

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

400
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-089524-00005-0000

Fecha: 2008-03-14 14:33:12 Dep: 2020 NULCREACIONE
Tra: 11 PAT: CIYU Lvs: 379 FASE NACIONAL II
Act: 444 RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO Folia: 30

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E.

S.

D.

Ref.: Expediente No. **04.089.524**

Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **DERIVADOS DE AMINOINDAZOLES, PROCEDIMIENTOS DE PREPARACION E INTERMEDIOS DE ESTE PROCEDIMIENTO A TITULO DE MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

Solicitante: **AVENTIS PHARMA S.A.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pié de mi firma, en atención a su oficio No. 4251 notificado el 28 de marzo de 2008, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Claridad de la solicitud

Presento nuevo capítulo reivindicatorio con el fin de superar las objeciones del señor examinador. El término alcoxi C_{1-6} ha sido eliminado de las reivindicaciones 1-6. Adicionalmente, los siguientes compuestos han sido eliminados de la reivindicación 17:

3-amino-5-bromo-1H-indazol

3-amino-6-(trifluorometil)-1H-indazol

3-amino-5-(trifluorometil)-1H-indazol

3-amino-6-cloro-1H-indazol

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 84 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

En cuanto al nombre de los compuestos de la descripción (numeral 3.1. del oficio) pongo de presente que se ha revisado el texto original en francés y en inglés y no se encontró *ninguna inconsistencia. Además, la objeción del señor examinador es poco clara cuando dice "el número parece indicar un doble enlace en la posición 2 de la cadena alquílica..."*

Excepciones de Patentabilidad

Argumenta su Despacho que las reivindicaciones 26-29 están relacionadas con métodos de tratamiento. Sin embargo, pongo de presente que el capítulo reivindicatorio consta de 17 reivindicaciones, de tal manera que dicha objeción NO tiene ningún tipo de sustento. Es más, en el aparte "objeto de la presente solicitud" (numeral 2 del oficio 4251) el examinador hace referencia de la reivindicación 1 hasta la 17.

Novedad

En cuanto a la novedad, pongo de presente a su Despacho que la fecha de publicación de los documentos D1 y D2 es posterior a la fecha de prioridad reivindicada. Por lo tanto, los documentos D1 y D2 NO DEBEN TENERSE EN CUENTA PARA EL ESTUDIO DE NOVEDAD DE LA SOLICITUD.

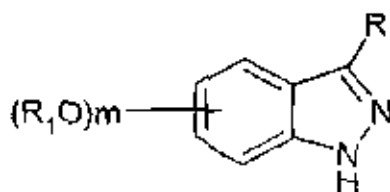
Lo anterior, toda vez que según el artículo 16 de la Decisión 486:

"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sin embargo, procederé a demostrar las razones por las cuales D1 no puede considerarse como anterioridad que afecte la novedad.

D1 reivindica el siguiente compuesto de fórmula (I)



CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

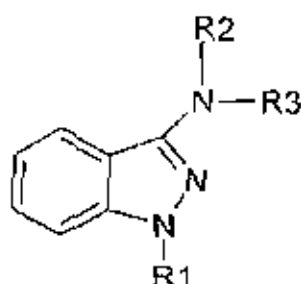
donde

(R₁O)_m está presente en las posiciones 5 y 6;

R₁ es idéntico a R' y R'' y se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo, arilo, etc.

Por lo tanto, la presente solicitud es nueva en vista de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio.

D3 revela compuestos de la siguiente fórmula:



donde R₂ y R₃ se selecciona de H o alquilo inferior

Los compuestos de la presente invención difieren de los revelados en D3 en la sustitución de la posición 3.

D4 revela indazoles sustituidos en la posición 1 diferentes a los acá reivindicados.

D5 revela derivados de 5-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-indazol diferentes a los compuestos acá reivindicados

D6 revela compuestos donde R₁ es diferente de la sustitución en la posición 1 de los indazoles reivindicados.

Por otra parte, se han eliminado compuestos del estado de la técnica de la reivindicación 17. Por ejemplo, compuestos de D3 fueron eliminados del capítulo reivindicatorio.

D3 y D4 no revelan los compuestos específicos de la invención.

CASTELLANOS & Co.

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Nivel Inventivo

La presente invención se relaciona con compuestos que presentan actividad inhibitoria de la fosforilación de la proteína Tau.

Los documentos D3 y D4 revelan indazoles sustituidos en la posición 1 o 2 útiles como analgésicos y antiinflamatorios.

Por su parte, los documentos D5 y D6 revelan compuestos con actividad inhibitoria CDK.

La diferencia entre los compuestos reivindicados y el estado de la técnica radica en los sustituyentes específicos, en especial, la sustitución en la posición 3 del anillo de indazol. Esto se refleja en la elevada actividad inhibitoria de la proteína Tau.

Los siguientes son los valores IC₅₀ de algunos compuestos que revelan la elevada actividad inhibitoria de la fosforilación de la proteína Tau.

Ejemplo 7: (2E) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenamida. IC₅₀ de 5 μ m

Ejemplo 8: N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenamida, clorhidrato IC₅₀ de 3,8 μ m

Ejemplo 12: (2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenamida IC₅₀ de 1,3 μ m

Ejemplo 21 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propenamida. IC₅₀ de 4,2 μ m

Ejemplo 24: N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanamida IC₅₀ de 4,3 μ m

Ejemplo 33: N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanamida IC₅₀ de 0,44 μ m

Los valores IC₅₀ se obtuvieron según el protocolo descrito en las páginas 31 y 32 de la descripción. Pongo de presente que debido a la duración del experimento, el número de compuestos evaluados y el hecho que se requería sacrificar una rata por compuesto evaluado era muy difícil evaluar cada uno de los compuestos ejemplificados.

En conclusión, ninguno de los compuestos D3 a D6 sugerirían a una persona versada en la materia a sintetizar los compuestos de la presente invención con el fin de inhibir la fosforilación de la proteína Tau.

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Recibo de pago

De la Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura

Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308 Santa Fe de Bogotá

Teléfonos: 6161948

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. Dirección: 20, avenue Raymond Aron F-92160 Antony Francia Domicilio: F-92160 Antony Francia Lugar de Constitución: Francia Teléfono: Fax: E-mail:
IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección: Calle 94A # 7A-09 Teléfono: 610 74 20 Fax: 610 74 80 E-mail: info@castellanosyco.com
IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual ☐ Número 2.930.816 TPA 2898	
4 Número de Expediente: 04.089.524	
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presenta nuevo capítulo reivindicatorio sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad.	
6 Comprobante de pago No. 09-50-731 Fecha 24 de Junio de 2008	
7 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas ☒ Nuevo capítulo reivindicatorio	
8 NOMBRE LUIS PATIÑO LEYVA FIRMA <i>[Firma]</i> CC 2.930.816 de Bogotá TPA 2898 C&J	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 50.731
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-089524- -00005-0000

Fecha: 2008-06-25 14:33:12 Dep: 2020 NULCRLACION
Tya: 11 PALENTIYII Lve: 379 FASL NACIONAL
Ad: 4-14 RLSPOLSTARI QUL Folios: 30

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	341596	24/06/2008	9,891,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

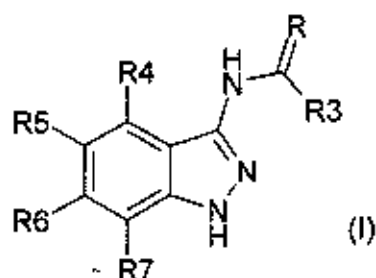
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de fórmula (I)



en la que

5 R es bien O, S o NH

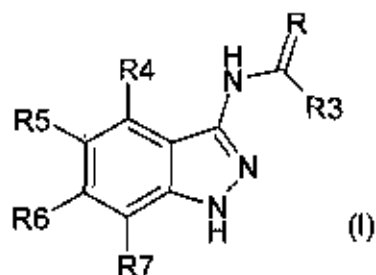
R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, arilo o heteroarilo fusionado con un cicloalquilo (1-10C), heterociclo, cicloalquilo, adamantilo, policicloalquilos, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales, eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre
10 halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétilsulfanilo, trifluórmétoksi;

R4, R5, R6 y R7 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales
15 siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluórmétilo, trifluórmétoksi, (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilos; estando substituidos estos radicales, eventualmente, por 1 o
20 varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoksi;

25 R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos

por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, ²⁰⁺CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoksi; sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento.

5 2.- Compuestos de fórmula (I)



en la que

R es bien O, S o NH

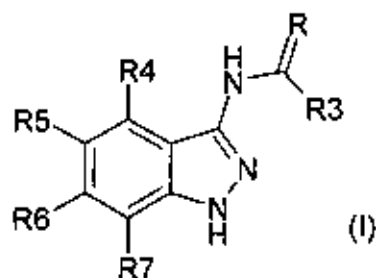
R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales, eventualmente, substituidos por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétilsulfanilo, trifluórmétoksi;

R4 y R7 son hidrógeno;

R5, R6 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluórmétilo, trifluórmétoksi, (1-6C)alquilo, ²⁰⁺arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando estos radicales, eventualmente, substituidos por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10,

C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀,
 -SO₂-O-R₁₀, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoksi;
 R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo,
 arilo, alquénilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez ,eventualmente substituidos
 5 por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, ^{2da}EN, NO₂,
 NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoksi;
 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y
 sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento.

3.- Compuestos de fórmula (I)



10

en la que

R es O

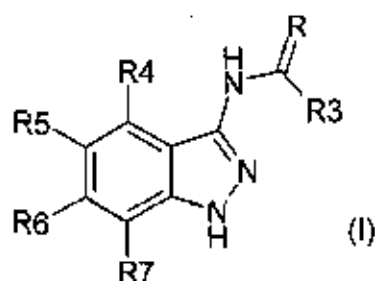
R₄ y R₇ son H

R₃ es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-
 15 6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquénilo, estando estos radicales
 eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno,
 CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈,
 C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉,
 NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo,
 20 trifluórmétilsulfanilo, trifluórmétoksi;

R₅ y R₆ son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes
 hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈,
 NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈,
 SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, trifluórmétilo, trifluórmétoksi, (1-6C)alquilo, ^{2da}arilo,
 25 arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo,
 alquénilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios

- substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoksi;
- 5 R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquénilo, alquínilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoksi; sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y
- 10 sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento.

4.- Compuestos de fórmula (I)

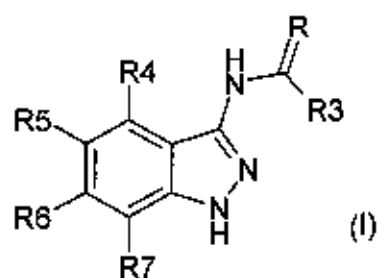


- en la que
- R es bien O, S o NH
- 15 R₃ es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquénilo, alquínilo; estando estos radicales, eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétilsulfanilo, trifluórmétoksi;
- 20 R₄, R₅, R₆, R₇ son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluórmétilo, trifluórmétoksi, (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-
- 25

6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀,
 5 C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoksi;
 R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez ,eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo, CN, NO₂,
 10 NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoksi;
 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables,
 con excepción de 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(4-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(5-cloro-2-nitrobenzamido)indazol,
 15 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-amino-4-clorobenzamido)indazol, 3-(2-amino-5-cloro-benzamido)indazol, 3-(benzamido)indazol, 3-(4-metilbenzamido)indazol, 3-(4-clorobenzamido)indazol, 3-(4-nitrobenzamido)indazol, 3-acetamido-indazol, N-(1H-indazol-3-il)-butanoamida, N-(1H-indazol-3-il)-fenilacetamida, N-(1H-indazol-3-il)-benzhidrilacetamida, 3-acetamido-indazol,
 20 5-amino-3-acetamido-indazol, 3-(2-hidroxi-benzamido)indazol, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-furancarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenecarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-(hexiloxi)-benzamida, 3-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida,
 25 (6-cloro-1H-indazol-3-il)- benzamida, 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-acetamida;

5.- Compuestos de fórmula (I)

-6-



en la que

R es bien O, S o NH

- 5 R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétilsulfanilo, trifluórmétoxi;

R4 y R7 son hidrógeno;

- R5, R6 son elegidos, independientemente entre si, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluórmétilo, trifluórmétoxi, (1-6C)alquilo, ^{2da}arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alquenilo, alquinilo, adamantilo, policicloalquilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoxi;

- 20 R8, R9, R10, R11 son, independientemente entre si, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo estando, a su vez ,eventualmente substituidos

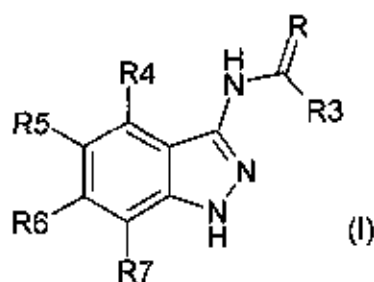
por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo²¹², CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluormetilo, trifluormetoxi; sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento,

5 con excepción de 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(4-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(5-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-amino-4-cloro-benzamido)indazol, 3-(2-amino-5-cloro-benzamido)indazol, 3-(benzamido)indazol, 3-(4-metilbenzamido)indazol, 3-(4-clorobenzamido)indazol, 3-(4-

10 nitrobenzamido)indazol, 3-acetamido-indazol, N-(1H-indazol-3-il)-butanoamida, N-(1H-indazol-3-il)-fenilacetamida, N-(1H-indazol-3-il)-benzhidrilacetamida, 3-acetamido-indazol, 5-amino-3-acetamido-indazol, 3-(2-hidroxi-benzamido)indazol, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-furancarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamida, N-(6-cloro-

15 1H-indazol-3-il)-2-tiofenecarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-(hexiloxi)-benzamida, 3-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-acetamida.

6.- Compuestos de fórmula (I)



20

en la que

R es O

R4 y R7 son H

R3 es un radical (1-6C)alquilo, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenilo, estando estos radicales

25 eventualmente sustituidos por 1 o varios sustituyentes elegidos entre halógeno,

CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétilsulfanilo, trifluórmétoxi;

- 5 R₅ y R₆ son elegidos, independientemente entre sí, entre los radicales siguientes hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, trifluórmétilo, trifluórmétoxi, (1-6C)alquilo^{20f}, arilo, arilo(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroarilo(1-6C)alquilo, heterociclo, cicloalquilo,
- 10 alquénilo; estando estos radicales ,eventualmente, substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, arilo, heteroarilo, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoxi;
- 15 R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ son, independientemente entre sí, un hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, alquénilo, alquínilo, heteroarilo estando a su vez, eventualmente substituidos por 1 o varios substituyentes elegidos entre halógeno, (1-6C)alquilo^{20f}, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalquilo, CONH₂, formilo, trifluórmétilo, trifluórmétoxi; sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y
- 20 sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento, con excepción de 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-nitrobenzamido)indazol, 3-(4-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(5-cloro-2-nitrobenzamido)indazol, 3-(2-aminobenzamido)indazol, 3-(2-amino-4-cloro-benzamido)indazol, 3-(2-amino-5-cloro-benzamido)indazol, 3-(benzamido)indazol,
- 25 3-(4-metilbenzamido)indazol, 3-(4-clorobenzamido)indazol, 3-(4-nitrobenzamido)indazol, 3-acetamido-indazol, N-(1H-indazol-3-il)-butanoamida, N-(1H-indazol-3-il)-fenilacetamida, N-(1H-indazol-3-il)-benzhidrilaacetamida, 3-acetamido-indazol, 5-amino-3-acetamido-indazol, 3-(2-hidroxi-benzamido)indazol, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-
- 30 furancarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamida, N-(6-cloro-

1H-indazol-3-il)-2-tiofenecarboxamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2,2,2-trifluoracetamida, N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-(hexiloxi)-benzamida, 3-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-benzamida, N-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-acetamida.

- 5 7.- Compuesto según la reivindicación 4 caracterizado porque se elige entre:
- ácido(2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico
- ácido(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico
- (2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico de etilo
- (2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico de etilo
- 10 ácido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanóico
- ácido(2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico
- ácido(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico
- ácido(2E) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico
- ácido(2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico
- 15 ácido 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanóico
- (2E) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenamida
- (2Z) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenamida, clorhidrato
- 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanóico de metilo
- 20 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida
- (2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenamida
- (2E) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenamida
- (2Z) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenamida
- 25 (2Z) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-propanamida
- (2E) N-[6-(trifluormetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida
- (2Z) N-[6-(trifluormetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida
- 4-[[6-(trifluormetil)-1H-indazol-3-il]amino]-4-oxo-butanóico de etilo
- 30 (2E) N-[5-(trifluormetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida

- (2Z) N-[5-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida
 N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida
 N-[4-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-trifluórmetil-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 5 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propenamida
 N-[5-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 10 N-[4-iodo-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 15 N-[(6-furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[[6-(4-benciloxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenoamida
 N-[[6-(3,5-difluórfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 20 N-[6-(3-tienil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-tiofenacetamida
 N-[5-(3-flúor-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida *ver a D7*
 N-[6-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 25 N-[6-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-etenilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(fenilmetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 30 N-[6-(1-morfolino)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

- N-[6-[4-feniletinil]-fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(2-propenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[5-amino-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-bromo-5-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 5 N-[6-cloro-5-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-cloro-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-hidroxifenil)-5-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-hidroxifenil)-5-(fenilamino)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-hidroxi-fenil)-5-(2-feniletetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 10 N-[6-(4-hidroxifenil)-5-fenilcarbonil-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-hidroxifenil)-5-[3-(dimetilamino)-propinil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3-tiofenecarboxamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-piridinacetamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3-piridinacarboxamida
 15 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenoacetamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenopropanamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3-piridinacetamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-cloro-acetamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-morfolinacetamida
 20 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-1-piperacinacetamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-[(2-metoxietil)amino]-ciclohexancarboxamida
 4-amino-N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-1-piperidinacarboxamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-morfolinilcarboxamida
 sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y
 25 sus sales farmacéuticamente aceptables.

8.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5
 caracterizado porque se elige entre:

- ácido(2Z) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenico
 (2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenato de etilo
 30 ácido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanico

- ácido(2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico
 ácido(2E) 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butenóico
 ácido4-[(5-bromo-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanóico
 (2E) N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-butenamida
 5 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-3-butenamida, clorhidrato
 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanóico de metilo
 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida
 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida
 (2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-2-butenamida
 10 (2E) N-(5-metil-1H-indazol-3-il)-2-butenamida
 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-propanamida
 (2E) N-[6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida
 4-[[6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]amino]-4-oxo-butanóico de etilo
 (2E) N-[5-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-2-butenamida
 15 N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanóicoamida
 N-[4-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-trifluórmetil-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-propenamida
 N-[5-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 20 N-[5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-bromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[4-iodo-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-fenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 25 N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[(6-furan-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[[6-(4-benciloxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 30 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

- N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenoamida
 N-[[6-(3,5-difluorfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(3-tienil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-tiofenacetamida
 5 N-[5-(3-fluor-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]-benzamida $H_{4v-1}D_2$
 N-[6-(2-feniletil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-(6,7-difluor-1H-indazol-3-il)-butanoamida:
 N-[6-(4-metoxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-metiltiofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 10 N-[6-(4-trifluormetoxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[[6-(1-propenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-piridinacarboxamida
 N-[6-(4-fluorfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-[4-(1,1-dimetilotil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 15 N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-[4-(trifluormetil)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-metilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(3,5-diclorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-3,5-diclorobenzamida _ _
 20 N-[6-(4-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenopropanamida, trifluoracetato
 N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-bencenopropanamida
 N-[[6-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 N-[6-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
 25 N-(5-amino-1H-indazol-3-il)-butanoamida
 N-(5-bromo-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida
 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-tiofenecarboxamida
 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-metilpropilamida
 4-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida
 30 N-(5-fenil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-butanoamida

- N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida *x elimin.*
- N-[5-bromo-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[[6-(4-nitrofenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida
- N-[6-(2-clorofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 5 N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida *x elimin.*
- N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida *x elimin.*
- 10 N-[6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluor-butanoamida
- N-[6-cloro-5-(4-fluorfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[[6-(4-aminofenil)-1H-indazol-3-il]]-butanoamida
- 15 N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-metil-1-piperazineacetamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-4-morfolinacetamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,4-triazole-1-acetamida
- 20 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(ciclohexilamino)-acetamida
- 2-[(fenilmetil)amino]-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1H-azepina-1-acetamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-piperazinacetamida *x*
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-acetamida *x elimin.*
- 25 N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-tiomorfolina-4-acetamida *x*
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-pirrolidinacetamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-acetamida
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-ciclopropilaminoacetamida, trifluoracetato *x elimin.*
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-ciclopropilaminoacetamida *x elimin.*

- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(2-dietilamino-etilamino)-acetamida, tris trifluoracetato
- N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-(2-dietilamino-etilamino)-acetamida,
- N-[5,6-difenil-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 5 N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-fenil-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-fenil-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-(4-aminofenil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 10 N-[6-cloro-5-(4-etilfenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5,6-bis(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 15 N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-(3-furanil)-6-[4-hidroxifenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-(4-etilfenil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 20 N-[5-(3-piridinil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida *cel...*
- N-[5-(2-furanil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-(5-bromo-6-cloro-7-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida
- N-(5-bromo-6,7-difluor-1H-indazol-3-il)-butanoamida
- 25 N-[6-(4-cianofenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-(6,7-difluor-5-nitro-1H-indazol-3-il)-butanoamida
- N-(6,7-difluor-5-fenil-1H-indazol-3-il)-butanoamida
- N-[6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, trifluoracetato
- 30 N-[6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida

- N-[7-flúor-5-nitro-6-[2-(feniletil)amino]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
N-(7-flúor-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida
N-(7-flúor-5-amino-6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida
N-(5-bromo-7-flúor -6-morfolino-1H-indazol-3-il)-butanoamida
5 N-[7-flúor-6-(trifluórmetil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
N-(6-bromo-4,5,7-trifluor-1H-indazol-3-il)-butanoamida
N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida, difluoracetato
N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
2-cloro-N-(6,7-difluor-1H-indazol-3-il)-acetamida
10 N-(6,7-difluor-1H-indazol-3-il)-1-piperidinacetamida
su racémico, sus enantiómeros, tautómeros así como sus sales farmacéuticamente
aceptables.

9.- Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, en un
medio farmacéuticamente aceptable, un compuesto definido según una cualquiera
15 de las reivindicaciones 1 a 8.

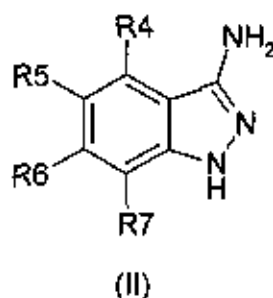
10.- Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3
caracterizado porque contiene, al menos, un compuesto definido según una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su aplicación terapéutica en el
tratamiento de las enfermedades en las que se observa una fosforilación de la
20 proteína Tau.

11.- Medicamento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3
caracterizado porque contiene, al menos, un compuesto definido según una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su aplicación terapéutica en el
tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, los accidentes
25 cerebrovasculares, los traumatismos craneales y espinales y neuropatías periféricas,
la obesidad, las enfermedades del metabolismo, la diabetes tipo II, la hipertensión
esencial, las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, el síndrome de los
ovarios policísticos, le síndrome X, la inmunodeficiencia y el cáncer.

12.- Medicamento según la reivindicación 11 caracterizado porque la
30 enfermedad neurodegenerativa es o bien la enfermedad de Alzheimer, de

Parkinson, la demencia frontoparietal, la degeneración corticobasal o la enfermedad de Pick.

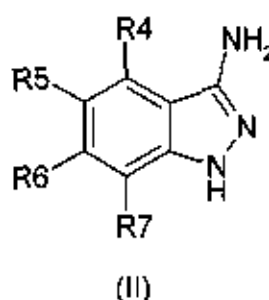
- 13.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que se han definido en la reivindicación 1 et en los que R es oxígeno caracterizado porque se efectúa una acilación del derivado amina de fórmula (II):



en la que R4, R5, R6, R7 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, transformándose, eventualmente, en sal farmacéuticamente aceptable.

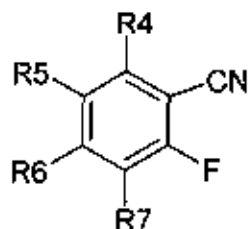
- 14.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que han definido en la reivindicación 1 y en los que R es un azufre caracterizado porque se efectúa una tionación del derivado en el que R es un oxígeno, transformándose, eventualmente, en sal farmacéuticamente aceptable.

- 15.- Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) tales como los que se han definido en la reivindicación 1 y en los que R es NH, caracterizado porque se efectúa una reacción del derivado aminado de fórmula (II) con un nitrilo o sal de Merwein



en la que R4, R5, R6, R7 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 transformándose, eventualmente, en sal farmacéuticamente aceptable.

16.- Procedimiento de preparación según las reivindicaciones 13 y 15 caracterizado porque el derivado de fórmula (II) se obtiene a partir del derivado de fórmula (III) por reacción con hidrazina



(III)

17.- A título de productos intermedios

- 3-amino-6-cloro-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol
- N-[[6-cloro-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]]-propenamida
- N-[[6-cloro-1-(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[[6-(3-piridil)-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanoamida
- 10 N-[6-(3-piridil)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[[6-fenil]-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[[6-furan-3-il]-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[[6-(4-benciloxi)fenil]-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[[6-(3,5-difluórfenil)-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanoamida
- 15 N-[[6-(3-tienil)-1-[(2-trimetilsililetoxi)metil]-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(2-feniletíl)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-[4-(metiltio)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(4-metoxifenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-[4-(trifluórmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-
- 20 butanoamida
- N-[[6-(2-propenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(4-fluórfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-[(1,1-dimetilotil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-
- butanoamida
- 25 N-[6-[4-(trifluórmetil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-
- butanoamida

- N-[6-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(3,5-diclorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(4-clorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 5 N-[6-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(4-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-bromo-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 10 N-[5-fenil-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(2-clorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 15 N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-5-(4-piridinil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-5-(3-furanil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 20 1-bromo-2-cloro-4-(fenilmetoxi)-benceno
- N-[6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5,6-dibromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 25 N-[5-(4-flúorfenil)-6-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-[4-(dimetilamino)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 2-cloro-N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-acetamida
- 30 N-[5,6-difenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida

- N-[6-cloro-5-(4-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 5 N-[6-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-5-(4-nitrofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-cloro-5-(4-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 10 N-[6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5,6-bis 4-[(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 15 N-[5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 20 N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-(6,7-difluor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il)-butanoamida
- N-(5-bromo-6,7-difluor-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il)-butanoamida
- 25 butanoamida
- N-[6-(4-cianofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida :
- N-[6,7-difluor-5-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 5-Bromo-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-piridina
- N-[6-[6-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-piridil-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 30

- N-[6-(2,2-difenil-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- N-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
- 5 N-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-indazol-3-il]-butanoamida
6-cloro-4,5,7-triflúor-1H-indazol-3-amina: φ
N-[6-(6-amino-piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida
3-amino-6-bromo-1H-indazol γ
- 10 3-amino-5-metil-1H-indazol γ
3-amino-4-cloro-1H-indazol γ
3-amino-5-nitro-1H-indazol γ
3-amino-6-(3-piridinil)-1H-indazol
3-amino-4-iodo-1H-indazol γ
- 15 3-amino-6-fenil-1H-indazol
3-amino-6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol γ
3-amino-6-bromo-7-nitro-1H-indazol γ
3-amino-6-bromo-5-nitro-1H-indazol γ
3-amino-6-(furan-3-il)-1H-indazol
- 20 3-amino-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
3-amino-6-(4-hidroxi-fenil)-1H-indazol
3-amino-6-(3,5-diflúorfenil)-1H-indazol
3-amino-6-(3-tienil)-1H-indazol
3-amino-5-[[3-flúorfenil)sulfonil]amino]-1H-indazol
- 25 3-amino-6-(2-feniletíl)-1H-indazol
3-amino-6,7-diflúor-1H-indazol γ
3-amino-6-(4-metoxifenil)-1H-indazol
3-amino-6-(4-metiltiofenil)-1H-indazol
3-amino-6-(4-triflúormetoxifenil)-1H-indazol
- 30 3-amino-(6-(1-propenil)-1H-indazol

- 3-amino-6-(4-flúorfenil)-1H-indazol
 3-amino-6-[4-(1,1-dimetil⁶etil)fenil]-1H-indazol
 3-amino-6-bromo-7-amino-1H-indazol
 3-amino-6-(4-metilfenil)-1H-indazol
 5 3-amino-6-(3,5-diclorofenil)-1H-indazol
 3-amino-6-(4-clorofenil)-1H-indazol
 3-amino-6-(4-etilfenil)-1H-indazol
 3-amino-6-(4-piridinil)-1H-indazol
 3-amino-5-amino-1H-indazol
 10 3-amino-5-bromo-6-cloro-1H-indazol
 3-amino-5-fenil-6-cloro-1H-indazol
 3-amino-5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
 3-amino-5-bromo-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol
 3-amino-6-(4-nitrofenil)-1H-indazol
 15 3-amino-6-(2-clorofenil)-1H-indazol
 3-amino-6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
 3-amino-6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol
 3-amino-6-cloro-5-(4-piridinil)-1H-indazol
 3-amino-6-cloro-5-(3-furanil)-1H-indazol
 20 3-amino-6-[2-cloro-4-(fenilmetoxi)-fenil]-1H-indazol
 3-amino-6-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1H-indazol
 3-amino-5,6-dibromo-1H-indazol
 3-amino-6-cloro-5-(4-flúorfenil)-1H-indazol
 3-amino-6-(4-aminofenil)-1H-indazol
 25 3-amino-6-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol
 3-amino-5,6-difenil-1H-indazol
 3-amino-6-cloro-5-(4-metilfenil)-1H-indazol
 3-amino-5-fenil-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
 3-amino-5-fenil-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol
 30 3-amino-5-(4-aminofenil)-6-cloro-1H-indazol

- 3-amino-6-cloro-5-(4-etilfenil)-1H-indazol
 3-amino-6-cloro-5-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
 3-amino-6-cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-indazol
 3-amino-5,6-bis[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
 5 3-amino-5,6-bis(4-hidroxifenil)-1H-indazol
 3-amino-5-(3-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
 3-amino-5-(3-furanil)-6-([4-hidroxifenil]-1H-indazol
 3-amino-5-(4-etilfenil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
 3-amino-5-(4-etilfenil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol
 10 3-amino-5-(3-piridinil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
 3-amino-5-(3-piridinil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol
 3-amino-5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol
 3-amino-5-(2-furanil)-6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol
 3-amino-5-bromo-6-cloro-7-nitro-1H-indazol
 15 3-amino-5-bromo-6,7-diflúor-1H-indazol
 3-amino-6-(4-cianofenil)-1H-indazol
 3-amino-6,7-diflúor-5-nitro-1H-indazol
 3-amino-6,7-diflúor-5-fenil-1H-indazol
 3-amino-6-(6-hidroxi-piridin-3-il)-1H-indazol
 20 3-amino-6-(3,4-dihidroxi-fenil)-1H-indazol
 3-amino-7-flúor-5-nitro-6-[2-(feniletil)amino]-1H-indazol
 3-amino-7-flúor-5-nitro-6-morfolino-1H-indazol
 3-amino-7-flúor-5-amino-6-morfolino-1H-indazol
 3-amino-5-bromo-7-flúor-6-morfolino-1H-indazol
 25 3-amino-7-flúor-6-(triflúormetil)-1H-indazol
 3-amino-6-bromo-4,5,7-triflúor-1H-indazol
 3-amino-6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol.

separación del producto cargado. La reacción se realiza como se describe previamente.

Producto separado: N-(6-([terbutil(dimetil)silil]oxi)-1H-indazol-3-il)benzamida: Método 1 de CLAR a temperatura ambiente: 7.47 [M+H]⁺ = 368 [M-H]⁻ = 366.

La resina obtenida de la etapa anterior (100 mg, 0.08 mmoles) se suspende en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro y se agregan 120 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (-1.5 equivalentes). La suspensión se agita durante la noche y después la resina se filtra y se lava con diclorometano, metanol, dimetilformamida, metanol y diclorometano.

Se suspenden 100 mg de la resina en 3 ml de diclorometano y se agregan 450 µl de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas la resina se drena y se lava dos veces con 1 ml de diclorometano; las soluciones recolectadas se secan y se recupera el compuesto del título.

N-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)benzamida Método 1 de CLAR a temperatura ambiente 3.5 [M+H]⁺ = 253.99 [M-H]⁻ = 252.

Al proceder de una manera similar a la del ejemplo 9, se soportan en la resina 2-(6-([terbutil(dimetil)silil]oxi)-1H-indazol-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 2-(5-(terbutildimetilsilaniloxi)-1H-indazol-3-il)-isoindol-1,3-diona y después, al seguir el esquema de síntesis descrito, se sintetizan los productos siguientes.

N-(5-hidroxi-indazol-3-il)-benzamida: Método 1 de CLAR a temperatura ambiente: 3.08 [M+H]⁺ = 253.99.

2-(4-terbutilfenoxi)-N-(5-hidroxi-1H-indazol-3-il)acetamida

Método 1 de CLAR a temperatura ambiente: 5.38 [M+H]⁺ = 340.2.

N-(5-hidroxi-2H-indazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida:

Método 1 de CLAR a temperatura ambiente: 3.35 [M+H]⁺ = 298.1.

N-(6-hidroxi-2H-indazol-3-il)-3-fenilpropanamida: Método 1 de CLAR a temperatura ambiente: 3.94 [M+H]⁺ = 282.1.

N-(6-hidroxi-2H-indazol-3-il)ciclopropancarboxamida: Método 1 de CLAR a temperatura ambiente: 2.36 [M+H]⁺ = 281.1.

Al proceder de la misma manera (ejemplo 9), se sintetizan 7 productos de manera paralela y se codifican en la tabla IX, como se ha indicado anteriormente; se indican el tiempo de retención de CLAR relacionado y los datos [M+H]⁺ encontrados experimentalmente.

Tabla IX

Entrada	Compuesto	Método de CLAR	temperatura ambiente (minutos)	[M+H] ⁺
1	A00-M1-B36	1	3.68	282.1
2	A00-M1-B31	1	2	218.1
3	A00-M1-B33	1	4.05	288
4	A00-M2-B68	1	3.08	235.1
5	A00-M2-B15	1	5.52	340.2
6	A00-M2-B35	1	3.63	298.1
7	A00-M2-B33	1	4.38	288

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
LUIS PATIÑO LEYVA

ASUNTO	Radicación	04-89524
	Trámite	011
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	Nº 13610
	Folios	012

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	<u>PCT/FR03/00752</u>
Fecha de Presentación Internal.	<u>07-03-2003</u>

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

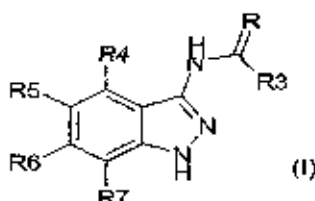
- | | | |
|------|-----------------------------------|--|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios <u>137-304</u> como se radicó inicialmente |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios <u>305-326</u> como se radicó inicialmente |
| | | Folios <u>407-429</u> como se radicó el 25-06-2008 |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | Folio <u>1</u> 11-03-2002, FR, 02/02997 |
| 1.4. | <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios <u>400-404</u> como se radicó el 25-06-2008 |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE AMINOINDAZOLES, PROCEDIMIENTO DE PREPARACION E INTERMEDIOS DE ESTE PROCEDIMIENTO A TITULO DE MEDICAMENTOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1-8: compuestos de formula (I) sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.



Reivindicaciones 9-12: un medicamento o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en un medio farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 13-16: un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Reivindicaciones 17: compuestos intermediarios.

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos derivados de 3-amino indazol como inhibidores de quinasas, que sean útiles para tratamientos de cáncer y enfermedades neurodegenerativas como la de Parkinson, Alzheimer, entre otras.

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, un procedimiento para su preparación, intermediarios y una composición farmacéutica que contiene uno los compuestos de fórmula I.

La presente invención se cataloga en A61K 31/416, A61K 31/4439, A61P 25/02, A61P 25/16, A61P 25/28, A61P 35/00 de acuerdo con la Clasificación internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

En la descripción se encuentra falta de claridad por inconsistencias en los nombres de algunos compuestos, ejemplos de estas inconsistencias son:

Ej.	Compuesto	Inconsistencia
3	Acido 4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il)amino]-4-oxo-2-butanoico (pág. 31)	El 2 indica un doble enlace en posición 2 de la cadena alquímica C4, pero el término butanoico indica que no tiene doble enlace.
9	4-[(6-cloro-1H-indazol-3-il) amino] -4-oxo-2-butanoato de metilo (pág. 35)	El 2 indica un doble enlace en posición 2 de la cadena alquímica C4, pero el término butanoato indica que no tiene doble enlace.
14	N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-2-propanoamida (pág. 39)	El 2 indica un doble enlace en posición 2 de la cadena alquímica C3, pero el término propanoamida indica que no tiene doble enlace.
18	N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida (pág. 42)	El 2 indica un doble enlace en posición 2 de la cadena alquímica C4, pero el término butanoamida indica que no tiene doble enlace.

Los anteriores compuestos son sólo algunos ejemplos, se requiere que el solicitante revise y corrija donde se requiera, al igual que en el capítulo reivindicatorio cuando dichos compuestos sean nombrados allí.

De acuerdo con las anteriores observaciones y con los requisitos del artículo 28 Decisión 486, se concluye que existe falta de claridad en la solicitud.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De la revisión del capítulo reivindicatorio se tienen las siguientes observaciones:

- Reivindicaciones 1-8: un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Existe falta de claridad porque cada una de las reivindicaciones 2-8, son independientes de la 1, pero deben ser dependientes de ésta porque se trata de la misma materia. Además, en la 4, 5 y 6 se exceptúan una serie de compuestos que están en el alcance de la fórmula (I). Sin embargo, estos compuestos exceptuados deben serlo de toda la invención, es decir desde la reivindicación 1.

La materia objeto de protección bajo las reivindicaciones 1-8, definen un compuesto de fórmula I mediante una fórmula Markush con sustituyentes R, R3, R4, R5, R6 y R7. No obstante, estos sustituyentes tienen una gran variedad de posibilidades y están definidos de forma general creando falta de claridad, concisión y un alcance indefinido para la materia solicitada, puesto que:

- Existen términos generales y ambiguos al definir ciertos sustituyentes por grupos funcionales: "policicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones estos términos con otros sustituyentes como arilo(C1-6)alquilo, heteroarilo(C1-8)alquilo, heteroarilo fusionado con un cicloalquilo (C1-10) (nota: cicloalquilo de C₁₋₂ no existen).
- Muchas de las opciones que encierra la fórmula I no se encuentran exploradas en los ejemplos presentados. Sólo se ejemplifican algunos sustituyentes en los compuestos presentados, pero únicamente se presentan datos de actividad para 5 de estos compuestos (en la respuesta del solicitante folio 403; pág. 4):

Radical	Sustituyente en ejemplos	Actividad sustentada con
R	O	O
R3	alquilo C ₁₋₃ , alquenoilo C ₂₋₄ , fenilo, piridinilo, tienilo	Alquilo C ₄ , alquenoilo C ₃₋₄
R4-R7	H, halógeno, NO ₂ , NH ₂ , NHSO ₂ R ₈ , trifluorometilo, alquilo C ₁₋₂ , alquenoilo C ₃ , fenilo, heteroarilo (piridinilo, tienilo y furanilo), heterociclo (morfolinilo); sustituidos por halógeno, CN, NH ₂ , OH, OR ₁₀ , SR ₁₀ (R ₁₀ metilo), NR ₁₀ R ₁₁ (R ₁₀ y R ₁₁ metilo), SR ₁₀ (R ₁₀ metilo), trifluorometilo; siendo R ₈ -R ₁₀ , sustituidos por halógeno y trifluorometoxi.	R4, R5 y R7: H R6: Cl, Br ó 4-hidroxifenilo

- Existen compuestos reclamados específicamente en las reivindicaciones 7 y 8 que no se encuentran dentro del alcance de la fórmula I, por ejemplo:

Entre otros: N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-morfolin acetamida (folio 417) N-[6-cloro-1H-indazol-3-il]-1-piperidin acetamida (folio 417)	R3: metilo sustituido por un heterociclo, pero un heterociclo no se encuentra en el listado del segundo nivel de sustituyentes de R3.
Entre otros: N-[5-bromo-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida (folio 420) N-[6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]-butanoamida (folio 420) N-[5-(2-furanil)-6-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-indazol-3-il]butanoamida (folio 421)	R6: fenilo sustituido por un metoxi (-OR ₁₀) y éste sustituido por un fenilo, pero en -OR ₁₀ no se indica que tenga como sustituyente un fenilo.
Entre otros: N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-acetamida (folio 420)	R3: metilo sustituido por amino, este amino sustituido por propilo y este propilo sustituido por dimetilamino, pero dimetilamino no se encuentra en el listado del cuarto nivel de sustituyentes de R3.
N-(6-cloro-1H-indazol-3-il)-1-ciclopropilaminoacetamida (folio 420)	R3: metilo sustituido por amino y este amino sustituido por ciclopropilo, pero ciclopropilo no se encuentra en el listado del tercer nivel de sustituyentes de R3.

Por consiguiente, es necesario que el solicitante concrete la materia objeto de protección de forma clara y concisa, acorde con la materia sustentada por los resultados de actividad farmacológica (inhibidores de quinasas, folio 403; pág. 4) presentados en la respuesta; ya que, aunque en la descripción se presentan ejemplos de compuestos con diversos sustituyentes de fórmula I, dichas variaciones son diversas y complejas, y no puede considerarse que los resultados presentados para 6 compuestos (de características químicas muy cerradas) soporten la actividad farmacológica de la amplia variabilidad de los compuestos reclamados. De igual manera las reivindicaciones de composición, proceso e intermediarios deberán ser acordes a los compuestos que sustentan actividad farmacológica.

- Reivindicaciones 9-12: un medicamento o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en un medio farmacéuticamente aceptable.

La reivindicación 10, 11 y 12 caracterizan un medicamento por ser para aplicación terapéutica, lo que nos es apropiado. Un medicamento o composición debe solo caracterizarse por los elementos que la componen como principio activo, excipientes y proporciones si es necesario.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 11-03-2002, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO 04-36629	Derivados de aminoindazol activos como inhibidores de cinasa, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.	19-09-2002 (presentación internacional)
D2	CO 04-89521	Indazoles sustituidos, composiciones que los contienen, procedimiento de fabricación y utilización.	07-03-2003 (presentación internacional)
D4	US 4051252	3-aminoindazole-1 and 2-carboxylic acid derivatives.	27-09-1997
D5	WO 0185726	Indazoles substituted with 1,1-dioxolothiazolidine useful as inhibitors of cell proliferation	15-11-2001
D6	WO0153268	Indazole compounds, pharmaceutical compositions, and methods for mediating or inhibiting cell proliferation.	26-07-2001

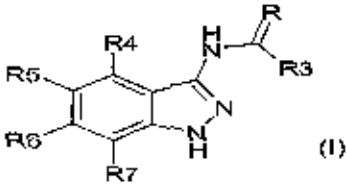
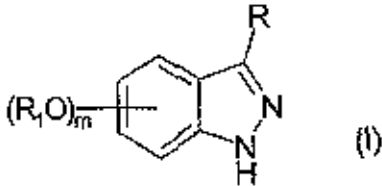
Anterioridad D1 en 366-370 430-431, D2 en folios 371-373, D4 en folios 376-379, D5 en folios 380-382 y D6 383-388.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

- La presente solicitud de patente busca protección en las reivindicaciones 1-8 para compuestos de fórmula (I) sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Al comparar los compuestos de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra que:

SOLICITUD	D1
Un compuesto de fórmula (I)	Un compuesto de fórmula (I).
 (I) R, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ según reivindicación 1. Particularmente: R₄, R₅, R₆ y R₇: H R: O R₃: alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo arilalquilo, heterociclilo.	 (I) m: 0 R: -NHCOR' R': alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo arilalquilo, heterociclilo.

D1 ya encierra compuestos reclamados bajo la fórmula (I) de la presente solicitud, como se muestra en el cuadro comparativo, divulgados también como inhibidores de quinasa y de utilidad en tratamientos de cáncer, enfermedad de Alzheimer, entre otros desordenes (folios 369-370; pág. 155-156).

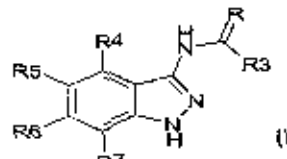
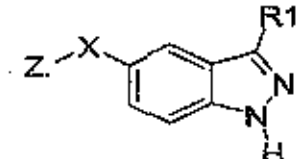
Igualmente, D1 revela otros compuestos específicos que afectan la novedad de los compuestos de fórmula (I) de la solicitud como:

N-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)benzamida (folio 430; pág. 104, lln. 18)
N-(5-hidroxi-1H-indazol-3-il)benzamida (folio 431; pág. 105, lln. 1)
2-(4-terbutilfenoxi).N-(6-hidroxi-1H-indazol-3-il)acetamida (folio 431; pág. 105, lln. 3)

Adicionalmente, D1 admite y divulga una serie de compuestos de 3-aminoindazoles que ya son conocidos (folio 368; pág. 7) y que se encuentran dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I) de la solicitud:

3-butirilamino-indazol	3-[(2-aminofenil)carbonilamino]-indazol
3-[(4-clorofenil)carbonilamino]-indazol	3-[(2-nitrofenil)carbonilamino]-indazol
3-[(4-metilfenil)carbonilamino]-indazol	3-[(4-cloro-2-nitrofenil)carbonilamino]-indazol
3-[(3,3-difenil)propionilamino]-indazol	3-[(2-amino-4-clorofenil)carbonilamino]-indazol
3-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbonilamino]-indazol	3-[(2-amino-5-clorofenil)carbonilamino]-indazol
3-[(4-nitrofenil)carbonilamino]-indazol	3-[(3-cloro-6-nitrofenil)carbonilamino]-indazol
	3-(acetilamino)-5-amino-indazol

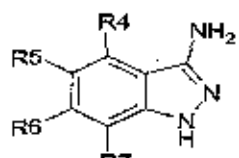
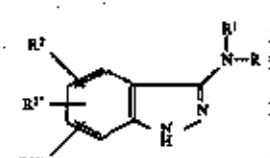
Por consiguiente, los compuestos reclamados y que se encuentran ya cubiertos por el alcance de los de fórmula (I) de D1 y por los adicionalmente divulgados en D1, no pueden considerarse nuevos en esta solicitud así como las composiciones farmacéuticas que los contienen.

SOLICITUD	D2
Un compuesto de fórmula (I)  (I) R₄, R₅, R₆, R₇: seleccionado de una gran diversidad de sustituyentes según reivindicación 1, incluyendo: H; SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -OSO₂R₈, -SO₂OR₈, opcionalmente sustituidos con arilo, heteroarilo, trifluorometilo, trifluorometoxi entre otros sustituyentes. R: O R₃: alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquenilo, opcionalmente sustituidos.	Un compuesto de fórmula (I)  (I) X: S(O₂)-NH, S(O₂)-O, NH-S(O₂), O-S(O₂) Z: alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, todos opcionalmente sustituidos. R₁: N(R₂)C(O)(R₃) R₂: H R₃: alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquenilo, opcionalmente sustituidos.

D2 ya encierra compuestos reclamados bajo la fórmula (I) de la presente solicitud, tal como se muestra en el cuadro comparativo, mencionados como inhibidores de quinasas y útiles principalmente en el tratamiento de cáncer (folio 372; pág. 180). Un ejemplo específico es N-[5-(3-fluor-bencenosulfonilamino)-1H-indazol-3-il]benzamida (folio 373; pág. 182, lín. 23) y específicamente solicitado en la reivindicación 8 de la solicitud (folio 416; pág. 10 línea 22).

Por lo tanto, los compuestos reclamados y que se encuentran ya cubiertos por el alcance de D2 no pueden considerarse nuevos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen.

- La presente solicitud de patente busca protección en la reivindicación 17 para un amplio grupo de compuestos intermediarios.

SOLICITUD	D4
Intermediarios derivados de 3-aminoindazoles Algunos de los Intermediarios se refieren a una serie de compuestos derivados de 3-aminoindazoles, que en la descripción se definen como compuestos de fórmula (II) (folio 161-164; pág. 25-28):  (II)	Compuestos intermediarios de fórmula IIA  IIA R y R¹ hidrogeno R², R^{2'} y R^{2''} son independientemente H, alquilo menor, nitro, amino, halógeno, trifluorometilo, ciano (folio 377; col. 1-2).

Al comparar dichos compuestos intermediarios de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra que D4 divulga compuestos 3-aminoindazoles de formulas IIA, usados como compuestos intermediarios para obtener otros derivados más complejos de 3-aminoindazoles (folio 377-379). Por lo tanto, los compuestos reclamados, tales como:

6-cloro-4,5,7-trifluor-1H-indazol-3-il-3-amina;
 3-amino-6-bromo-1H-indazol;
 3-amino-5-metil-1H-indazol;
 3-amino-4-cloro-1H-indazol;
 3-amino-5-nitro-1H-indazol;

3-amino-6-bromo-7-amino-1H-indazol;
 3-amino-5-amino-1H-indazol;
 3-amino-5-bromo-6-cloro-1H-indazol;
 3-amino-5,6-dibromo-1H-indazol;
 3-amino-5-bromo-6-cloro-7-nitro-1H-indazol;

3-amino-4-iodo-1H-indazol;
3-amino-6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol;
3-amino-6-bromo-7-nitro-1H-indazol;
3-amino-6-bromo-5-nitro-1H-indazol;
6,7-difluor-1H-indazol;

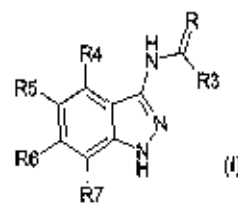
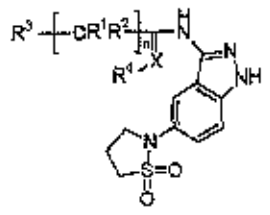
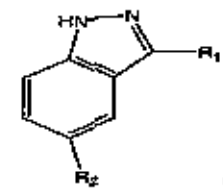
3-amino-5-bromo-6,7-difluor-1H-indazol;
3-amino-6,7-difluor-5-nitro-1H-indazol;
3-amino-7-fluor-6(trifluorometilo)-1H-indazol;
3-amino-6-bromo-4,5,7-trifluor-1H-indazol;

se encuentran dentro del alcance de dichas formula (IIA) de D4 y no pueden considerarse nuevos.

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente busca protección en las reivindicaciones 1-8 para compuestos de formula (I) sus racémicos, enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, 9-12 para un medicamento o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) en un medio farmacéuticamente aceptable, en la 13-16 para un procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) y en las reivindicaciones 17 para diversos compuestos intermediarios.

➤ Compuestos de formula (I) y composiciones que los contienen.

SOLICITUD	D5	D6
Un compuesto de formula (I)	Un compuesto de formula (1)	Un compuesto de formula I
 (I)	 (1)	 (I)
R, R3, R4, R5, R6, R7 según reivindicación 1.	n: 0-3 X: O, S, N R⁴: no existe cuando X: O o S R¹ y R²: H, NH₂, OH, alquilo menor, cicloalquilo o R¹ y R² forman un cicloalquilo. R³: alquilo menor, fenilo, bencilo, naftilo, opcionalmente sustituidos con OH, halogeno, nitro, amida, éster, carboxi, ciano, alcoxi, amino, alquilsulfonil, alquilsulfonil, arilo, heteroarilo, heterociclo entre otros. (folios 381-382; pág. 67-68)	R₁: alquilo, arilo, carbociclo o heterociclo. R₂: alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, carbociclo o heterociclo, todos opcionalmente sustituidos o un grupo alquenilo sustituido. (folio 388; pág. 162)
EFEECTO: Inhibición de quinasas	Inhibición de quinasas (folio 380; pág. caratula).	Inhibición de quinasas (folio 383; pág. caratula).

El documento del estado de la técnica más próximo es D5 que divulga compuestos derivados de 3-aminoindazoles de formula (1) sustituidos en la posición 5 con 1,1-dioxoisotiazolidina, como compuestos inhibidores de quinasas útiles en tratamientos de enfermedades que involucran proliferación celular, como cáncer, inflamación, angiogénesis, etc. (folio 380-382; pág. Caratula, 67-68).

El documento D6, por su parte también divulga compuestos derivados de indazol de formula I, en donde R2 en posición 5 del indazol es alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, todos opcionalmente sustituidos o un grupo alquenilo sustituido (folio 388; pág. 162), divulgados también como compuestos inhibidores de quinasas, útiles en tratamientos de cáncer así como otras

enfermedades asociadas con angiogénesis y/o proliferación celular (folio 383; pág. caratula).

En consecuencia, las diferencias con el estado de la técnica más cercano D5, es que en la presente solicitud el 3-aminoindazol puede tener otros sustituyentes en las posiciones 4, 5, 6 o 7 tales como alquilo, nitro, amino, arilo, heteroarilo, alquenilo, entre otros, todos opcionalmente sustituidos.

Sin embargo, el documento D6 divulga que el indazol en la posición 5 puede estar sustituido por otros sustituyentes como alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, todos opcionalmente sustituidos o un grupo alquenilo sustituido, por lo que para un experto hubiese sido obvio utilizar sustituyentes como los mencionados en D6, así como, nitro, amino que comúnmente se encuentran en los derivados de indazoles, para obtener los compuestos de la solicitud.

En consecuencia, el problema técnico planteado en esta solicitud, relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos derivados de 3-amino indazol como inhibidores de quinasas, que sean útiles para tratamiento de cáncer y enfermedades neurodegenerativas como la de Parkinson, Alzheimer, entre otras, se resolvió sin presentar un efecto técnico inesperado, basándose en lo divulgado por D5 y D6 tal como lo hubiese hecho un experto en la materia sin involucrar una actividad inventiva.

Además, dado que en la respuesta sólo se presentan resultados de 6 compuestos de características químicas muy cerradas (folio 403; pág. 4) no es posible reconocer nivel inventivo para los otros compuestos de formula I que presentan variaciones diversas y complejas, que no tienen soporte de actividad farmacología en los resultados presentados y que por tanto no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

De igual forma, la composición farmacéutica, el procedimiento de preparación de compuestos y los intermediarios relacionados con los compuestos de formula I que no tienen soporte de actividad farmacológica no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO 04-36629	1-8	Novedad
D2	CO 04-89521	1-8	Novedad
D4	US 4051252	17	Novedad
D5	WO0185726	1-12, 14-15 y 17	Nivel inventivo
D6	WO0153268	1-12, 14-15 y 17	Nivel inventivo

7. Respuesta al solicitante

El solicitante allega un nuevo capítulo reivindicatorio (17 reivindicaciones) que es aceptado por esta oficina.

- El solicitante en cuanto a claridad menciona que ha eliminado el termino alcoxi de las reivindicaciones 1-6 y que también ha eliminado 4 compuestos específicos de la reivindicación 17. Adicionalmente, cita que no es clara la objeción hecha a la descripción cuando se señala que "el número parece indicar un doble enlace en la posición 2 de la cadena alquímica", ya que hay revisado el documento original y no ha encontrado inconsistencia.

Al respecto, esta Oficina observa que no es claro de que radical fue retirado el sustituyente alcoxi, se ha revisado el capítulo reivindicatorio y se ha encontrado que se ha eliminado el sustituyente alcoxi C_{1.6} en los radicales R4, R5, R6, R7 y en el segundo nivel de sustitución de los radicales de R8, R9, R10 y R11.

En cuanto a la objeción de falta de claridad en la descripción, se explica que la inconsistencia radica en que el numero 2 que antecede al nombre de la amida, ácido o éster, como en el ej. 18: N-[5-cloro-1H-indazol-3-il]-2-butanoamida (pág. 42), donde el 2 indica que existe un doble enlace en la cadena alquímica, pero el termino butanoamida indica que no existe doble enlace. Es decir que debe ser 2-butenamida (con el doble enlace) ó -butanoamida (sin el 2, si no existe el doble enlace).

Con respecto a la parte de claridad en general, esta oficina considera que el solicitante no subsanó las objeciones de claridad del capítulo descriptivo ni del capítulo reivindicatorio hechas en el primer concepto.

- El solicitante en cuanto a novedad declara que D1 y D2 no pueden tenerse en cuenta para el estudio de novedad de la solicitud, puesto que su publicación fue posterior a la fecha de prioridad reivindicada.

Al respecto esta Oficina aclara que dicha afectación de novedad está en conformidad con el artículo 16 de la decisión 486, en la que se establece que:

"...Sólo para el efecto de determinación de la novedad, también se considera dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de la fecha anterior cuando ella se publique..."

Dato	SOLICITUD	D1	D2
Fecha Presentación internacional	07-03-2003	19-09-2002	07-03-2003
Fecha de prioridad	11-03-2002	26-09-2001	11-03-2002
No. Aplicación Internacional	PCT/FR2003/000752	PCT/EP02/10534	PCT/FR2003/000751
No. Publicación	WO2003078403	WO2003028720	WO2003078402

Para el caso de D1, se observa que tanto la fecha de presentación como de prioridad son anteriores a las fechas respectivas de la solicitud, por lo que D1 es considerado un documento dentro del estado de la técnica.

Para el caso de D2, aunque la fecha de presentación y prioridad son iguales a las de la solicitud, el número de aplicación permite concluir que D2 (000751) fue presentada antes que la solicitud (000752), considerándose entonces un documento dentro del estado de la técnica.

En consecuencia, tanto D1 como D2 pueden ser utilizados para afectar la novedad de la solicitud, y aunque el solicitante ha eliminado el termino alcoxi D1 sigue afectando la novedad de la solicitud tal como se explicó en el respectivo numeral.

- Adicionalmente en cuanto a novedad el solicitante declara que los documentos D3-D6 no afectan los compuestos reivindicados porque no revela compuestos específicos de la invención.

Referente a lo anterior, se señala que en el primer concepto no fue afectada la novedad de la solicitud por los documentos D3, D5 y D6. La afectación de novedad fue hecha con D4 para los compuestos intermediarios que se encuentran dentro del alcance de compuestos divulgados en D4, de los cuales fueron eliminados sólo 4 compuestos por el solicitante; pero, aun D4 sigue afectando la novedad de los intermediarios que quedan, como se explica en el numeral correspondiente.

- En cuanto a nivel inventivo el solicitante expone que ninguno de los documentos D3-D6 sugieren a un experto en la materia los compuestos de la presente invención como inhibidores que quinasas, presentando resultados de IC50 para 6 compuestos correspondientes a los ejemplos 7, 8, 12, 21, 24 y 33 de la invención.

Concerniente a lo anterior esta Oficina señala que los resultados presentados por el solicitante han sido tenidos en cuenta para evaluar el nivel inventivo de la solicitud. Sin embargo, dado que sólo se presentan resultados de 6 compuestos de características químicas muy cerradas (folio 403; pág. 4) no es posible reconocer nivel inventivo para los otros compuestos de fórmula I que presentan variaciones diversas y complejas, que no tienen soporte de actividad farmacología en los resultados presentados y que por tanto no cumplen con el requisito de nivel inventivo tal como se expuso en el numeral correspondiente.

De igual forma, a la composición farmacéutica, al procedimiento de preparación de compuestos y a los intermediarios relacionados con los compuestos de fórmula I que no tienen soporte de actividad farmacológica, no es posible reconocerles que cumplan con el requisito de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 24 OCT 2009

CONCEPTO TECNICO
No. 2870

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202079