

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-017999- -00008-0000

Fecha: 2008-03-12 16:40:13 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

As. 90.074

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 03 017 999 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 16507 del 21 de diciembre de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 2378 notificado por fijación en lista de fecha 21 de diciembre de 2007.

En atención a las objeciones relacionadas con la claridad de la solicitud presentadas por el señor examinador, nos permitimos informarle que con el Formulario de Correcciones y Modificación que estamos presentando en esta misma fecha, se incluye un nuevo capítulo reivindicatorio de 1 – 11 reivindicaciones que no adiciona materia nueva ni extiende el alcance de la solicitud.

Con el fin de superar la objeción a la claridad de la descripción, se anexan tablas de resultados de pruebas realizadas con, los compuestos objeto de la invención, que sustentan la actividad de los mismos. Dichas pruebas corresponden a mediciones de la actividad inhibidora de CDK de los compuestos divulgados por los ejemplos.

El nuevo capítulo reivindicatorio especifica aun más la materia objeto de la invención, elimina las dependencias múltiples de las reivindicaciones, elimina las reivindicaciones 2, 3, 5 y 8, adiciona una nueva reivindicación 7 que delimita aun más el alcance de la invención y también adiciona una nueva reivindicación 11 dirigida al método de obtención de los compuestos de la presente solicitud. Cabe anotar que las nuevas reivindicaciones 7 y 11 se encuentran plenamente sustentadas por la descripción y no adicionan materia nueva ni extienden el alcance de la solicitud.

Por otro lado, y con el fin de superar las objeciones por excepciones a la patentabilidad y reivindicaciones de uso, se han eliminado las reivindicaciones 14, 15, 16 y 17,

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentados ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

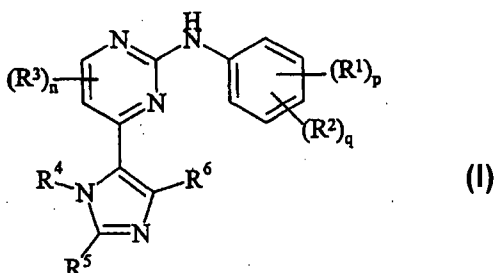
Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, Marzo 12 de 2008

CH
anexos

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R¹ es halo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi;

p es 0-2; en donde los valores de **R¹** pueden ser los mismos o diferentes;

R² es sulfamoilo o un grupo **R^a-R^b**;

q es 0-1;

R³ es halo o ciano;

n es 0 a 1;

R⁴ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₃₋₈cicloalquilo, o un grupo heterocíclico enlazado a carbono; en donde **R⁴** puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más **R^d**;

R⁵ y **R⁶** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₃₋₈cicloalquilo; en donde **R⁵** y **R⁶** independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más de **R^e**;

R^a es selecciona de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₅cicloalquilo, C₁₋₆alquilo, fenilo, un grupo heterocíclico, fenilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde **R^a** puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más **R^g**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de **R^h**;

R^b es -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -OC(O)N(R^m)SO₂-, -SO₂N(R^m)- o -N(R^m)SO₂-; en donde **R^m** es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y **r** es 2;

R^d y **R^g** se seleccionan independientemente de halo, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde **a** es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, C₃₋₈cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenilC₁₋₆alquil-R^o-, fenil-R^o- o (grupo heterocíclico)-R^o-; en donde **R^d** y **R^g** independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más **R**;

R^o es -O-;

R^h se selecciona de C_{1-4} alquilo, o bencilo; y

R^j se selecciona independientemente de halo, hidroxí, metoxi, etoxi, etilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, etilsulfinilo, o etilsulfonilo; o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R^2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b ; en donde

R^a se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ;

R^b es $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ o $-N(R^m)SO_2-$; en donde R^m es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y r es 2;

R^g se selecciona de halo, hidroxí, amino, ciano, carbamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2$ amino, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 2, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil $C_{1-6}alquil-R^o-$ o (grupo heterocíclico)- R^o- ; en donde R^g puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ;

R^o es -O-; y

R^j se selecciona de halo, hidroxí, o metoxi;

o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde q es 1 y R^2 es para a la -NH- de la anilina de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^3 es halo o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alquenilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ; en donde

R^d se selecciona de halo, amino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilo o grupo heterocíclico; o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^e ; en donde

R^e se selecciona de halo o metoxi;

o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2 en donde:

q es 1 y R^2 es para a el $-NH-$ de la anilina de fórmula (I);

R^3 es halo;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alqueno en donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido sobre el carbono por uno o más de R^d , en donde

R^d se selecciona de halo, amino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilo o un grupo heterocíclico;

R^5 y R^6 son independientemente seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente uno del otro pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por R^e , en donde:

R^e se selecciona de halo o metoxi;

o una sal o éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R^1 es cloro, amino, metilo o metoxi;

p es 0-2; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es sulfamoilo, N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(ciclopropilmetil)sulfamoilo, N-(fur-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)sulfamoilo, N-(cianometil)sulfamoilo, N-(carbamoilmetil)sulfamoilo, N-metilsulfamoilo, N-(4-fluorobencil)sulfamoilo, N-(piridin-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(piridin-3-ilmetil)sulfamoilo, N-(4-metiltiazol-2-il)sulfamoilo, N-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)sulfamoilo, N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(2-metilpirazin-5-il)sulfamoilo, N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]sulfamoilo, N-(2-hidroxietil)sulfamoilo, N-(2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, N-(2-metoxietil)sulfamoilo, N-(2-mesietil)sulfamoilo, N-(2-benciloetil)sulfamoilo, N-(2,2-dimetoxietil)sulfamoilo, N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]sulfamoilo, N-(2-piperidin-1-iletal)sulfamoilo, N-[2-

(metoximetoxi)etil}sulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*-[2-(2-metoxietoxi)etil]sulfamoilo, *N*-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}sulfamoilo, *N*-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etil)sulfamoilo, *N*-(2-piridin-2-iletel)sulfamoilo, *N*-(2-piridin-4-iletel)sulfamoilo, *N*-(2-isoxazol-3-iloietel)sulfamoilo, *N*-(2-isotiazol-3-iloietel)sulfamoilo, *N*-(2-1,2-5-tiadiazol-3-iloietel)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-(2-metoxietel)sulfamoilo, *N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil}sulfamoilo, *N*-(3-metoxipropil)sulfamoilo, *N*-propilsulfamoilo, *N*-(2,3-dihidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-morfolinopropil)sulfamoilo, *N*-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil}sulfamoilo, *N*-(3,3,3-trifluoropropil)sulfamoilo, *N*-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-etoxipropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isopropoxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isopropoxi-2-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isoxazol-3-iloipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isotiazol-3-iloipropil)sulfamoilo, *N*-(3-1,2-5-tiadiazol-3-iloipropil)sulfamoilo, *N*-(1,1-dimetilpropil)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-(3-morfolinopropil)sulfamoilo, *N*-butilsulfamoilo, *N*-*t*-butilsulfamoilo, *N*-(2-hidroxibutil)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-*t*-butilsulfamoilo, *N*-pentilsulfamoilo, *N*-(5-hidroxipentil)sulfamoilo, *N*-(4,5-dimetiloxazol-2-il)sulfamoilo, *N*-(ciclopropil)sulfamoilo, *N*-(ciclobutil)sulfamoilo, *N*-(3-trifluorometilfenil)sulfamoilo, *N*-alilsulfamoilo, *N*-(2-propinil)sulfamoilo, *N*-metilcarbamoilo, acetamido, mesilamino o mesilo;

q es 0 ó 1;

*R*³ es bromo o cloro;

n es 0 ó 1;

*R*⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 3-butenilo, bencilo, 2-ftalimidoetilo, 2-aminoetilo, 2-metoxietilo, 2-acetamidoetilo, 2-mesilaminoetilo o 2,2,2-trifluoroetilo;

*R*⁵ y *R*⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o metoximetilo;

o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

9. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

2-{4-[*N*-(ciclopropilmetil)sulfamoil]anilina}-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina;

4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[*N*-(2-metoxietil)sulfamoil] anilino}pirimidina;

4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[*N*-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina;

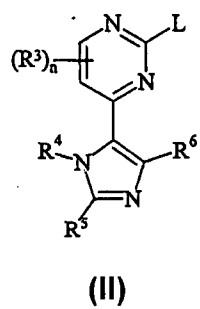
4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[*N*-(3-etoxipropil)sulfamoil] anilino}pirimidina;

4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclopropilmetil)sulfamoil) anilino]pirimidina;
4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclobutilsulfamoil)anilino]pirimidina;
y 4-(1-isopropil-2-metilimidazol-5-il)2-{4-(N-ciclobutilsulfamoil)anilina]pirimidina;
o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

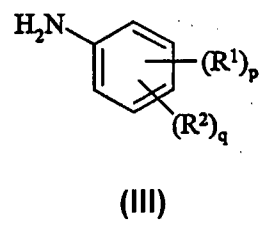
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en asociación en un diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o un ester hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, n, p y q son, a menos que se especifique lo contrario, como se definen en la reivindicación 1; el proceso comprende:

Proceso a) reacción de una pirimidina de fórmula (II):

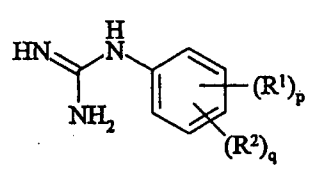


donde L es un grupo desplazable; con una anilina de fórmula (III):



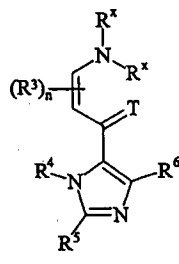
O

Proceso b) reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

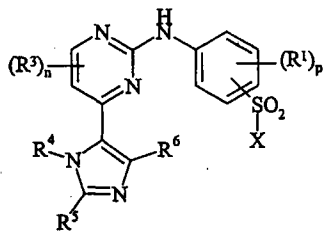
con un compuesto de fórmula (V)



(V)

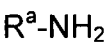
en donde T es O o S; Rx puede ser el mismo o diferente y se selecciona de C1-6 alquilo; o

Proceso c) para compuestos de fórmula (I) donde R2 es sulfamoilo o un grupo Ra-Rb, y Rb es -NHSO2-, reaccionar una pirimidina de fórmula (VI)



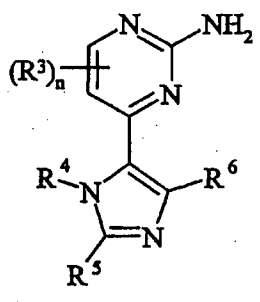
(VI)

en donde X es un grupo desplazable, con una amina de fórmula (VII)



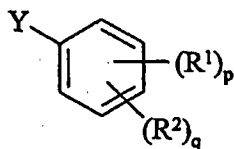
(VII)

o
Proceso d) para compuestos de fórmula (I), reaccionar una pirimidina de fórmula (VIII)



(VIII)

con un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en donde Y es un grupo desplazable;

y luego opcionalmente:

i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

ii) remover cualquier grupo protector;

iii) formar una sal o un ester hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable.

Appendix I - Data for the Present Application (100165)

Ex	CDK2	Ex	CDK2	Ex	CDK2	Ex	CDK2
1	0.252	54	0.012	100	0.014	145	0.003
2	0.0415	55	0.023	101	0.003	146	0.003
3	0.646	56	0.01	102	0.003	147	0.013
4	0.033	57	0.003	103	0.003	148	0.036
5	0.182	58	0.003	104	0.003	149	0.003
6	0.0115	59	0.003	105	0.026	150	0.003
7	3.26	60	0.003	106	0.004	151	0.003
8	0.01	61	0.003	107	0.003	152	0.003
9	0.004	62	0.007	108	0.075	153	0.003
10	1.53	64	0.003	109	0.003	154	0.012
11	0.001	65	0.008	110	0.003	155	0.003
12	0.001	66	0.003	111	0.003	156	0.003
13	0.041	67	0.003	112	0.003	157	0.003
14	0.146	68	0.011	113	0.003	158	2.49
15	0.009	69	0.003	114	0.014	159	0.831
16	0.008	70	0.074	115	0.014	160	0.002
17	0.001	71	0.031	116	0.053	161	0.263
18	0.003	72	0.003	117	0.116	162	0.072
19	0.002	73	0.048	118	0.143	163	0.229
20	0.001	74	0.087	119	0.069	164	0.176
21	0.001	75	0.09	120	0.002	165	0.336
22	0.005	76	0.005	121	0.003		
23	0.003	77	0.049	122	0.002		
24	0.001	78	0.025	123	0.0125		
25	0.003	79	0.034	124	0.042		
26	0.013	80	0.011	125	0.001		
27	0.011	81	0.003	126	0.005		
34	0.013	82	0.003	127	0.004		
35	0.007	83	0.003	128	0.003		
37	0.004	84	0.003	129	0.003		
39	0.009	85	0.003	130	0.003		
40	0.017	86	0.007	131	0.003		
41	0.003	87	0.003	132	0.003		
42	0.004	88	0.021	133	0.003		
43	0.003	89	0.003	134	0.003		
44	0.256	90	0.003	135	0.003		
45	0.006	91	0.003	136	0.003		
46	0.053	92	0.019	137	0.003		
47	0.415	93	0.027	138	0.003		
48	0.295	94	0.019	139	0.003		
49	0.013	95	0.003	140	0.003		
50	0.071	96	0.016	141	0.007		
51	0.426	97	0.022	142	0.033		
52	0.035	98	0.011	143	0.012		
53	0.003	99	0.006	144	0.003		

group 0.003 y 0.009

Appendix II - Data for PCT/GB03/00957 (100670)

Ex	CDK2
1	0.026
2	0.003
3	0.005
4	0.009
5	0.01
6	0.003
7	0.006
8	0.003
9	<0.003
10	0.015
11	0.007
12	0.008
13	0.01
14	0.009
15	0.047
16	0.079
17	0.066
18	0.028
19	0.004
20	0.025
21	0.021
22	0.008
23	<0.003
24	<0.003
25	<0.003
26	0.016
27	0.005
28	0.003
29	0.152
30	0.008
31	0.03
32	0.042
33	0.035
34	<0.003
35	0.005
36	<0.003
37	<0.003
38	<0.003
39	<0.003
40	<0.003
41	<0.003
42	0.009

Ex	CDK2
43	<0.003
44	0.008
45	0.005
46	0.028
47	0.04
48	<0.003
49	<0.001
50	<0.003

33 - <0.001 y 0.009
Comp 49 <0.001

215

Appendix III - Data for PCT/GB03/00983 (100671)

Ex No	CDK2
1	0.003
2	0.007
3	0.016
4	0.052
5	0.006
6	0.003
7	0.006
8	0.006
9	0.024
10	0.011
11	0.003
12	0.003
13	0.003
14	0.003
15	0.003
16	0.003
17	0.003
18	0.003
19	0.015
20	0.011
21	0.003
22	0.003
23	0.003
24	0.003
25	0.003
26	0.003
27	0.003
28	0.003
29	0.003
30	0.003
31	0.003
32	0.006
33	0.003
34	0.003
35	0.003
36	0.009
37	0.003
38	0.003
39	0.003
40	0.003
42	0.003
43	0.003

Ex No	CDK2
44	0.003
45	0.003
46	0.003
47	0.022
48	0.011
49	0.092
50	0.019
51	0.015
52	0.074
53	0.018
54	0.003
55	0.003
56	0.003
57	0.003
58	0.003
59	0.19
60	0.029
61	0.003
62	0.003
63	0.003
64	0.003
65	0.042
66	0.09
67	0.003
68	0.011
69	0.006
70	0.036
71	0.043
72	0.028
73	0.007
74	0.013
75	0.007
76	0.003
77	0.016
78	0.013
79	0.003
80	0.003
81	0.005
82	0.05
83	0.022
84	0.082
85	0.019

Ex No	CDK2
86	0.0335
87	0.004
88	0.003

58 comp - 0.003 y 0.009

216

Appendix IV - Data for PCT/GB03/00935 (100672)

Ex	CDK2
1	<0.003
2	0.003
3	0.007
4	<0.003
5	0.003
6	0.033
7	0.019
8	0.035
9	0.012
10	0.006
11	<0.003
12	0.005
13	0.007
14	<0.003
15	<0.003
16	0.006
17	0.005
18	0.005
19	0.008
20	<0.003
21	<0.003
22	<0.003
23	<0.003
24	0.004
25	0.003
26	0.003
27	0.004
28	0.007
29	0.005
30	0.003
31	<0.003
32	0.004
33	<0.003
34	0.028
35	<0.003
36	<0.003
37	0.013
38	0.012
39	0.02
40	0.008
41	0.008
42	<0.003

Ex	CDK2
43	0.019
44	<0.003
45	0.098
46	<0.003
47	<0.003
48	0.01
49	0.017
50	0.003
51	<0.003
52	0.027
53	0.029
54	<0.003
55	<0.003
56	<0.003
57	<0.003
58	<0.003
59	<0.003
60	<0.003
61	<0.003
62	0.007
63	<0.003
64	<0.003
65	<0.003
66	<0.003
67	0.063
68	<0.003
69	<0.003
70	0.045
71	0.102
72	0.015
73	0.004
74	0.011
75	0.015
76	<0.003
77	<0.003
78	<0.003
79	<0.003
80	<0.003
81	0.007
82	<0.003
83	0.074
84	0.011

Ex	CDK2
85	<0.003
86	<0.003

74cmh.
0.003 y 0.08

14/2/7

Appendix V - Data for PCT/GB03/00904 (100673)

Ex	CDK2
1	0.087
2	0.018
3	0.022
4	0.032
5	0.059
6	<0.003
7	0.016
8	0.029
9	0.011
10	0.01
11	0.016
12	0.083
13	<0.003