



No. 04-022003- -00009-0000

Fecha: 2008-06-20 16:08:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

- 1 -

As. 93.344

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04 022.003 – solicitud de patente de invención a favor de
ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 4238 del 28 de marzo de 2008

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. 662 notificado por fijación en lista de fecha 28 de marzo de 2008.

Con el fin de superar las objeciones del Señor Examinador relacionadas con la claridad de la solicitud, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 – 17 reivindicaciones, el cual especifica los compuestos objeto de la invención y encuentra entero sustento en la descripción. Igualmente, en el nuevo capítulo reivindicatorio se definen claramente los sustituyentes de la estructura principal que se reclama. Al mismo tiempo, las nuevas reivindicaciones se constituyen como una generalización razonable de la invención que se ilustra en los ejemplos y en la descripción de la presente solicitud.

Sobre la objeción del Señor Examinador en cuanto a la falta de sustento de la reivindicación 17, respetuosamente le solicitamos tener en cuenta que en la descripción se hace referencia a los compuestos de Fórmula II a IIk, dónde se incluye el compuesto de Fórmula IIl, que por demás cuenta con entero sustento descriptivo. Adicionalmente, se presentan las rutas de obtención de todos estos compuestos y se muestra una ruta específica de obtención de los compuestos de tipo I, que son representativos y extrapolables a los demás compuestos

desarrollados y en especial al compuesto II; además de los ejemplos que demuestran la obtención de muchos de estos compuestos.

Por otro lado, en atención a la objeción de nivel inventivo realizada por el Señor Examinador y aunque el solicitante no está de acuerdo en que la única diferencia con D1 sea la presencia de un grupo hidroxil, ha decidido limitar la definición de R³, sin la inclusión del tetrazolil, para así diferenciar aún más los compuestos de la presente invención de los compuestos divulgados en D1. Adicionalmente, en D1 se enseña la utilidad de los compuestos divulgados en el tratamiento de desórdenes respiratorios como el asma bronquial alérgico, de manera que un técnico versado en la materia al leerlo no tendría motivación alguna para hacer los compuestos de la presente invención, que se indican para tratamiento de diabetes y obesidad; es más, un técnico versado en la materia enfrentado al problema técnico citado ni siquiera hubiese accedido al documento citado.

Además, se llama la atención del Señor Examinador sobre las ventajas técnicas de la invención divulgadas en la descripción y en los ejemplos denominados "Biológicos", que señalan la superioridad de los compuestos reclamados, evidenciando el nivel inventivo de los mismos.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos presentados y el nuevo capítulo reivindicatorio ya que, en opinión del solicitante, cumplen con todos los requisitos reglamentados en la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

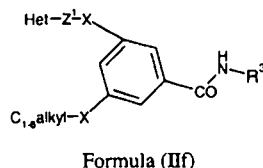
C.C. 80.410.337 de Usaquén

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

Bogotá, 20 de junio de 2008

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (IIf):



en donde:

Het es un heterociclilo monocíclico, y los grupos het y C₁₋₆ alquilo son opcionalmente sustituidos independiente con 3 grupos seleccionados de R⁴ y el grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente contiene un enlace doble;

cada X es un enlazante seleccionado independientemente de:

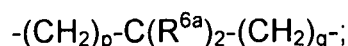
-O-Z-, -O-Z-O-Z-, -C(O)O-Z-, OC(O)-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁶)-Z-,
 , -N(R⁶)SO₂-Z-, -SO₂N(R⁶)-Z-, -CH=CH-Z-, C≡C-Z-, -N(R⁶)-CO-Z-, -
 CON(R⁶)-Z-, -C(O)N(R⁶)S(O)₂-Z-, -S(O)₂N(R⁶)C(O)-Z-, -C(O)-Z-, -Z-, -
 C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-, -O-Z-N(R⁶)-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-;

cada Z es independientemente un enlace directo, C₂₋₆ alquilenos o un grupo de fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-;

cada R⁴ es elegido independientemente de halo, -CH_{3-a}F_a, CN, NH₂, C₁₋₆ alquilo, -OC₁₋₆ alquilo, -COOH, -C(O)OC₁₋₆ alquilo, OH o fenilo opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquilo y -C(O)OC₁₋₆ alquilo,

o R⁵-X¹, donde X¹ se independientemente como se define arriba X y R⁵ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, -CH_{3-a}-F_a, fenilo, naftilo, heterociclilo o C₃₋₇ cicloalquilo; y R⁵ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de: halo, C₁₋₆ alquilo, -OC₁₋₆ alquilo, -CH_{3-a}F_a, CN, OH, NH₂, COOH, o -C(O)OC₁₋₆ alquilo,

cada Z¹ es independientemente un enlace directo, C₂₋₆ alquilenos o un grupo de fórmula



R³ es heterociclilo, en donde el átomo en la posición 2 del anillo de heterociclilo relativo al grupo amida, al que esta unido R³, es un nitrógeno sp² hibridado, y R³ esta opcionalmente sustituido por hasta 2 grupos R⁷; R³ se selecciona de tiazol, benzotiazol, tiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirazol, furano, imidazol, tiofeno, oxazol, isoxazol, indol, benzofurano, benzotiafeno, benzimidazol y benzoxazol.

R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{2-4} alquil-O- C_{1-4} alquilo;

R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo o $-C_{2-4}$ alquil-O- C_{1-4} alquilo;

cada R^7 se selecciona independientemente de:

C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, $(CH_2)_{0-3}$ arilo, $(CH_2)_{0-3}$ heterociclilo, $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ cicloalquilo, OH, C_{1-6} alquil-halo, OC_{1-6} alquilo, $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$, SH, SO_3H , tioxo, NH_2 , CN, $(CH_2)_{0-3}NHSO_2R^8$, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $(CH_2)_{0-3}O-(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$, $(CH_2)_{0-3}C(O)NHSO_2-R^8$ y $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)-R^8$ en donde una cadena de alquilo, un anillo de cicloalquilo o un anillo de heterociclilo dentro de R^7 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: C_{1-4} alquilo, OH, halo, CN, NH_2 , $N-C_{1-4}$ alquilamino, N,N -di- C_{1-4} alquilamino y OC_{1-4} alquilo;

R^8 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, arilo, heterociclilo, C_{3-7} cicloalquilo, OH, C_{1-6} alquil-OH, COOH, $C(O)OC_{1-6}$ alquilo, $N(R^6)C_{1-6}$ alquilo, $N(R^6)C_{1-6}$ alquilo, OC_{1-6} alquilo, C_{0-6} alquilOC(O) C_{1-6} alquilo, $C(OH)(C_{1-6}$ alquil) C_{1-6} alquilo; en donde una cadena de alquilo o un anillo de arilo, heterociclilo o cicloalquilo dentro de R^8 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: C_{1-4} alquilo, OH, halo, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ alquilo, $-N$ -di- $(C_{1-4}$ alquil) y OC_{1-4} alquilo;

cada a es independientemente 1, 2 o 3;

p es un entero entre 0 y 3;

q es un entero entre 0 y 3;

y $p + q < 4$;

con la condición que:

- (i) cuando R^3 es 2-piridilo y X es diferente de $-Z-$, $-C(O)-Z-$, $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ o $-O-Z-N(R^6)-Z-$, entonces R^3 no puede estar mono-sustituido en la posición 5 con un grupo R^7 seleccionado de COOH o $C(O)OC_{1-6}$ alquilo;
- (ii) una cadena de alquilo sin ramificar, sin sustituir no puede exceder la longitud de C_{1-6} alquilo.
- (iii) solo un grupo X puede ser $-NHC(O)-$;
- (iv) cuando X es independientemente seleccionado de $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-O-$, $S(O_2)NH-$ o un enlace directo entre un grupo X es $-NHC(O)$, Het- Z^1

se selecciona de 4,5-dihidro-5-oxo-pirazolilo, tienilo o piridilo y Het-Z¹ es opcionalmente sustituido por R⁴ entonces R³ no puede ser tiazol sin sustituir, 4,5-dihidro-5-oxo-pirazolilo sustituido por triclorofenol, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno sustituido por triclorofenol, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno sustituido por etoxycarbonilo o piridilo independiente y opcionalmente sustituido por metilo, etoxi, o propilcarbonilamino;

(v) cuando R³ es 2-piridilo, X es Z o -C(O)-Z-O-Z-, y (uno) Z se selecciona tal que X es por lo tanto un enlace directo, -(CH₂)₁₋₄-, -CH=CH-Z, o -C(O)O-Z-, entonces R³ no puede estar mono-sustituido en la posición 5 con un grupo R⁷ seleccionado de COOH o C(O)OC₁₋₆ alquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Het se selecciona de isoxazolilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, morfolino, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, tiomorfolino, tetrahidropiranilo, tienilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, indolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piradizinilo y piridilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R³ se selecciona de tiazol, benzotiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, pirazol, imidazol, pirimidina, oxazol e indol.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es un enlace directo, -CH₂- o -C(CH₃)₂-.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Z es un enlace directo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z¹ se selecciona de un enlace directo, -(CH₂)₁₋₂, y un grupo de fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-, en donde R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno y C₁₋₄ alquilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Z¹ es un enlace directo, -CH₂- o -(CH₂)₂-.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada X se selecciona independientemente de:

-Z-, -CH=CH-Z-, -O-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, OC(O)-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -O-C(O)-Z-O-Z-, -S-Z-, -SO-Z-, -SO₂-Z-, -N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)CO-Z-, -CON(R⁶)-Z-, -N(R⁶)-C(O)-Z-O-Z-, -SO₂N(R⁶)-Z-, -N(R⁶)SO₂-Z- y -O-Z-N(R⁶)-Z-.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde X se selecciona de -Z-, CH=CH-Z-, -C(O)-Z-, -C(O)O-Z-, -C(O)-Z-O-Z-, -N(R⁶)-Z-, y -N(R⁶)CO-Z-.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde cada X se selecciona de: -CH=CH-Z-, -O-Z- y -C(O)-Z-.

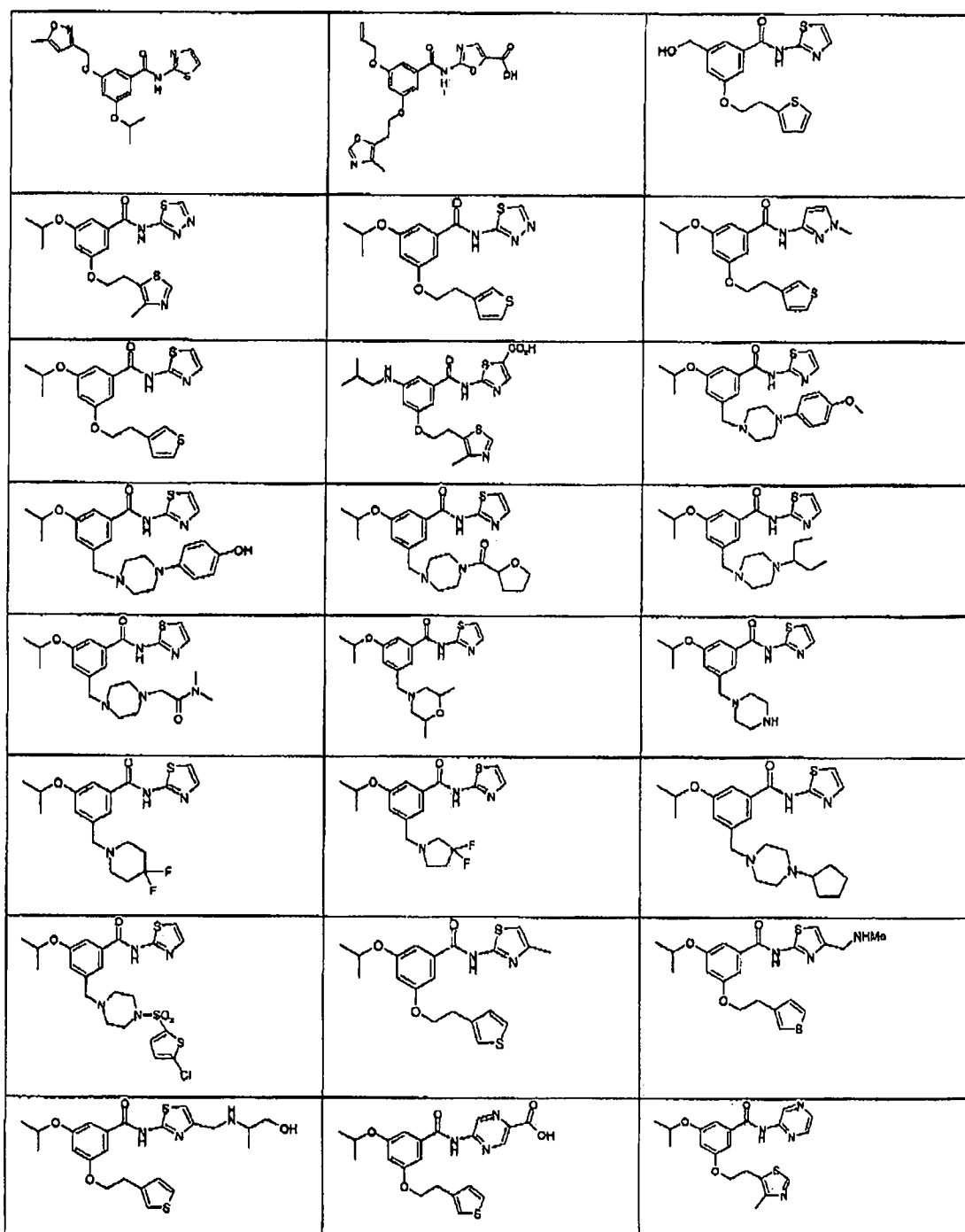
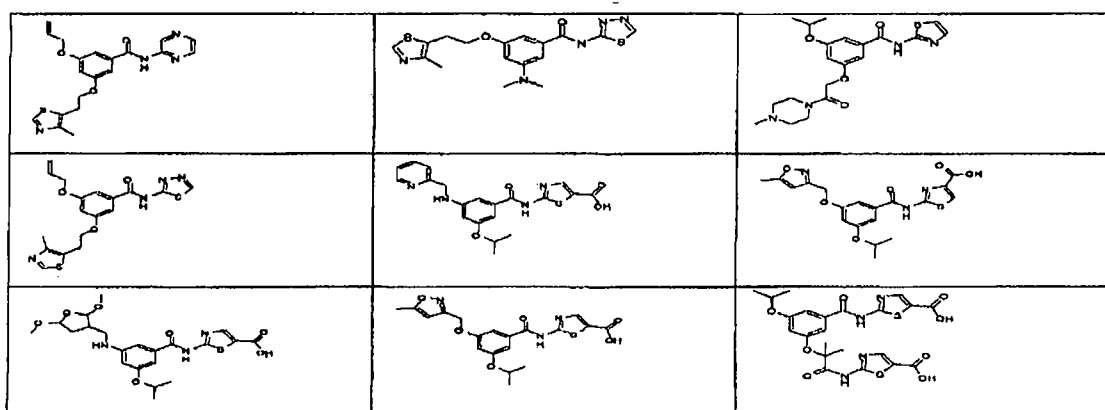
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X es -O-Z-.

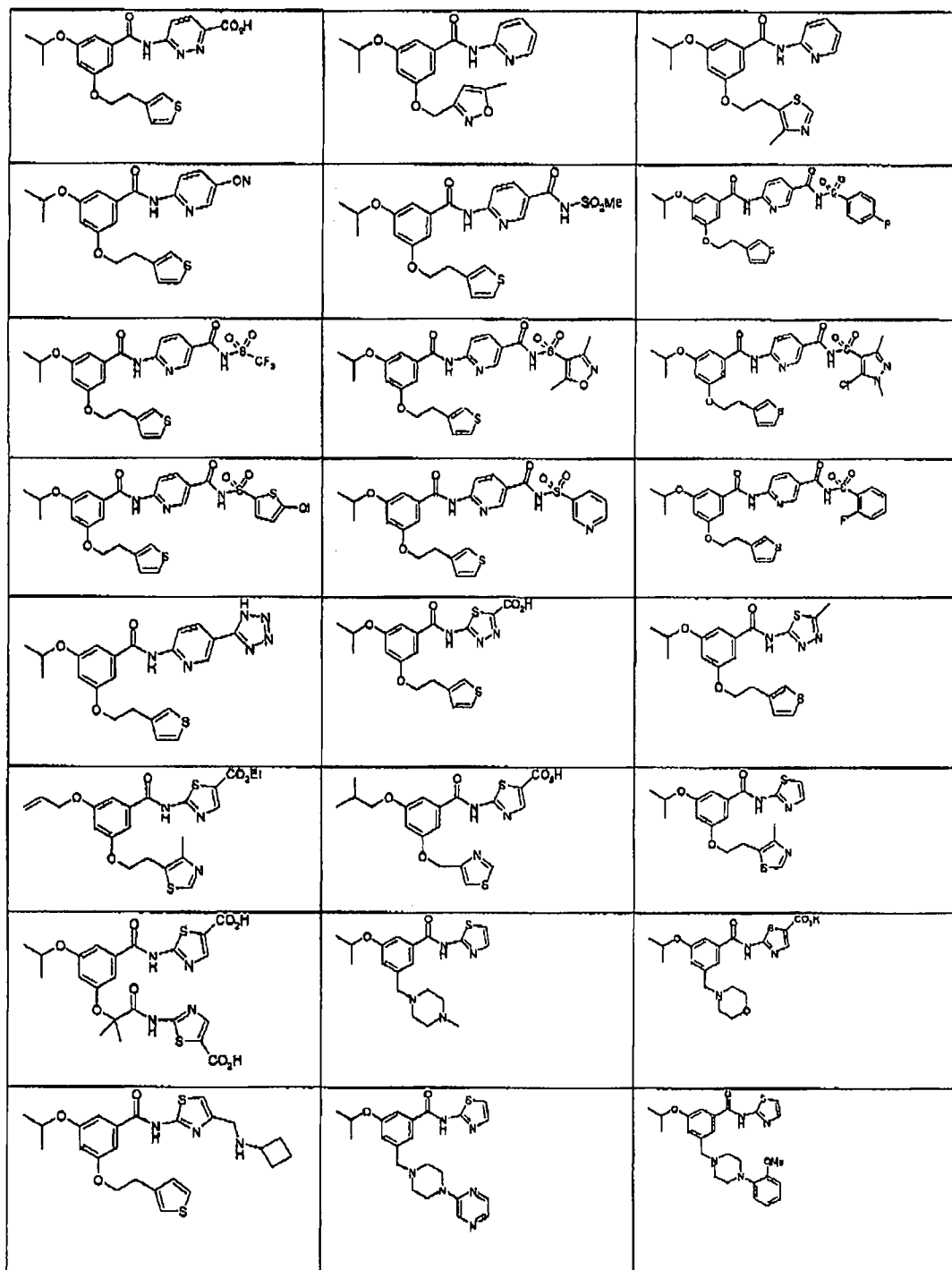
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, CH_{3-a}F_a, OCH_{3-a}F_a, CN, C₁₋₆ alquilo, OC₁₋₆ alquilo, COOH, C(O)OC₁₋₆ alquilo, (CH₂)₀₋₃COOH, O(CH₂)₀₋₃COOH, CO-fenilo, CONH₂, CONH-fenilo, SO₂NH₂, SO₂C₁₋₆ alquilo, OH, y fenilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alquilo o C(O)OC₁₋₆ alquilo.

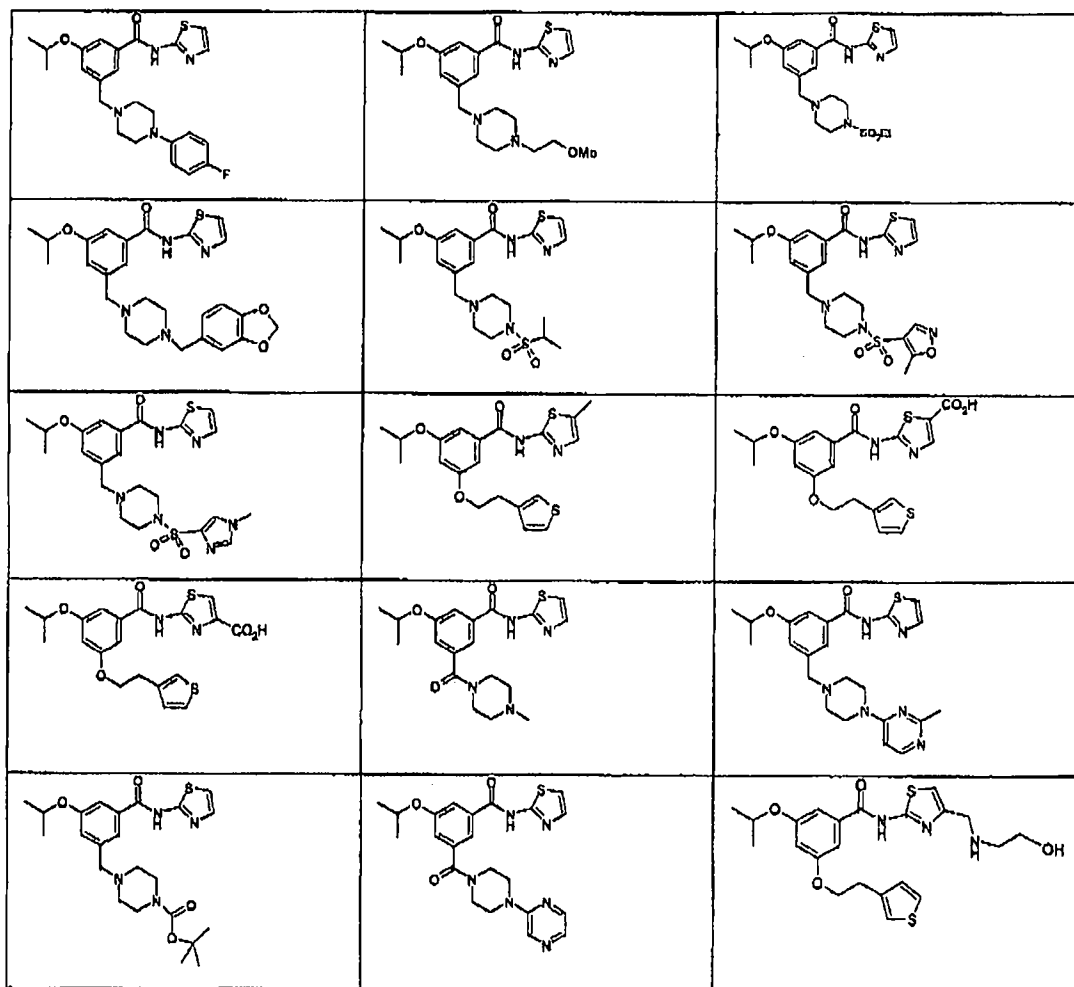
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ esta sin sustituir o esta sustituido por uno del grupo R⁷.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁷ se selecciona independientemente de OH, CN, NH₂, SO₃H, tioxo, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquil-OH, O-C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquil-halo, (CH₂)₀₋₁COOH, (CH₂)₀₋₁C(O)OR⁸, (CH₂)₀₋₁NH(CH₂)₀₋₂R⁸, (CH₂)₀₋₁NHC(O)(CH₂)₀₋₂R⁸, (CH₂)₀₋₁C(O)NH(CH₂)₀₋₂R⁸, -(CH₂)₀₋₂S(O)₀₋₂R⁸, -(CH₂)₀₋₁NHSO₂R⁸, -(CH₂)₀₋₁C(O)NHS(O)₂R⁸ y -(CH₂)₀₋₁heterociclilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto se selecciona de:



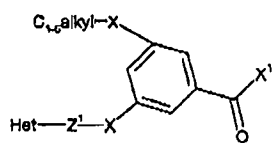




16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IIf), como se define en la reivindicación 1, el cual comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula (IIIa) con un compuesto de fórmula (IIIb),



Formula (IIIa)

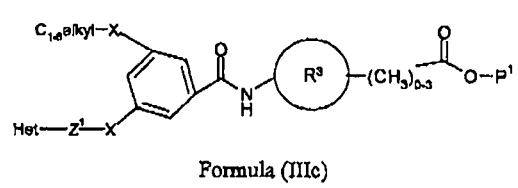


Formula (IIIb);

o

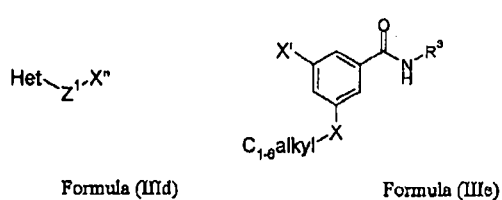
en donde X^1 es un grupo saliente.

b) para compuestos de fórmula (IIf) donde R^3 esta sustituido con $-(CH_2)_0-3CO_2H$, la desprotección de un compuesto de fórmula (IIIc),



en donde p es un grupo protector;

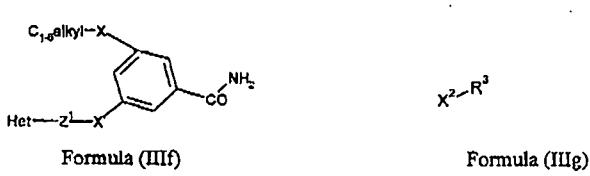
c) la reacción de un compuesto de fórmula (IIId) con un compuesto de fórmula (IIIe),



en donde x' y X'' comprenden grupos que cuando reaccionan juntos forman el grupo X ;

d) para un compuesto de fórmula (IIf) en donde X o X^1 es $-SO-Z-$ o $-SO_2-Z-$, la oxidación de compuesto correspondiente de fórmula (IIf) en donde X o X^1 es respectivamente $-S-Z-$;

e) la reacción de un compuesto de fórmula (IIIIf) con un compuesto de fórmula (IIIg),



en donde X^2 es un grupo saliente;
y en adelante, de ser necesario:

- i) convertir un compuesto de fórmula (IIIf) en otro compuesto de fórmula (IIIf);
- ii) remover cualquier grupo protector.