

No. 04-022003- -00011-0000

Fecha: 2009-01-30 16:54:35 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

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. 13762 del 31 de octubre 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.2214 notificado por fijación en lista de fecha 31 de octubre de 2008.

Con el único fin de superar las objeciones del Señor Examinador, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 - 13 reivindicaciones, en el cual se han especificado aún más los compuestos objeto de la invención y se ha eliminado la reivindicación de proceso. Esta modificación y cualquier modificación anterior se han realizado sólo para facilitar el proceso de estudio de la solicitud, más no como aceptación de las consideraciones sobre falta de nivel inventivo de las Formulas (I) o (Ib) o (IIf). En este sentido, las nuevas reivindicaciones incluyen desde la reivindicación 1 la definición específica de X y X¹, eliminando así cualquier compuesto que sobrepase este alcance.

Sobre lo anterior y como punto de partida para el análisis le solicitamos muy respetuosamente al Señor Examinador que considere el capítulo reivindicatorio anexo, antes de conceptuar sobre la solicitud. Para lograr un análisis objetivo y justo de la solicitud es necesario hacerlo a luz de las reivindicaciones, máxime con los argumentos abajo consignados que aclaran todas las objeciones realizadas.

En cuanto a la observación del Señor Examinador sobre la falta de demostración en los Ensayos biológicos de pruebas específicas para los compuestos If es preciso aclarar que estos compuestos se constituyen como un subconjunto de los compuestos de Formula I y Ib, por lo tanto las referencias experimentadas en los mencionados ensayos incluyen los compuestos de Formula If.

Adicionalmente, en nuestro entender los ejemplos deben ilustrar la invención y soportar el concepto inventivo pero en ningún caso deben corresponder punto por punto con las reclamaciones realizadas. Así, el objetivo de los ejemplos es sustentar el aporte que se realiza, constituyéndose como una especificación de la materia descrita pero en ningún caso como una restricción de la misma, de modo que las reivindicaciones encuentran sustento no solo en los ejemplos, que las ilustran, sino en todas las especificaciones definidas en la descripción.

Para este caso los compuestos de Formula If, cobijados por el mismo concepto inventivo de los compuestos evaluados con los Ensayos biológicos, están totalmente soportados por la información referida en la descripción.

Aún manteniéndonos en nuestra posición estamos adjuntando, para la mejor referencia del Señor Examinador, resultados de un número representativo de ejemplos de actividad enzimática, que demuestran que es razonable predecir que todas la variantes cubiertas por las reivindicaciones presentan las propiedades descritas en la solicitud. Los datos evidencian la actividad de los compuestos reclamados como activadores de la enzima GLK e incluyen varios ensayos realizados en la investigación: la columna GK5 corresponde con la enzima que no corresponde con la común (hecho descubierto dentro de la experimentación) y los datos de la columna GK55 corresponden con una prueba posterior utilizando la enzima de tipo silvestre, siendo este el último de dos métodos de evaluación.

Además queremos insistir una vez más que el arte previo se relaciona con compuestos cuya utilidad se enmarca en el tratamiento de desórdenes respiratorios como el asma bronquial alérgico, de manera que un técnico versado en la materia al estudiarlo 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.

En ningún caso alguno de los documentos del arte previo, solos o en combinación, provee las indicaciones para llegar a los compuestos de la presente invención. En principio, los compuestos revelados con anterioridad presentan diferencias

estructurales significativas con los compuestos de la presente invención y en adición a que se dirigen a problemas técnico totalmente distantes no podrían guiar de ninguna forma al técnico versado en la materia a los compuestos reclamados.

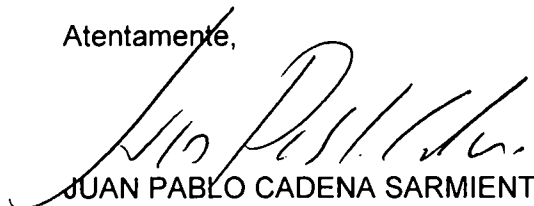
Objetivamente el aporte de los inventores de la presente invención se refiere a un diseño diferencial de compuestos útiles en el tratamiento de diabetes y obesidad, lo que se constituye *per se* como un avance tecnológico sobre el arte previo.

En conclusión, se requiere de habilidad inventiva para tomar cualquiera de los compuestos conocidos en el arte previo y cambiar lo suficiente como para obtener compuestos reclamados con una aplicación totalmente diferente.

En vista de todo 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, cumple con todos los requisitos reglamentados en la Decisión 486, haciéndose merecedora del privilegio de solicitado.

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

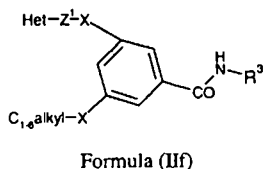
Bogotá, D.C., enero 28 de 2009

MXBG

Anexos

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 independientemente por hasta 3 grupos seleccionados de R⁴ y el grupo C₁₋₆ alquilo opcionalmente contiene un enlace doble;

cada X es un enlazante seleccionado independientemente de:

-CH=CH-Z-, -O-Z- y -C(O)-Z-;

cada Z es independientemente un enlace directo, C₂₋₆ alquenileno 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 selecciona 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-;

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

cada Z¹ es independientemente un enlace directo, C₂₋₆ alquenileno o un grupo de fórmula -(CH₂)_p-C(R^{6a})₂-(CH₂)_q-;

R³ es heterociclilo, en donde el átomo en la posición 2 del anillo de heterociclilo relativo al grupo amida, al que está unido R³, es un nitrógeno sp² hibridizado, y R³ esta opcionalmente sustituido por hasta 2 grupos R⁷; R³ se selecciona de tiazol, benzotiazol, tidiazol, piridina, pirazina, piridazina,

pirazol, furano, imidazol, pirimidina, 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-OH, halo, 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, 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 distinto a $-Z-$, $-C(O)-Z-O-Z-$, $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ ó $-O-Z-N(R^6)-Z-$, entonces R^3 no puede ser mono-sustituido en la posición 5- con un grupo R^7 seleccionado de COOH ó $C(O)OC_{1-6}$ alquilo;
- (ii) una cadena de alquilo sin ramificar y sin sustituir no puede exceder la longitud de una cadena C_6 alquilo;

(iii) cuando R^3 es 2-piridilo, X es Z o $-C(O)-Z-O-Z-$, y Z se selecciona de tal forma que X es un enlace directo, $-(CH_2)_{1-4}-$, $-CH=CH-Z$ o $-C(O)O-Z-$, por lo que R^3 no puede ser mono-sustituido en la posición 5 por un grupo R^7 seleccionado de $COOH$ o $C(O)OC_{1-6}$ 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, piridazinilo y piridilo.

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

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es un enlace directo, $-CH_2-$ o $-C(CH_3)_2-$.

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 Z^1 se selecciona de un enlace directo, $-(CH_2)_{1-2}$, y un grupo de fórmula $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$, en donde R^{6a} se selecciona independientemente de hidrógeno y C_{1-4} alquilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Z^1 es un enlace directo, $-CH_2-$ o $-(CH_2)_2-$.

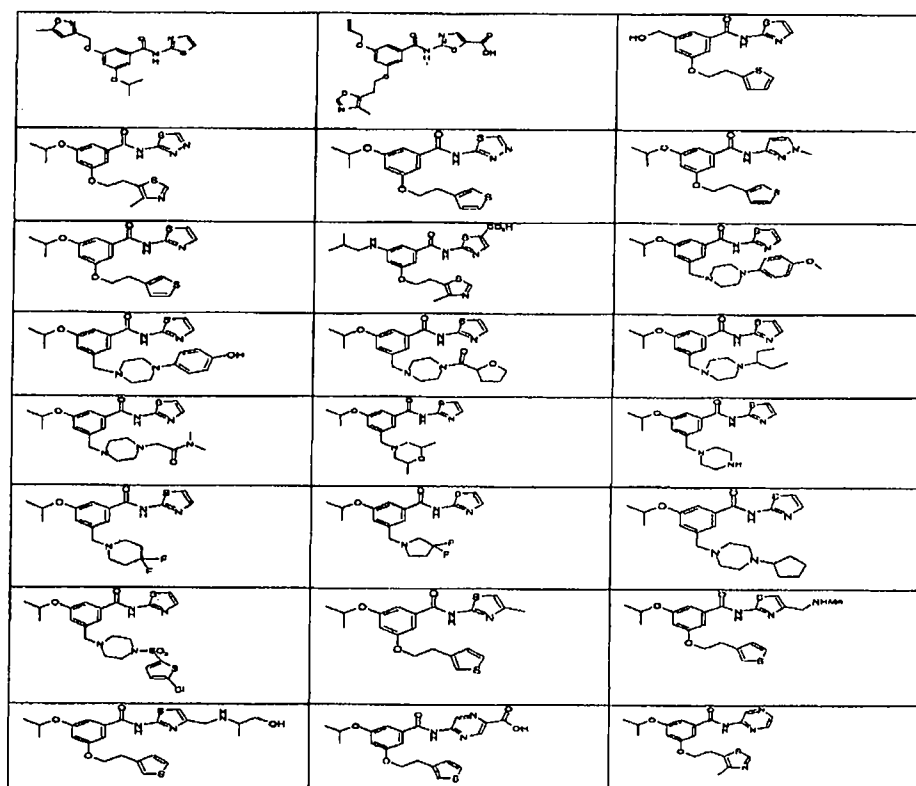
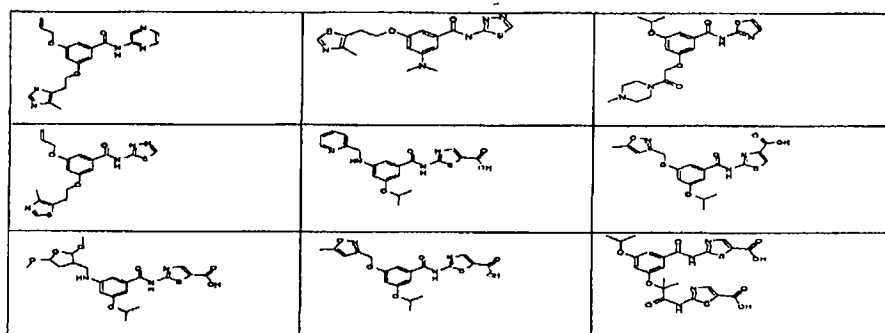
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es $-O-Z-$.

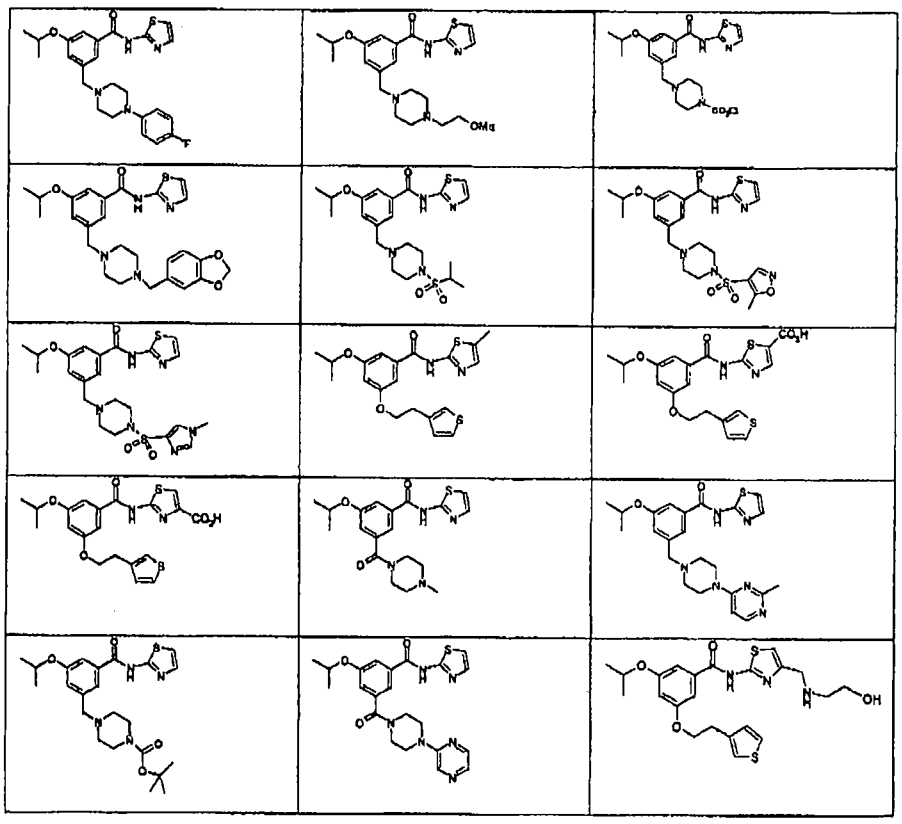
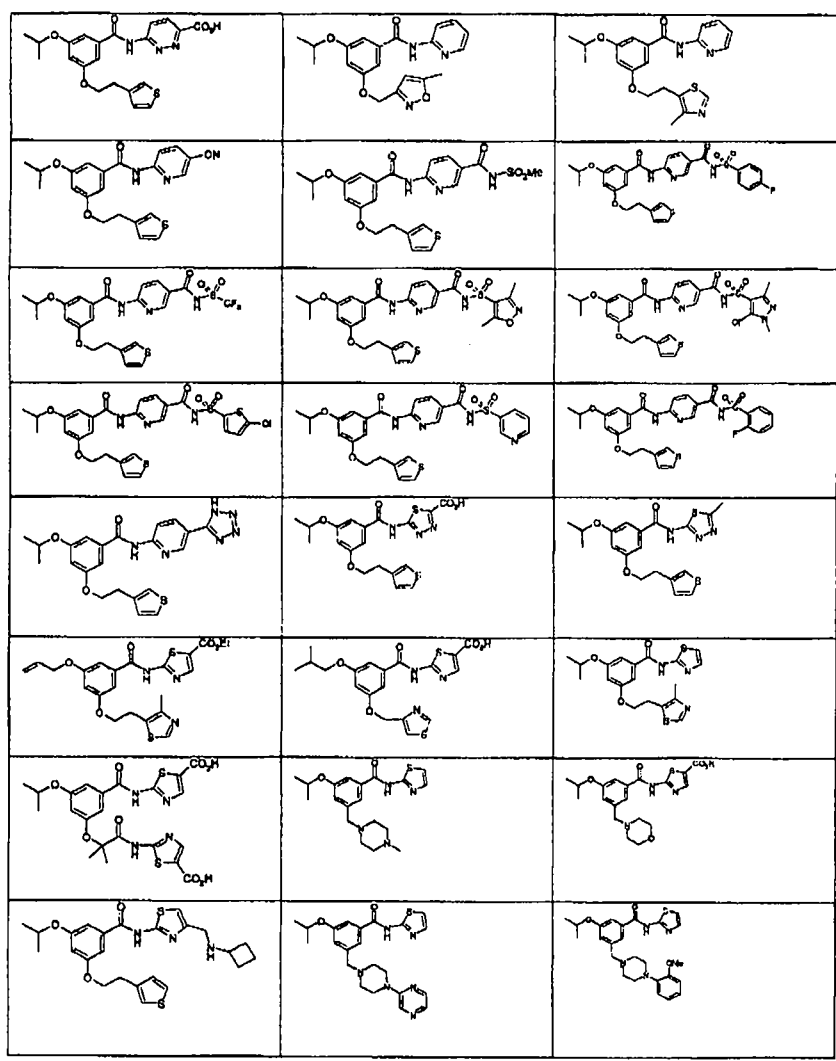
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada R^4 se selecciona independientemente de halo, CH_3-aF_a , OCH_3-aF_a , CN, C_{1-6} alquilo, OC_{1-6} alquilo, $COOH$, $C(O)OC_{1-6}$ alquilo, $(CH_2)_{0-3}COOH$, $O(CH_2)_{0-3}COOH$, CO-fenilo, $CONH_2$, $CONH$ -fenilo, SO_2NH_2 , SO_2C_{1-6} alquilo, OH, y fenilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo o $C(O)OC_{1-6}$ alquilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 esta sin sustituir o esta sustituido por uno del grupo R^7 .

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^7 se selecciona independientemente de OH, CN, NH_2 , SO_3H , tioxo, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquil-OH, O- C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquil-halo, $(CH_2)_{0-1}COOH$, $(CH_2)_{0-1}C(O)OR^8$, $(CH_2)_{0-1}NH(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-1}NHC(O)(CH_2)_{0-2}R^8$, $(CH_2)_{0-1}C(O)NH(CH_2)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_{0-2}R^8$, $-(CH_2)_{0-1}NH(SO_2)R^8$, $-(CH_2)_{0-1}C(O)NHS(O)_2R^8$ y $-(CH_2)_{0-1}$ heterociclilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:





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

Appendix A

OLD ENZYME ASSAY NEW ENZYME ASSAY

Glk5_Ed50_Mean (μM) Gk55_Ed50_Mean (μM)

Example	Glk5_Ed50_Mean (μM)	Gk55_Ed50_Mean (μM)
T ₁₀	2.97	
T ₁₈	3.70	
T ₁₉		1.37
U = HH21	3.49	
BB		10.0
FF ₅		0.92
GG ₆		0.20
HH ₁₈	4.95	
HH ₂₆		3.57
HH ₂₈		0.88
HH ₂₉		0.14
HH ₃₁		0.70
II ₂₀	4.48	
II ₂₂	1.64	
II ₃₃	0.62	
II ₃₄		1.63
II ₃₇	0.45	
II ₄₄		1.05
II ₅₁	2.23	
II ₅₂	0.76	
II ₅₇	0.22	
II ₆₉	0.51	
II ₈₂		4.20
II ₈₄	6.54	
II ₉₇		0.15
II ₁₀₇		0.11
II ₁₁₁		0.15
II ₁₁₂		0.08
II ₁₁₃		1.15
II ₁₁₆		6.04
II ₁₁₇		0.48
II ₁₁₉		3.23
II ₁₂₄		1.38
II ₁₂₅		2.95
II ₁₂₆		2.79
II ₁₂₇		2.65
II ₁₂₈		1.84
II ₁₂₉		3.90

Folios
186-190

Folios
181

f 187-188

f 189-190

f 194-196

f 197-221

10
349

21
380

Π ₁₃₀		4.54
Π ₁₃₁		4.94
Π ₁₄₅		2.93
Π ₁₄₆		2.74
Π ₁₄₇		7.56
Π ₁₄₈		0.35
Π ₁₅₀		2.39
Π ₁₅₁		0.71
Π ₁₅₃		1.02
Π ₁₅₄		1.17
Π ₁₅₈		1.54
Π ₁₅₉		1.40
Π ₁₆₂		1.14
Π ₁₆₃		6.41
Π ₁₆₄		3.23
Π ₁₆₅		1.09
Π ₁₆₆		6.28
JJ ₃₂	3.96	
JJ ₃₆	1.83	
JJ _{46a}		0.68
JJ ₄₈		0.24
JJ ₄₉		0.10
JJ ₅₀		0.26
JJ ₅₁		0.67
JJ ₅₂		0.65
JJ ₅₃		0.31
JJ ₅₄		0.02
JJ ₅₅		0.09