquilo);

hetAr² es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y sustituido optativamente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C alquilo) y CF₃;

R^{7a} , R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2 ; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es $-C(=O)NR^1-$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:

L se selecciona de un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, y (3-6C)cicloalquileo; y

G se selecciona de Ar^1 , Ar^2 y un anillo de (3-6C)cicloalquilo.

15

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde L se selecciona de un enlace y $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde L se selecciona de $hetCyc^1$, $-O(1-4C \text{ alquilo})-*$, $-(1-4C \text{ alquilo})-O-*$ y $-(1-4C \text{ alquilo})-S-*$.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde G es Ar^1 o Ar^2 .

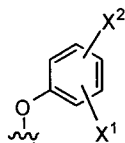
25

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

Ar¹ es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF₃, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF₃, ciclopropilo, CH₂NMe₂, OCH₂CH₂F, OCH₂CH₂CH₂F, OCHF₂, OCF₃, -OCH₂(ciclopropilo), y propinilo;

Ar³ se selecciona de fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, y 2,3-dimetilfenilo;

-O-Ar⁴ se selecciona de grupos que tienen la formula:



donde X¹ y X² se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo;

hetAr¹ se selecciona de anillo de piridilo y pirimidilo, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno o más grupos (1-4C alquilo); y

O-hetAr² se selecciona de anillo de piridiniloxi y pirimidiniloxi, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con CF₃.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde G es un anillo de (3-6C)cicloalquilo.
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde A¹ se selecciona de Cl, CN y ciclopropilo, y A² se selecciona de H, Cl y ciclopropilo.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde A¹ es CN, Cl o ciclopropilo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde A¹ es CN.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde A¹ es Cl.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde A² se selecciona de hidrógeno y ciclopropilo.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
- A¹ es CN, Cl, o ciclopropilo;
- A² es hidrógeno, Cl, Br, o ciclopropilo;
- W es -C(=O)NH-;
- 25 L es un enlace o $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$; y

G es Ar¹, Ar², naftilo o un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independiente de (1-4C)alquilo.

- 5 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde G es Ar¹, en donde Ar¹ es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF₃, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF₃,
10 ciclopropilo, CH₂NMe₂, OCH₂CH₂F, OCH₂CH₂CH₂F, OCHF₂, OCF₃, -OCH₂(ciclopropilo), y propinilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, en donde L es un enlace o CH₂Cl₂.

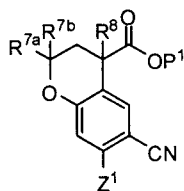
15

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde Ar¹ se sustituye con uno a tres de los sustituyentes mencionados.

- 20 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde R^{7a}, R^{7b} y R⁸ son cada uno hidrógeno.

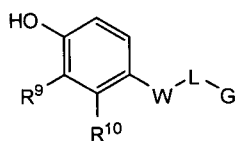
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno.
- 5 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de él y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 21. Un método para tratar un trastorno inmunológico en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.
- 15 22. Un compuesto de la Fórmula I definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, para el tratamiento de un trastorno inmunológico.
- 20 23. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- (a) para un compuesto de la Fórmula I en donde A^1 es CN y A^2 es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (II):

501



(II)

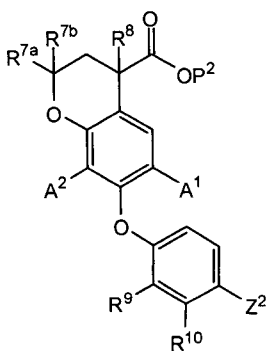
en donde P¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo y Z¹ representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (III)



(III)

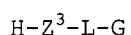
en la presencia de una base; o

10 (b) acoplar un compuesto de la formula (IV)



(IV)

en donde P^2 es lo definido para P^1 y Z^2 representa $-NH_2$ o $-C(=O)OH$, o un derivado reactivo de él, con un compuesto de la fórmula (V)

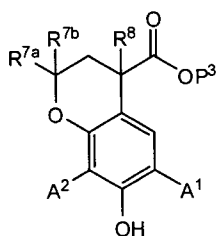


5

(V)

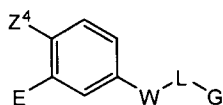
en donde Z^3 representa $OC(=O)$ o NH , respectivamente, o un derivado reactivo de él; o

(c) para un compuesto de la Fórmula I en donde A^1 es Cl, (1-4C alquilo), OMe o ciclopropilo y A^2 es (1-4C alquilo), cloro, bromo o ciclopropilo, acoplar un compuesto que tiene formula (VI)



(VI)

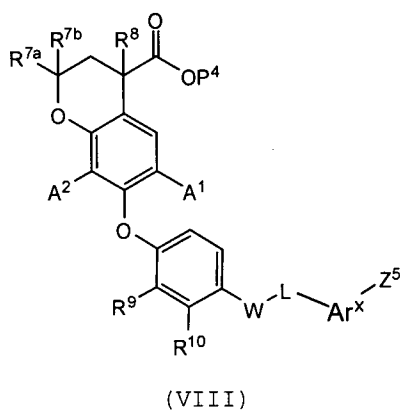
en donde P^3 es lo definido para P^1 y A^1 es Cl, (1-4C alquilo), o ciclopropilo, y A^2 es (1-4C alquilo), cloro, bromo o ciclopropilo, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (VII)



(VII)

en donde E es un grupo de retiro de electrones y Z^4 es un átomo saliente, en la presencia de una base y si se desea eliminar dicho grupo de retiro de electrones; o

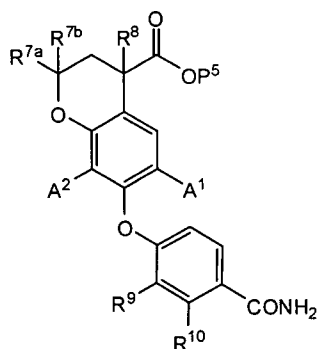
(d) para un compuesto de la Fórmula I donde G es Ar^x
 5 donde Ar^x es (1) Ar^1 sustituido con ciclopropilo o (1-4C)alquilo y optativamente también sustituido con Ar^1 , o (2) Ar^2 donde Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3 y optativamente también sustituido con F or Cl, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (VIII)



10

donde P^4 es lo definido para P^1 y Z^5 es un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula $Y-B(OH)_2$ donde
 15 Y es ciclopropilo, (1-4 C alquilo) o Ar^3 , en la presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando; o

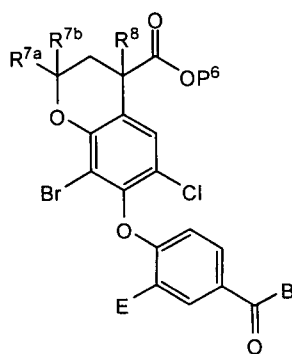
(e) para un compuesto de la Fórmula I donde L es un enlace y G es Ar^1 o Ar^2 , hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



(IX)

en donde P^5 es lo definido para P^1 , con un compuesto que tiene la fórmula Ar^1-Z^6 o Ar^2-Z^6 donde Z^6 es un átomo o grupo saliente, en la presencia de un catalizador de metal y un ligando; o

(f) para un compuesto de la Fórmula I donde A^1 es cloro, A^2 es ciclopropilo, R^9 y R^{10} son hidrógeno, y W es $C(=O)NH$, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X)



(X)

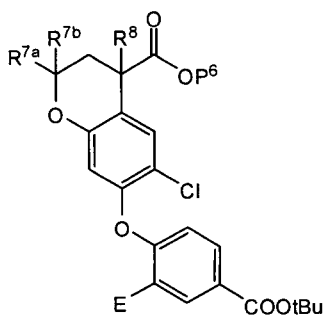
en donde P^6 es lo definido para P^1 , E es un grupo de retiro de electrones, y B es O-tercbutilo, NH_2 o $NH-L-G$, con 2

805

equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base adecuada, un catalizador de metal y un ligando a temperaturas de entre 100°C y 150°C, luego eliminar el grupo de retiro de electrones, si se desea, y acoplar con un
5 compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula $X-L-G$ cuando B es NH_2 , donde X es un grupo o átomo saliente; o

(g) para un compuesto de la Fórmula I donde A^1 es ciclopropilo, A^2 es ciclopropilo, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es
10 $C(=O)NH$, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X) con 4 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base adecuada, un catalizador de metal y un ligando a temperaturas de entre 100°C y 150°C, luego eliminar el grupo de retiro de
15 electrones, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula $X-L-G$ cuando B es NH_2 , donde X es un grupo o átomo saliente; o

(h) para un compuesto de la Fórmula I donde A^1 es
20 ciclopropilo, A^2 es hidrógeno, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es $C(=O)NH$, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)

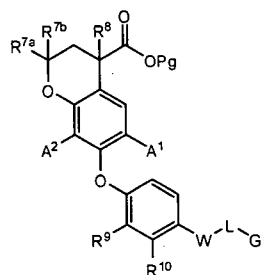


(XI)

con 3 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base adecuada, un catalizador de metal y un
5 ligando a temperaturas de entre 90°C y 150°C, por ejemplo 120°C, luego eliminar el grupo de retiro de electrones, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H₂N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH₂, donde X es un grupo o átomo
10 saliente; y

eliminar cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formar una sal.

24. Un compuesto de la fórmula general Ie:



Ie

o una sal de él, en donde:

Pg es un grupo protector de carboxilo;

A¹ es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

5 A² es hidrógeno, Cl, Br, F, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

W es -C(=O)NR¹- o -NR²C(=O)-;

R¹ y R² son cada uno hidrógeno o metilo;

10 L es un enlace, -(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*, (2-4C)alquenileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, -(1-4C alquilo)-S-*, (3-6C)cicloalquileno, o hetCyc¹, en donde el * indica el punto de unión a G, siempre que cuando W es -NR²C(=O)- entonces L no sea -(CH=CH)-;

m = 0, 1 o 2;

15 n = 0 o 1;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y (1-4C alquilo);

R³ es hidrógeno, (1-4C alquilo) o CH₂OH;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

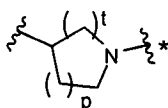
20 R⁵ es hidrógeno, (1-4C alquilo), OH, -O(1-4C alquilo) o F;

R⁶ es hidrógeno, F o metilo,

o R⁵ y R⁶ junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

25 hetCyc¹ es un grupo que tiene la fórmula

508



donde t es 1 o 2 y p es 0 o 1, y el * indica el punto de unión a G;

G es Ar¹, Ar², naftilo, un anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-fusionado que tiene 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de O y N, un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C)alquilo, un anillo de oxaespiroonanilo, o t-butilo;

Ar¹ es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF₃, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), -SCF₃, ciclopropilo, -CH₂N(1-3C alquilo)₂, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-3C)difluoroalquilo, -O-(1-3C)trifluoroalquilo, -OCH₂(ciclopropilo), y (3-4C)alquínilo;

Ar² es fenilo que se sustituye con Ar³, -O-Ar⁴, hetAr¹ o -O-hetAr², en donde Ar² se sustituye también optativamente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl y CF₃;

Ar³ es fenilo optativamente sustituido con uno o más
sustituyentes que se seleccionan de F, Cl, Br y (1-4C
alquilo);

Ar⁴ es fenilo optativamente sustituido con uno o más
5 sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl,
Br y (1-4C alquilo);

hetAr¹ es un heteroarilo de 6 miembros que 1-2 átomos
de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más
sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C
10 alquilo);

hetAr² es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2
átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más
sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C
alquilo) y CF₃;

15 R^{7a}, R^{7b} y R⁸ son cada uno independientemente
hidrógeno o metilo;

R⁹ es hidrógeno, metilo, fluoro o NO₂; y

R¹⁰ es hidrógeno, metilo o fluoro.

20 25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que el la
forma ácida.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
una sal de sodio.

570

27. Un compuesto de la Fórmula I definido en la reivindicación 1, y nombrado en cualquiera de los Ejemplos 1-239.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde
5 el compuesto es una sal de sodio.

2020

Bogotá, D.C.

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderada
ARRAY BIOPHARMA, INC.

Oficio N°

ASUNTO: Radicación 11-010027
 Trámite 11
 Evento 379
 Actuación 430
 Folio 1

113731

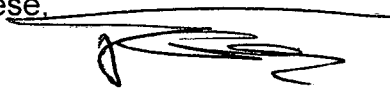
Estimado doctor:

En atención a la petición de restablecimiento de los derechos en caso de incumplimiento de los actos mencionados en el artículo 22 del Tratado PCT que obra en los folios 460 a 467 del expediente en estudio y que fue radicada el 25 de marzo de 2011, cabe anotar que una vez revisada dicha petición se observa lo siguiente:

- No se acreditó el pago de la tasa por la mencionada petición, de conformidad con lo dispuesto por la regla 49.6d)i) del Reglamento PCT (ver folios 460 a 467 del expediente en estudio).

En consecuencia, en virtud de lo prescrito en la regla 49.6e) del Tratado PCT que establece: *"La Oficina designada no deberá rechazar una petición formulada en virtud del párrafo a), sin dar al solicitante la posibilidad de presentar observaciones sobre el rechazo previsto, en un plazo razonable según el caso"*, se le indica que debe dar respuesta dentro del plazo de 60 días contados desde la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente pedido o si a pesar de la respuesta no procede la petición, se rechazará la misma.

Notifíquese.


JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director Nuevas Creaciones

10 2 SET. 2011

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista, de fecha_____.