

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-094987- -00006-0000

Fecha: 2008-06-06 16:52:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 51

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ASTRAZENECA A.B.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "NUEVOS DERIVADOS DE OXINDOL PIRIDINA".- Clase C07D 401/04.-Expediente número 04-094.987.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 25 de Enero de 2008, así como a mi solicitud de plazo del 16 de Abril de 2008 para dar respuesta al auto antes mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 79 bajo los acápites de claridad, unidad de invención, reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, novedad y nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, eliminando las reivindicaciones 2, 4 a 6, 11 a 17, 19 a 28, 35 y 36, adicionando las nuevas reivindicaciones 5 a 13, modificando las reivindicaciones 1 (nueva reivindicación 1), 7 (nueva reivindicación 3), 8 (nueva reivindicación 4), 18 (nueva reivindicación 15), 29 (nueva reivindicación 16), 31 (nueva reivindicación 18), 32 (nueva reivindicación 19) y 34 (nueva reivindicación 21), y finalmente organizando la numeración del nuevo capítulo reivindicatorio que está compuesto por 21 reivindicaciones.

De conformidad con lo anterior, resulta de gran importancia resaltar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la presente solicitud de patente establecido originalmente, tal como se demuestra a continuación:

- La nueva reivindicación 1 ha sido limitada a los compuestos de fórmula general Ia; adicionalmente, se han restringido de manera considerable las definiciones para las variables P, R² a R⁶, n, R¹⁴ a R¹⁷, W, Y y Z, hecho que incluye, por ejemplo, la eliminación de las variables R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³.
- La nueva reivindicación 2 corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada.
- La nueva reivindicación 3 corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada, en la cual, sin embargo, se han restringido considerablemente las definiciones para las variables R4, R5 y R14 a R17, hecho que incluye, por ejemplo, la eliminación de la variable Z.
- La nueva reivindicación 4 corresponde a la reivindicación 8 actualmente presentada, la cual únicamente ha sido modificada para limitar el número de miembros que hacen parte del grupo heterocíclico formado por las variables R⁴ y R⁵. Asimismo, dicha reivindicación ha sido modificada de forma que ahora los heteroátomos que pueden estar comprendidos en los grupos heterocíclicos antes mencionados son escogidos únicamente entre N y O.
- La nueva reivindicación 5 es dependiente de la nueva reivindicación 4, y está dirigida únicamente a limitar el alcance de la materia establecida en dicha nueva reivindicación 4.
- Las nuevas reivindicaciones 6 a 13 corresponden en conjunto a la reivindicación 9 actualmente presentada, la cual, por lo tanto, ha sido eliminada. Específicamente, las nuevas reivindicaciones 6 y 8 a 12 están dirigidas a proteger la forma base y las sales farmacéuticamente aceptables de determinados compuestos o grupos de compuestos extraídos de dicha reivindicación 9 actualmente presentada. Por su parte, las nuevas reivindicaciones 7 y 13 están dirigidas a proteger de manera específica determinadas sales de los compuestos de la invención.

- La nueva reivindicación 14 corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada, en la cual únicamente se ha modificado la numeración de las reivindicaciones de las cuales ahora es dependiente.
- La nueva reivindicación 15 corresponde a la reivindicación 18 actualmente presentada, la cual ha sido ligeramente modificada en el literal a) para establecer el significado de las variables P , R^3 y n , las cuales hacen parte de la fórmula general B. Asimismo, dicha nueva reivindicación ha sido modificada en el literal b) para aclarar el significado de las variables R^4 y R^5 , las cuales hacen parte de la fórmula general XXV. Por su parte, el literal c) también ha sido modificado para establecer el significado de las variables R^1 , R^2 , R^4 y R^5 , las cuales hacen parte de la fórmula general XXVII y de la amina con fórmula general HNR^4R^5 . Finalmente, en el literal d) se han establecido las definiciones para las variables R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y m , las cuales hacen parte de la fórmula general XXVIII.

De otro lado, en dicha nueva reivindicación 15 se han reemplazado las expresiones "solvente apropiado", "reactivo adecuado" y "base adecuada" por nombres de compuestos químicos específicos, los cuales, tal como se analizará en detalle en el numeral 4 del presente memorial, han sido extraídos en su totalidad de la materia revelada en la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente.

- La nueva reivindicación 16 corresponde a la reivindicación 29 actualmente presentada, la cual ha sido modificada mediante la drástica limitación de los posibles significados de las variables R^2 , R^6 y X^1 (lo que incluye la eliminación de las variables R^7 a R^{13}), así como mediante la adición de los posibles significados para las variables R^4 y R^5 y m , lo cual presenta adecuado sustento en los ejemplos descritos en la descripción de la presente solicitud de patente, y permite darle mayor claridad a la materia revelada en dicha nueva reivindicación 16, toda vez que en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado dichas variables no habían sido definidas.
- Las nuevas reivindicaciones 17 y 20 corresponden a las reivindicaciones 30 y 33 actualmente presentadas, en las cuales únicamente se ha modificado la numeración de las reivindicaciones de las cuales ahora son dependientes.
- Las nuevas reivindicaciones 18 y 21 corresponden a las reivindicaciones 31 y 34 actualmente presentadas, las cuales, sin embargo, han sido convertidas en reivindicaciones dependientes de las nuevas reivindicaciones 16 y 19, respectivamente.

- Finalmente, la nueva reivindicación 19 corresponde a la reivindicación 32 actualmente presentada, la cual ha sido modificada mediante la drástica limitación de los posibles significados de las variables R^2 , R^6 y X^1 (lo que incluye la eliminación de las variables R^8 , R^{10} , R^{11} y R^{13}), así como mediante la adición de los posibles significados para las variables R^4 y R^5 y m , lo cual presenta adecuado sustento en los ejemplos descritos en la descripción de la presente solicitud de patente, y permite darle mayor claridad a la materia revelada en dicha nueva reivindicación 19, toda vez que en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado dichas variables no habían sido definidas.

Ahora bien, con base en las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente, a continuación me permito analizar las objeciones de claridad, unidad de invención, uso, novedad y nivel inventivo, formuladas por el señor Examinador como resultado del análisis de patentabilidad realizado a la presente invención.

4. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud de patente con base en los siguientes argumentos:

Descripción

"Teniendo en cuenta lo reivindicado en los folios (86 a 178) se encuentra que en cuanto a los resultados obtenidos dichos datos son muy generales, ya que no se especifica sobre que tipos de compuestos sobre todos los reivindicados se realizaron los ensayos y no hay datos de comparación con los del estado del arte previo que indiquen una ventaja inesperada. En consecuencia, las reivindicaciones 1-12, 18-19, 29-34 no encuentran sustento dentro del aparte descriptivo de la solicitud."

En respuesta a la anterior objeción, inicialmente considero de gran importancia resaltar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión (analizadas previamente en el numeral 3 del presente memorial) fueron hechas básicamente para limitar el alcance de dicho nuevo capítulo reivindicatorio a la materia revelada en los ejemplos descritos en la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente. En este sentido, anexo al presente memorial me permito remitir una tabla en la que se muestran de manera específica los significados de cada una de las variables de la estructura química de fórmula general (Ia) para los 110 compuestos revelados como ejemplos en la descripción de la solicitud de patente en cuestión (*Anexo i*), con el fin de resaltar que todos los posibles significados dados a

las variables mencionadas en el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentran soportados en las estructuras químicas de los ejemplos revelados en la descripción.

Ahora bien, de acuerdo a lo estipulado en dicha descripción, es claro que los ejemplos 1 a 48 allí revelados corresponden a compuestos intermediarios para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ia), mientras que los ejemplos 49 a 110 corresponden a compuestos que presentan una estructura química de fórmula general (Ia), los cuales se caracterizan por presentar una potente actividad como inhibidores de la GSK3. En este sentido, atentamente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha logrado determinar mediante ensayos experimentales de escintilación de proximidad de GSK3 β (página 92 de la memoria descriptiva) que dichos 61 compuestos de fórmula general (Ia) presentan una constante de inhibición de la GSK3 (Ki) promedio de 287.9 nM, lo cual indica que dichos compuestos resultan ser útiles en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la GSK3.

Reivindicaciones

"Las reivindicaciones 1, 20, 23, 26, 29, 32 no son claras ni concisas ya que resultan amplias y especulativas en el sentido que existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel del compuesto de fórmula I para los radicales P, R2, R3, R4, R5, R6, R14, R15, R16, R17, W, Y, Z especificados de acuerdo con los parámetros de sustitución señalados. Por este motivo, la característica esencial de las moléculas que corresponden a la estructura de la fórmula (I) no es representativa. Se le requiere al interesado definir o especificar las sustituciones que son relevantes para la invención."

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito señalar que **las reivindicaciones 20, 23 y 26 actualmente presentadas han sido eliminadas, tal y como se comentó en el numeral 3 del presente memorial.**

De otro lado, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que **las reivindicaciones 1, 29 y 32 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 1, 16 y 19) han sido drásticamente restringidas, toda vez que el significado de las variables que hacen parte de las fórmulas generales Ia, XXVII y XXVIII se han limitado de acuerdo con lo establecido en los ejemplos revelados en la memoria descriptiva de la solicitud de patente en cuestión.**

En vista de lo anterior, considero que las modificaciones realizadas en dichas nuevas reivindicaciones han permitido crear un capítulo reivindicatorio claro y conciso,

cumpliendo de esta manera las disposiciones establecidas en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, y respondiendo adecuadamente a los requerimientos establecidos por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

"Las reivindicaciones 1 y 23 no son claras ni concisas cuando se habla del radical P ya que se habla de un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros el cual contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S. Se le requiere al interesado definir cuales anillos heteroaromáticos (por ejemplo si es piridina, pirimidina etc) y que sean relevantes para la invención."

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito resaltar que de acuerdo a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, **la reivindicación 23 actualmente presentada ha sido eliminada.**

De otro lado, me permito señalar que en la nueva reivindicación 1 se establece que la variable P representa únicamente piridina ó pirimidina, razón por la cual, por ejemplo, se han eliminado las reivindicaciones 2 y 4 actualmente presentadas.

Como resultado de lo anterior, es claro que se han superado satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

"Para las reivindicaciones 1, 6, 7 se encuentran términos para R2, R3, R4, R5, W, Z, como por ejemplo "alquilo C0-6 arilo, alquiloC0-6 heteroarilo, heteroarilo los cuales no son claros ni concisos ya que no se especifica para el arilo o el heteroarilo el número de carbonos, tamaño de los anillos, si son mono o bicíclicos, y en el caso de heteroarilos si son saturados o insaturados heteroátomos y número de heteroátomos que lo conforman y por este motivo la característica esencial de las moléculas que corresponden a la estructura de la fórmula (I) no es representativa, ni define todas las posibilidades de los compuestos que se pueden obtener una vez se procede a realizar las sustituciones respectivas en dicha estructura. Se le requiere al interesado definir o especificar las sustituciones en lo posible (si es por ejemplo el pirrol, pirrolidina, fenilo, etc) y que son relevantes para la invención."

Inicialmente me permito resaltar que **la reivindicación 6 actualmente presentada ha sido eliminada.**

De otro lado, atentamente me permito manifestar que con base en lo afirmado por el señor Examinador en su Concepto Técnico, el solicitante de la invención en cuestión

"La reivindicación 9, no es clara ya que figura como una reivindicación independiente, siendo que los compuestos que divulga se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones 1-8. Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva."

Tal como fue comentado previamente en el numeral 3 del presente memorial, la reivindicación 9 actualmente presentada ha sido eliminada, y en su lugar se han creado las nuevas reivindicaciones 6 a 13, las cuales son dependientes de la reivindicación 1, y se encuentran dirigidas a proteger la forma base o las sales farmacéuticamente aceptables de determinados compuestos o grupos de compuestos que originalmente habían sido revelados en dicha reivindicación 9.

En vista de lo anterior, considero que se ha superado satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

"La reivindicación 11 no es clara y es redundante ya que se estaría reclamando nuevamente la formulación ya reivindicada sin aportar ninguna característica adicional y por demás una composición u a composición no se puede caracterizar por su uso. Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva."

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito resaltar que de acuerdo a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, la reivindicación 11 actualmente presentada ha sido eliminada, con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

"La reivindicación 12 no es clara y es redundante ya que se estaría reclamando nuevamente la formulación ya reivindicada sin aportar ninguna característica adicional y por demás una composición u a composición no se puede caracterizar por su uso. Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva."

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito resaltar que de acuerdo a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, la reivindicación 12 actualmente presentada ha sido eliminada, con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

"La reivindicación 18 no es clara ni concisa cuando en los numerales a-d, cuando se encuentran términos como "un solvente apropiado, en presencia de un reactivo adecuado, con o sin una base adecuada" y para la reivindicación 19 no es claro ni conciso cuando se habla "de un

la nueva reivindicación 16. Por lo tanto, es claro que se ha superado satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

"La reivindicación 34, no es clara ya que figura como una reivindicación independiente, siendo que los compuestos que divulga se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones 32-33. Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva."

Con base en la anterior afirmación, atentamente me permito manifestar que la reivindicación 34 actualmente presentada (correspondiente a la nueva reivindicación 21) **ha sido modificada, de manera que ahora es una reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 19.** Por lo tanto, es claro que se ha superado satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

Finalmente, teniendo en cuenta tanto las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente, como las respuestas dadas a cada una de las objeciones realizadas por el señor Examinador en contra de la claridad de dicha solicitud, atentamente me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio que se remite junto al presente memorial cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad estipulados en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

5. **UNIDAD DE INVENCION**

El señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que la presente invención de patente está constituida por cuatro (4) grupos de invención, los cuales ha denominado como: A (dividido en los subgrupos a-1, a-2, a-3, a-4, a-5, a-6, a-7 y a-8), B, C y D. En ese sentido, el señor Examinador aduce que cada uno de dichos grupos es una invención distinta, pues están definidos por su propia característica técnica y no se encuentran tan unidos como para formar un concepto general inventivo único.

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito destacar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido **eliminar las reivindicaciones 20 a 28 y 35 actualmente presentadas, las cuales conformaban los grupos de invenciones B, C y D** de acuerdo con lo establecido por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

Adicionalmente, resulta de gran importancia destacar que **el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente ahora se encuentra dirigido exclusivamente a proteger los compuestos representados mediante la estructura química general de la figura 1a** (ver, por ejemplo, la nueva reivindicación 1), es decir, han sido eliminadas todas las reivindicaciones que hacían referencia a los compuestos de fórmula Ib.

En vista de lo anterior, es claro que la materia establecida en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un único concepto inventivo, cumpliendo de esta manera con los requisitos establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486 de 2000.

6. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO**

El señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

"Se aclara que, de acuerdo con el Art 14, el uso de las reivindicaciones 13-17, 36, no es patentable."

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito resaltar que de acuerdo a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, **las reivindicaciones 13 a 17 y 36 actualmente presentadas han sido eliminadas**, con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

De conformidad con lo anterior, es claro que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad estipulados en los Artículos 14 y 21 de la Decisión 486 de 2000.

7. **EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD**

El señor Examinador ha objetado la novedad de las reivindicaciones 20 a 28 y 35 con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- WO 9533750 (D2) → reivindicaciones 20 a 22
- WO 9742187 (D3) → reivindicaciones 26 a 28 y 35
- US 4288599 (D4) → reivindicaciones 23 a 25

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito resaltar ante ese Despacho que de acuerdo con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, el solicitante de la invención en cuestión **ha decidido eliminar las reivindicaciones 20 a 28 y 35 actualmente presentadas, con lo cual se superan satisfactoriamente todas las objeciones realizadas por el señor Examinador con respecto a la novedad de la presente solicitud de patente.**

En este sentido, es claro que dicho nuevo capítulo reivindicatorio remitido junto con el presente memorial cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

8. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

El señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 12 y 18 con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- WO 0210158 (D1) → reivindicaciones 1 a 12
- WO 9533750 (D2) → reivindicaciones 1 a 12 y 18
- WO 9742187 (D3) → reivindicación 18

En este sentido, el señor Examinador argumenta que:

"El documento del estado de la técnica más cercano es D1 (folios 207-219) que enseña derivados de indol caracterizados por ser inhibidores del glicógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3 β) y sirven en el tratamiento de enfermedades como enfermedad de Alzheimer, desórdenes bipolares entre otras.

La diferencia con D1 es que en esta solicitud los compuestos derivados de indol se encuentran reemplazados en la posición 2 por un grupo hidroxí o por un grupo oxo y en la anterioridad son compuestos derivados de indol que no están sustituidos en la posición 2 por un grupo hidroxí o por un grupo oxo (Folio 209, fórmula I).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano; porque estos compuestos no presentan un mayor efecto inhibidor del glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3). (Ver folios 177-178).

Así que el problema técnico planteado en esta solicitud que consiste en la necesidad de compuestos que tienen un efecto inhibidor sobre la GSK3 (glicógeno sintasa quinasa 3) con una mayor biodisponibilidad, útiles en el tratamiento de la demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de parkinson, síndrome de down, desórdenes afectivos, depresión, esquizofrenia, pérdida del cabello, enfermedad bipolar entre otras, se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares de compuestos derivados de indol, sin tener el grupo hidroxí o el grupo oxo, como sustituyente del en la posición 2. De esta manera que los nuevos compuestos son una alternativa a los compuestos conocidos porque no presentan mayor efecto inhibidor del glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3).

El experto en la materia, en vista del estado de la técnica en su totalidad, es decir, en vista de D1 y D2 (Folios 220-228 que enseña derivados de indol, caracterizados por ser útiles en el tratamiento de enfermedades como por ejemplo Alzheimer,

Parkinson, entre otras), hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte modificar los grupos de D1 mediante la sustitución sobre el derivado del indol por un grupo hidroxil o un grupo oxo en su segunda posición y así lograr los compuestos derivados de indol reivindicados que no parecen tener un mayor efecto inhibidor del glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3).

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

La composición farmacéutica que contienen el compuesto reivindicado (reivindicaciones 10-11) carece de nivel inventivo porque el componente que los caracteriza no es inventivo.

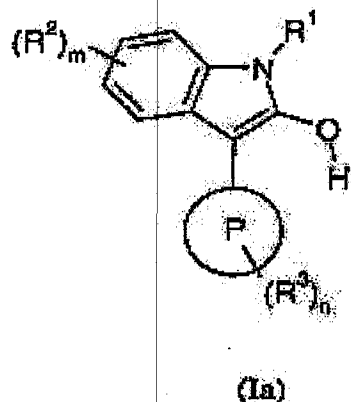
El proceso de preparación del compuesto de fórmula Ia (reivindicación 18) en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula B y XXV (que se divulgaba en D3, como compuesto III) con un compuesto de fórmula C (que se divulgaba previamente en D3 como compuesto de fórmula IV, folio 232) en un solvente apropiado como tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetanilida a una temperatura de +10 °C a +150 °C, no está conformado por pasos sorprendentes para el Experto en la Materia. De manera que carece de nivel inventivo.

El proceso de preparación de compuesto de fórmula Ia (reivindicación 18) a partir de un compuesto de fórmula XXVIII (numeral d, que consiste en la reducción de un N-óxido (que se divulgada previamente en D2, Folio 229 como compuesto XI) utilizando un reactivo como tricloruro de fósforo en un solvente apropiado como cloruro de metileno o cloroformo a una temperatura de 0 °C a 100 °C, no está conformado por pasos sorprendentes para el Experto en la Materia. De manera que carece de Nivel Inventivo."

En vista de lo anterior, y con el fin de responder adecuadamente a las objeciones realizadas por el señor Examinador, inicialmente me permito presentar un resumen del objeto de la presente solicitud de patente.

8.1 Objeto de la presente solicitud de patente

En términos generales, la solicitud de patente en cuestión revela compuestos que presentan la siguiente estructura química general (Ia):



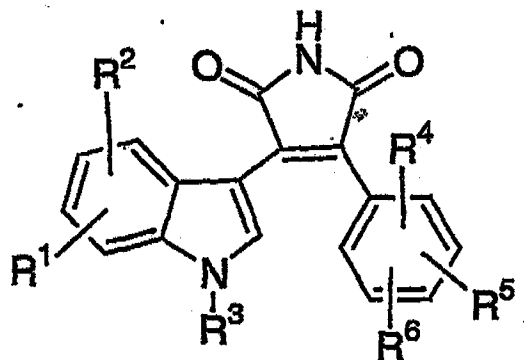
donde R^1 representa hidrógeno, P representa piridina ó pirimidina, y las variables R^2 , R^3 , m y n se encuentran adecuadamente definidas en el nuevo capítulo reivindicatorio remitido junto con el presente memorial.

De manera sorprendente, el solicitante de la invención en cuestión ha encontrado que dichos novedosos compuestos actúan como inhibidores potentes de la GSK3, siendo por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con dicha quinasa, tales como demencia, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo que presenta la materia revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, con respecto a las enseñanzas que conforman el estado de la técnica anterior, a continuación me permito analizar la información revelada en los documentos D1, D2 y D3 señalados por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

8.2 Consideraciones con respecto al documento D1

En términos generales, el documento D1 enseña compuestos derivados de 3-indolil-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona, los cuales presentan la siguiente estructura química general:



De acuerdo a los autores de dicho documento D1, estos compuestos inhiben la GSK-3 β , y por lo tanto, son útiles en el tratamiento de mamíferos que padecen enfermedades relacionadas con dicha quinasa, como son la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer.

En conexión con lo anterior, por ejemplo, es claro que todos los compuestos enseñados en D1 presentan como núcleo central un grupo pirrol-2,5-diona, lo cual hace evidente que su presencia es determinante para la potencia inhibitoria de la GSK-3 β mostrada por dichos compuestos químicos.

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo que presenta la materia revelada en la presente solicitud de patente frente a las enseñanzas del documento D1, inicialmente me permito hacer notar al señor Examinador que una persona experta en la materia que pretenda llegar a los compuestos definidos en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D1, debe realizar las siguientes modificaciones:

- Adicionar un átomo de oxígeno (o un grupo hidroxil) en la posición 2 del grupo indol que hace parte de la estructura química de los compuestos enseñados tanto en D1 como en la presente invención;
- Seleccionar el hidrógeno como sustituyente del átomo de nitrógeno del grupo indol, esto es, escoger el hidrógeno entre todos los posibles significados dados en D1 para la variable R³ (ver la reivindicación 1 de dicha anterioridad), la cual es equivalente a la variable R¹ en la estructura química general (Ia) de la presente invención, y que de acuerdo a lo establecido en el capítulo reivindicatorio remitido junto al presente memorial únicamente puede representar hidrógeno.

En este sentido, resulta de gran importancia resaltar que todos los ejemplos enseñados en el documento D1, revelan compuestos en los que el átomo de nitrógeno del grupo indol está sustituido por algún grupo alquilo; y,

- Reemplazar el grupo pirrol-2,5-diona que hace parte de los compuestos enseñados en el documento D1 por un grupo escogido entre piridina y pirimidina. En otras palabras, lo anterior significa tener que reemplazar un anillo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y dos grupos oxo, por un anillo aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

Adicionalmente a lo anterior, me permito hacer notar al señor Examinador que en el documento D1 se destacan seis compuestos preferidos, los cuales son nombrados como: I-1, II-1, II-2, II-4, III-3 y IV-1. En este sentido, teniendo en cuenta la estructura química de dichos compuestos, es claro que una persona experta en la materia que pretenda obtener los compuestos revelados en la presente invención y que se base en la estructura química de los ejemplos I-1, II-1, II-2, II-4, III-3 y IV-1 del documento D1, tendría no sólo la necesidad de realizar las tres modificaciones mencionadas previamente, sino que también tendría que:

- Incluir un grupo sustituyente en el anillo de piridina o pirimidina, el cual es seleccionado entre: alquiloC₀₋₆NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆CONR⁴R⁵, O-alquiloC₁₋₆NR⁴R⁵ y alquiloC₀₋₆(SO₂)NR⁴R⁵ (donde R⁴ y R⁵ son variables que se encuentran adecuadamente definidas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud); y,
- Eliminar el grupo fenilo sustituido, el cual se encuentra en la posición 4 del grupo pirrol-2,5-diona, de acuerdo con las enseñanzas del documento D1.

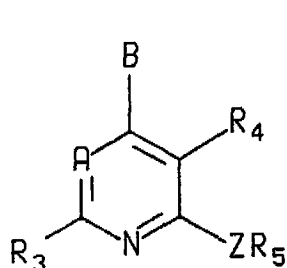
Ahora bien, teniendo en cuenta lo planteado hasta el momento, atentamente me permito señalar que **una persona versada en la materia técnica en cuestión no puede de ninguna manera considerar como obvias y/o lógicas las modificaciones que deben realizarse en la estructura de los compuestos enseñados en el documento D1 para llegar a los compuestos revelados en la presente solicitud de patente.** Adicionalmente, de la atenta lectura de D1 es claro que en dicho documento no se sugiere la realización de ninguna de dichas modificaciones estructurales.

De otro lado, resulta de gran importancia resaltar que luego de la atenta lectura de D1, **una persona versada en la materia claramente asumiría que el grupo pirrol-2,5-diona (el cual, como se comentó previamente, está presente en todos los compuestos ejemplificados en dicha anterioridad) es una parte estructural crítica para lograr el enlace a la GSK-3β.** Sin embargo, de acuerdo a lo enseñado en la presente solicitud de patente: 1) los compuestos revelados no cuentan con dicho grupo pirrol-2,5-diona dentro de su estructura; y, 2) dentro de dichos compuestos revelados, el grupo funcional que interactúa con la quinasa GSK3 es el oxindol, el cual está presente en todos los compuestos ejemplificados.

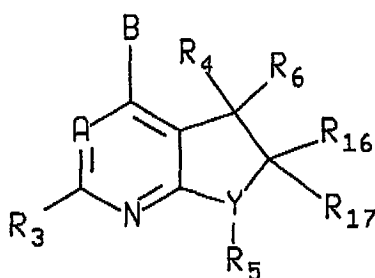
Por lo tanto, en vista de todos los argumentos técnicos planteados hasta el momento, me permito manifestar que la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter inventivo con respecto a las enseñanzas del documento D1.

8.3 Consideraciones con respecto al documento D2

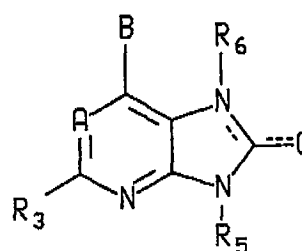
Básicamente, el documento D2 enseña compuestos antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), los cuales presentan las siguientes fórmulas generales:



I



II



III

De acuerdo a los autores de dicho documento D2, los compuestos allí revelados (así como sus sales farmacéuticamente aceptables) son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central y el estrés.

Ahora bien, a pesar de que en el Concepto Técnico N° 79 se objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 12 actualmente presentadas (las cuales básicamente correponden a las reivindicaciones 1 a 14 del nuevo capítulo reivindicatorio) teniendo en cuenta las enseñanzas del documento D2, desafortunadamente **el señor Examinador no presentó ninguna razón técnica para sustentar dichas objeciones.** Sin embargo, a continuación me permito analizar el carácter inventivo de la presente solicitud frente a las enseñanzas de dicho documento D2.

En este sentido, resulta de gran importancia hacer notar al señor Examinador que existen drásticas diferencias estructurales entre los compuestos enseñados en el documento D2 y los revelados en la presente solicitud de patente. Así, por ejemplo, **de la atenta lectura de dicha anterioridad es claro que los compuestos de fórmula general II allí revelados (los cuales evidentemente resultan ser los mas cercanos a los compuestos de la presente solicitud), se caracterizan por presentar un anillo saturado de 5 miembros (en el que la variable Y puede representar un átomo de nitrógeno y la posición 2 está sustituida por un grupo oxo ó hidroxí), el cual está fusionado con un anillo aromático de 6 miembros que presenta uno o dos átomos de nitrógeno en dicho anillo.**

Sin embargo, de manera totalmente contraria a lo anterior, la presente solicitud de patente revela compuestos cuyo núcleo central es un grupo indol, esto es, un anillo insaturado de 5 miembros fusionado con un anillo aromático de 6 miembros compuesto únicamente por átomos de carbono.

De otro lado, partiendo de la estructura de los compuestos de fórmula general I enseñados en el documento D2, es claro que dichos compuestos corresponden a una piridina ó a una pirimidina eventualmente sustituida por un anillo de 5 a 8 átomos de carbono (correspondiente a la variable B que puede significar $-CR^1R^2R^{11}$), el cual opcionalmente presenta una o dos insaturaciones y en el cual uno o dos carbonos pueden ser sustituidos opcionalmente por átomos de oxígeno ó azufre.

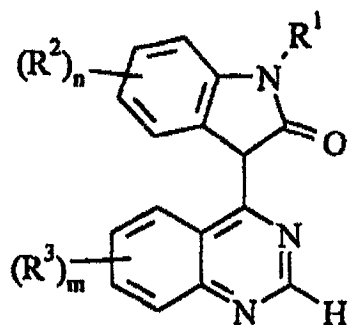
Ahora, contrario a lo anterior, los compuestos revelados en la presente solicitud de patente presentan como núcleo central un grupo indol sustituido en la posición 2 con un grupo hidroxil, esto es, un anillo aromático de 9 miembros que presenta cuatro insaturaciones y adicionalmente tiene un átomo de nitrógeno como parte de dicho anillo.

Finalmente, resulta de gran importancia resaltar que de acuerdo a las enseñanzas de dicho documento D2, los compuestos allí revelados actúan como antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), es decir, en dicha anterioridad de ninguna manera se enseña o sugiere que los compuestos allí revelados actúen como inhibidores de la quinasa GSK3.

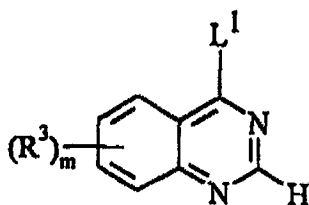
Por lo tanto, en vista de todo lo anteriormente planteado, atentamente me permito manifestar que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D2, toda vez que es completamente claro que una persona versada en la materia técnica en cuestión no encuentra en dicha anterioridad ningún tipo de sugerencia para realizar las drásticas modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos de la presente invención, y mucho menos podría sugerir que tales compuestos pudieran inhibir la actividad de la quinasa GSK3.

8.4 Consideraciones con respecto al documento D3

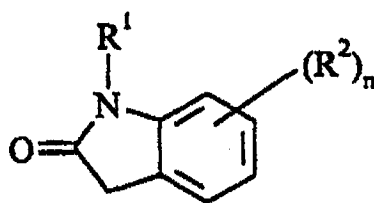
Entre otras enseñanzas, el documento D3 revela un método de síntesis para obtener compuestos de fórmula I:



donde dicho método comprende, como primer paso, la reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV:



III



IV

Ahora bien, como se transcribió previamente en el presente memorial, el señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que el proceso de preparación de compuestos de fórmula (Ia) que es revelado en la reivindicación 18 del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente (correspondiente a la nueva reivindicación 15) **no está conformado por pasos sorprendentes para el experto en la materia, por lo cual carece de nivel inventivo.**

En este sentido, el único argumento técnico dado por el señor examinador para sustentar la anterior afirmación es que los compuestos de fórmula B y XXV definidos en los literales a) y b) de dicha nueva reivindicación 15 corresponden al compuesto III del documento D3, y que el compuesto de fórmula C definidos en los literales c) y d) de dicha nueva reivindicación 15 corresponde al compuesto IV del documento D3.

Sin embargo, atentamente me permito manifestar que una persona experta en la materia técnica en cuestión no encuentra en dicho documento D3 ninguna enseñanza que le sugiera llevar a cabo cualquiera de los procedimientos de síntesis planteados en la nueva reivindicación 15, especialmente en lo concerniente a las condiciones de síntesis, hecho que le confiere a dichos métodos de síntesis un inequívoco carácter inventivo.

Finalmente, resulta de gran importancia resaltar que el señor Examinador también objetó el nivel inventivo del proceso de síntesis de los compuestos de fórmula (Ia) de la solicitud en cuestión, el cual es revelado en el literal d) de la nueva reivindicación 15 de la presente solicitud de patente, con base en las enseñanzas del documento D2. Sin embargo, desafortunadamente **el único argumento técnico aportado para sustentar dicha objeción es que dicho proceso de síntesis no está conformado por pasos sorprendentes para el experto en la materia.**

Frente a lo anterior, atentamente me permito manifestar que una persona experta en la materia técnica en cuestión no encuentra en dicho documento D2 ninguna enseñanza que le sugiera llevar a cabo cualquiera de los procedimientos de síntesis planteados en la nueva reivindicación 15, especialmente en lo concerniente a las condiciones de síntesis, hecho que le confiere a dichos métodos de síntesis un inequívoco carácter inventivo.

8.5 **CONCLUSIÓN**

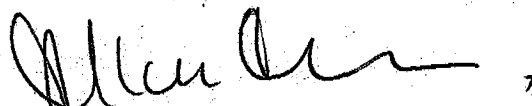
Tal como ha sido analizado a lo largo del presente memorial, considero que en vista de las drásticas modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, así como de los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, es completamente claro que se han superado la totalidad de las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra de la patentabilidad de la presente invención, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-42,346, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud de patente, el cual está compuesto por 21 reivindicaciones, y en el que se han realizado las modificaciones previamente mencionadas. y
- (iii) Tabla en donde se especifican las características estructurales de los compuestos revelados como ejemplos en la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

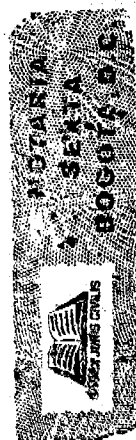

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **03 JUN 2008**
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron:


quien (es) exhibió(ron) la(s) C.C.
39690713
53215
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.




ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



231

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-094987- -00006-0000

Fecha: 2008-06-08 16:52:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 42,346
FECHA : MAYO 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574693	28/05/2008	5,658,000.00

***** CONCEPTO *****

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

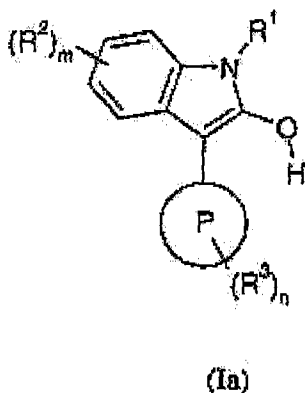
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



en donde:

P representa piridina o pirimidina;

R¹ es hidrógeno;

R² es seleccionado de: halógeno, nitro, alquiloC₀₋₆heteroarilo, en donde heteroarilo es piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo y triazolilo, (CO)OR⁴, trifluorometilo, alquiloC₀₋₆ciano, alquiloC₀₋₆NR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆CONR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆(SO₂)NR⁴R⁵ y un grupo X¹R⁶, en donde X¹ es un enlace directo;

R⁶ es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, donde dicho grupo heterocíclico puede estar insaturado, y donde dicho grupo heterocíclico puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de W;

m es 0, 1 ó 2;

R³ es seleccionado de CO(OR⁴), alquiloC₀₋₆NR⁴R⁵, alquiloC₀₋₆CONR⁴R⁵, OalquiloC₁₋₆NR⁴R⁵ y alquiloC₀₋₆(SO₂)NR⁴R⁵;

n es 1 ó 2;

R^4 es seleccionado de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^5 es seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , bencilo, etilfenilo, alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$ y alquilo C_{0-6} heteroarilo, donde heteroarilo es piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo y triazolilo;

ó R^4 y R^5 pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por un grupo Y; y en donde cualquier alquilo C_{1-6} , definido bajo R^2 a R^5 puede estar sustituido por uno o más grupos Z;

R^{14} y R^{15} pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- miembros que contiene uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente de N y O;

W y Z son seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{16} , alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, trifluorometoxi, un grupo heterocíclico de 5- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado independientemente de N, cuyo grupo heterocíclico puede opcionalmente estar sustituido por un grupo Y;

Y es seleccionado de oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} , bencilo, etilfenilo, $NR^{16}R^{17}$, y fenilo, en donde el fenilo, el bencilo y el etilfenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con nitro y fluorometilo;

R^{16} y R^{17} son independientemente seleccionados de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ó R^{16} y R^{17} pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde P es piridina.

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde:

R^5 es alquilo $C_{1-6}NR^{14}R^{15}$;

R^4 es seleccionado de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; ó en donde R^4 y R^5 pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- ó 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en donde dicho grupo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente por un grupo Y;

R^{14} y R^{15} pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N y O;

Y es seleccionado de alquilo C_{1-6} , bencilo, etilfenilo, $NR^{16}R^{17}$ y fenilo, en donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con nitro y trifluorometilo;

R^{16} y R^{17} pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde P es piridina; R^2 es CN; R^3 es alquilo $C_{0-6}NR^4R^5$; en donde R^4 y R^5 pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 5- ó 6- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N y O.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^4 y R^5 pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 6- miembros, el cual contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N y O.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, escogido entre:

- 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- 2-hidroxi-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)pirimidin-4-il]-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- 3-(5-{[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}piridin-2-il)-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓

- 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- 3-[5-(azetidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- 2-hidroxi-3-[5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- 3-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]-5-nitro-1H-indol-2-ol; ✓
- 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilsulfonil)piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, escogido entre:

- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1H-indol-2-ol;
- Clorhidrato de 6-cloro-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1H-indol-2-ol; ✓
- Clorhidrato de 6-bromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-2-ol; ✓
- Clorhidrato de 5-bromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1H-indol-2-ol; ✓
- Clorhidrato de 3-fluoro-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-2-oxoindolin-6-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 3-{5-[(4-bencilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 3-{5-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-2-hidroxi-1H-indol-5-carbonitrilo; ✓
- Clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-tien-2-il-1H-indol-2-ol; ✓

- Clorhidrato de 5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;
- Clorhidrato de 3-{3-bromo-5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;
- Clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-ol;
- Clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-morfolin-4-iletil)nicotinamida;
- Clorhidrato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)nicotinamida;
- Clorhidrato de 5-nitro-3-[5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-2-ol;
- Clorhidrato de 3-[5-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;
- Fumarato de 6-(2-hidroxi-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidil-1-iletil)nicotinamida;
- Fumarato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletil)nicotinamida;
- Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-metil-*N*-(2-pirrolidin-1-iletil)piridin-3-sulfonamida;
- Fumarato de 2-hidroxi-3-[5-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;
- Clorhidrato de 3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1*H*-indol-2-ol;
- Fumarato de 3-[5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il]-5-(1,3-tiazol-4-il)-1*H*-indol-2-ol;
- Clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

ó como otra sal farmacéuticamente aceptable ó una base libre de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es: 2-hidroxi-3-[5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es: 2-hidroxi-3-[5-[(4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il)metil]piridin-2-il]-1*H*-indol-5-

carbonitrilo, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es: 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo, como una base o una sal farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es: 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-piridin-3-il-1*H*-indol-2-ol, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es: 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(1,3-oxazol-5-il)-1*H*-indol-2-ol, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, escogido entre:

- Clorhidrato de 6-(5-ciano-2-hidroxi-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)piridin-3-sulfonamida;
- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;
- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-6-carbonitrilo;
- Clorhidrato de 5,6-dibromo-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;
- Clorhidrato de 2-hidroxi-3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-1*H*-indol-6-carbonitrilo;
- Fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;
- Fumarato de 3-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]piridin-2-il}-5-(1,3-tiazol-4-il)-1*H*-indol-2-ol;
- Clorhidrato de 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]-5-nitro-1*H*-indol-2-ol;

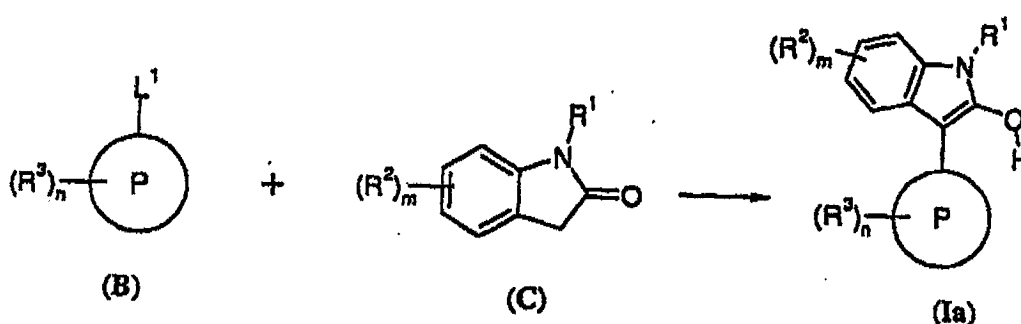
ó como otra sal farmacéuticamente aceptable o una base libre de los mismos.

14. Una formulación farmacéutica que contiene como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 13, en asociación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

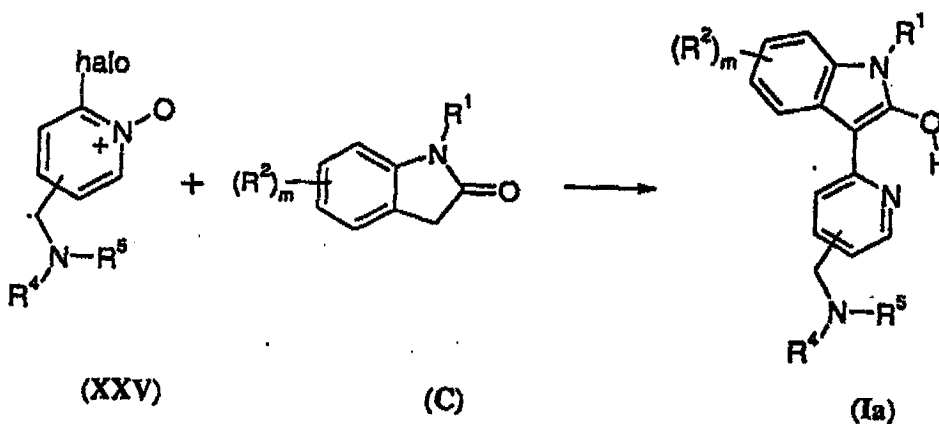
15. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula Ia según la reivindicación 1, que comprende:

a) reacción de un compuesto de formula B, (compuestos de fórmula XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII), en donde L^1 es un grupo saliente como halógeno, por ejemplo flúor, cloro o bromo, y P, R^3 y n son como fueron definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de formula C, (por ejemplo, compuestos de formula III, V, IX, XII, XIII); en donde R^1 , R^2 y m son como se definió en la reivindicación 1, para formar un compuesto de formula Ia;



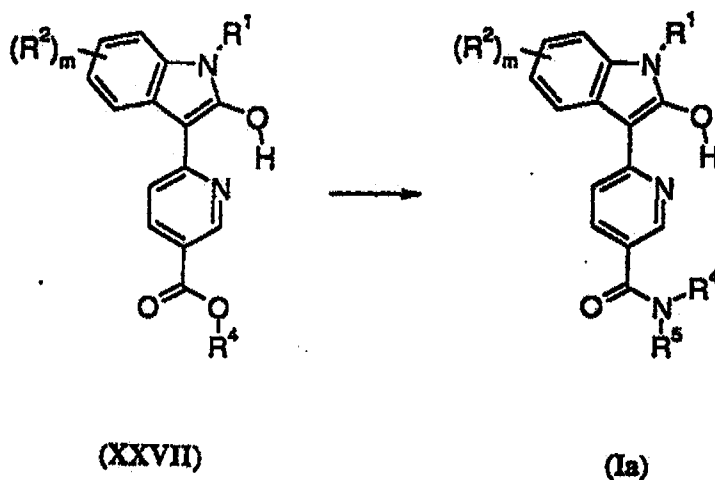
en un solvente escogido entre tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidín-2-ona y dimetilsulfóxido, a una temperatura entre +10 °C y +150 °C.

b) reacción de un compuesto de formula XXV, en donde halo es halógeno, por ejemplo, flúor, cloro o bromo, y R^4 , R^5 son como fueron definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de formula C (por ejemplo, compuestos de formula III, V, IX, XII, XIII); en donde R^1 , R^2 y m son como se definió en la reivindicación 1, para formar un compuesto de formula Ia;



en un solvente escogido entre tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidín-2-ona y dimetilsulfóxido, a una temperatura entre +10 °C y +150 °C.

c) reacción de un compuesto de formula **XXVII**, en donde R^1 , R^2 y m son como se definieron en la reivindicación 1, con la amina HNR^4R^5 apropiada, y R^4 y R^5 son como se definieron en la reivindicación 1, para formar un compuesto de formula **1a**;

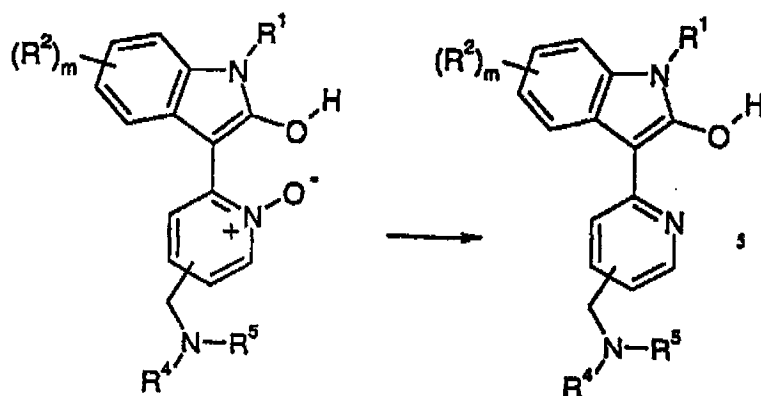


llevada a cabo mediante,

i) la reacción de un compuesto de formula **XXVII** con la amina apropiada R^4R^5NH en un solvente escogido entre benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tolueno y acetonitrilo, en presencia de trimetil aluminio, a una temperatura de reacción entre 0 °C y reflujo; ó,

ii) la reacción de un compuesto de formula **XXVII** con la amina apropiada R^4R^5NH pura ó en un solvente escogido entre cloruro de metileno, cloroformo tolueno y acetonitrilo, con o sin una base, la cual es escogida entre carbonato de un metal alcalino ó alcalinotérreo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y trietilamina, a una temperatura entre -20°C y +150°C.

d) reducción del N-óxido en el compuesto de formula **XXVIII**, donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y m son como se definieron en la reivindicación 1, para formar un compuesto de formula **1a**;

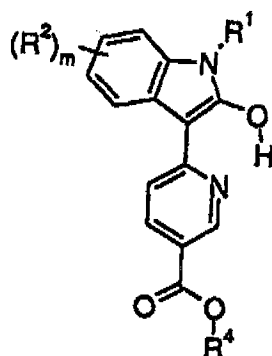


(XXVIII)

(Ia)

usando tricloruro de fósforo en un solvente escogido entre cloruro de metileno, cloroformo, tolueno y acetato de etilo, a una temperatura entre 0°C y +100°C.

16. Un compuesto según la formula XXVII



(XXVII)

en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, trifluorometilo, $\text{OalquiloC}_{1-6}\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{alquiloC}_{0-6}\text{ciano}$, $\text{alquiloC}_{0-6}\text{CONR}^4\text{R}^5$, $\text{alquiloC}_{0-6}(\text{SO}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{alquiloC}_{0-6}\text{NR}^4\text{R}^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo;

R^4 es seleccionado entre hidrógeno y alquiloC_{1-6} ;

R^5 es seleccionado entre $\text{alquiloC}_{1-6}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; ó R^4 y R^5 pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6-, ó 7- miembros, conteniendo uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, y en donde dicho grupo heterocíclico puede ser sustituido opcionalmente por un grupo Y; y en donde cualquier alquiloC_{1-6} , definido bajo R^2 a R^5 puede ser sustituido por uno o más grupos Z;

R^6 es un grupo heterocíclico de 5- ó 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo

heterocíclico puede ser insaturado, y cuyo grupo heterocíclico puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de W;

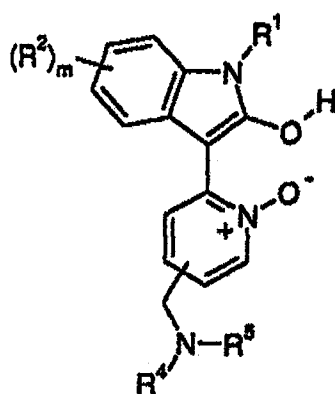
m es 0, 1 ó 2.

17. Un compuesto según la reivindicación 16, en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de nitro y ciano; m es 1.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, el cual es:

- etil 6-(2-hidroxi-5-nitro-1H-indol-3-il)nicotinato;
 - etil 6-(2-hidroxi-5-ciano-1H-indol-3-il)nicotinato;
- como una base libre o una sal de estos.

19. Un compuesto según la formula XXVIII



(XXVIII)

en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es seleccionado de halógeno, nitro, trifluorometilo, $\text{OalquiloC}_{1-6}\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{alquiloC}_{0-6}\text{ciano}$, $\text{alquiloC}_{0-6}\text{CONR}^4\text{R}^5$, $\text{alquiloC}_{0-6}(\text{SO}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{alquiloC}_{0-6}\text{NR}^4\text{R}^5$, y un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo;

R^4 es seleccionado entre hidrógeno y alquiloC_{1-6} ;

R^5 es seleccionado entre $\text{alquiloC}_{1-6}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; ó R^4 y R^5 pueden formar juntos un grupo heterocíclico de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, en donde dicho grupo heterocíclico puede ser sustituido opcionalmente por un grupo Y; y en donde cualquier alquiloC_{1-6} definido bajo R^2 a R^5 puede ser sustituido por uno o más grupos Z;

R^7 , R^9 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6} ;

R^6 es un grupo heterocíclico de 5- ó 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S, cuyo grupo

heterocíclico puede ser insaturado, y cuyo grupo heterocíclico puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de W;

m es 0, 1 ó 2.

20. Un compuesto según la reivindicación 19, en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es un grupo X^1R^6 , en donde X^1 es un enlace directo; R^6 es un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente de N, O y S; m es 1.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, el cual es:

- 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-5-piridin-3-il-1*H*-indol-2-ol;
- 3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-5-tien-2-il-1*H*-indol-2-ol;
- 5-(2-furil)-3-[5-(morfolin-4-ilmetil)-1-oxidopiridin-2-il]-1*H*-indol-2-ol;

como una base libre o una sal de estos.

ANEXO

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
	Example (i=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ²	m	R ³	R ³	n	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X'	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
1	1(i)						CONR ⁴ R ⁵		1	H	C ₂ alkyl/NR ¹⁴ R ¹⁵									CH ₃	CH ₃				
2	2(i)						CONR ⁴ R ⁵		1										CH ₃						
3	3(i)						CONR ⁴ R ⁵		1	CH ₃	C ₂ alkyl/NR ¹⁴ R ¹⁵									CH ₃	CH ₃				
4	4(i)						OC ₂ NR ⁴ R ⁵		1																
5	5(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1										CH ₃						
6	6(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																
7	7(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	H	C ₂ alkyl/NR ¹⁴ R ¹⁵														
8	8(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																
9	9(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1										CH ₃						
10																									

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
	Example (=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ²	m	R ³	n	R ⁴	R ⁵	R ⁵	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together	
1																									
11	10(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵	1											NR ¹⁶ R ¹⁷						
12	11(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵	1											NR ¹⁶ R ¹⁷			CH ₃	CH ₃		
13	12(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵	1											CH ₃						
14	13(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵	1																	
15	14(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵	1																	
16	15(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵	1	Ethyl	Ethyl-Z					CN										
17	16(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵	1	CH ₃	C ₁ Aryl-Z					Cl										
18	17(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵	1	CH ₃	C ₁ heteroaryl															

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
1	Example (i=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ²	m	R ³	R ³	n	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
18	(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1	CH ₃	Aryl														
19	(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																
20	(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																
21	(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1										CH ₃						
22	(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1	CH ₃															
23	(i)						C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																
24	(i)			5-Br	6-Br	2																			
25	(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1																

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
1	Example (i=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ³	m	R ³	R ³	n	R ⁴	R ⁵	R ⁵	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
26	25(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1																
27	26(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1																
28	27(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1																
29	28(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵	3-Br	2										CH ₃						
30	29(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	CH ₃	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵														
31	30(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	H	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵									CH ₃	CH ₃				
32	31(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	Ethyl	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵									CH ₃	CH ₃				

282

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
	Example (=intermediate)	 P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ²	m	 R ³	R ³	n	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
1																									
33	32(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	H	C ₁ alkyl-Z								Ethyl						
34	33(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1										CH ₃						
35	34(i)						(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1																
36	35(i)		H	nitro		1	(CO)OR ⁴		1	Ethyl															
37	36(i)		H	CN		1	(CO)OR ⁴		1	Ethyl															
38	37(i)		H	X ¹ R ⁶		1							Direct bond												
39	38(i)		H	X ¹ R ⁶		1							Direct bond												

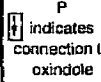
	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
	Example (=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ³	m	R ³	R ³	n	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
1																									
40	39(i)		H	X ¹ R ⁵		1							Direct bond												
41	40(i)		H																						
42	41(i)		H																						
43	42(i)		H	X ¹ R ⁵		1							Direct bond												
44	43(i)		H																						
45	44(i)		H	X ¹ R ⁵		1							Direct bond												
46	45(i)		H	X ¹ R ⁵		1							Direct bond	CH ₃											
47	46(i)			X ¹ R ⁵		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1				Direct bond												
48	47(i)			X ¹ R ⁵		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1				Direct bond												

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
1	Example (i=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ³	m	R ⁴	R ⁵	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
48	48(i)		H	X ¹ R ⁶		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1					Direct bond											
49	49		H	CN		1	CONR ⁴ R ⁵		1	H	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵										CH ₃	CH ₃			
50	50		H	CN		1	CONR ⁴ R ⁵		1											CH ₃					
51	51		H	CN		1	CONR ⁴ R ⁵		1											CH ₃					
52	52		H	CN		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																
53	53		H	CN		1	OC ₂ NR ⁴ R ⁵		1																
54																									

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	
	Example (=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ³	m	R ⁴	R ⁵	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together	
1																										
54			H	CN		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1											CH ₃						
55			H	CN		1	CONR ⁴ R ⁵		1	CH ₃	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵									CH ₃	CH ₃					
56			H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1											CH ₃						
57			H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	H	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵															
58			H	CN		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																	
59			H	CN		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																	
60																										

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
	Example (=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ²	m	R ⁴	R ³	n	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁹ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
1																									
79		H	Br		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																	
80																									
80		H	Br	Br	2	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																	
81																									
81(lb)		H	CN		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																	
82																									
82		H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1																	
83																									
83		H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1																	
84																									

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
1	Example (=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ³	m	R ⁴	R ⁵	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁹ R ¹⁰ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
89			H			1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵	3-Br	2										CH ₃						
90			H	trifluoromethyl		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																
91			H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1										CH ₃						
92			H	nitro		1	CONR ⁴ R ⁵		1	H	C ₁ alkyl-Z								Ethyl						
93			H	nitro		1	CONR ⁴ R ⁵		1		C ₂ alkyl(NR ¹⁴ R ¹⁵)														
94			H	nitro		1	CONR ⁴ R ⁵		1		CH ₃									CH ₃					

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	
	Example (=intermediate)	 P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ²	m	 R ⁴	R ⁵	n	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together	
1																										
95			H	nitro		1	CONR ⁴ R ⁵		1										NR ¹⁶ R ¹⁷							
96																										
96			H	nitro		1	CONR ⁴ R ⁵		1										NR ¹⁶ R ¹⁷				CH ₃	CH ₃		
97																										
97			H	nitro		1	CONR ⁴ R ⁵		1	H	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵			CH ₃								CH ₃	CH ₃			
98																										
98			H	nitro		1	CONR ⁴ R ⁵		1	H	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵															
99																										
99			H	nitro		1	CONR ⁴ R ⁵		1										CH ₃							
100																										
100			H	CN		1	CONR ⁴ R ⁵		1	H	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵															
101																										

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
1	Example (=intermediate)	P ↑ indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ²	m	R ³	R ³	n	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
101	101		H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	CH ₃	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵														
102	102		H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	H	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵										CH ₃	CH ₃			
103	103		H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	Ethyl	C ₂ alkylNR ¹⁴ R ¹⁵										CH ₃	CH ₃			
104	104		H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1	H	C ₁ alkyl-Z									Ethyl					
105	105		H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1											CH ₃					
106																									

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
1	Example (=intermediate)	P indicates connection to oxindole	R ¹	R ²	R ²	m	R ³	R ³	n	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X ¹	W	Z	Aryl	Heteroaryl	R ⁴ R ⁵ Fused together	Y	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁴ R ¹⁵ Fused together	R ¹⁶ R ¹⁷ Fused together
106			H	CN		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1																
107			H	X ¹ R ⁶		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1				Direct bond	CH ₃					CH ₃						
108			H	X ¹ R ⁶		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1				Direct bond						CH ₃						
109			H	X ¹ R ⁶		1	(SO ₂)NR ⁴ R ⁵		1				Direct bond						CH ₃						
110			H	nitro		1	C ₁ NR ⁴ R ⁵		1																

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

Radicación No. 04094987

Clasificación Internacional (IPC): C07D401/04; A61K31/404; A61K31/4427; A61K31/495; C07D401/14; C07D403/04; C07D403/14; C07D413/14.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 86 a 178 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios : 26 a 45 (como se radicó inicialmente)
Folios : 179 a 197 Primera Modificación.
Folios : 272 a 282 Segunda Modificación

Respuesta del solicitante: Folios : 249 a 270 .

Prioridad: Folio 1 (28-03-2002 , SE0200979-3).

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 272 a 282 .

- **Título de la solicitud:** Nuevos derivados de oxindol piridina

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Derivados de 2-hidroxi-3-pirimidinil o piridinil indol

Reivindicaciones 1- 13 : Un compuesto de fórmula Ia.
Reivindicación 14 : Una formulación farmacéutica que lo contiene.
Reivindicación 15 : Un proceso para prepararlo.
Reivindicaciones 16 -18 : Un compuesto de la fórmula XXVII.
Reivindicaciones 19-21 : Un compuesto de la fórmula XXVIII.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer nuevos compuestos que tienen un efecto inhibidor sobre la GSK3(glicógeno sintasa quinasa 3) con una mayor biodisponibilidad, útiles en el tratamiento de la demencia Alzheimer, Parkinson, síndrome de Down, desórdenes afectivos entre otras.

Para solucionar este problema la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula I, formulaciones que los contienen y el proceso e intermediarios involucrados para prepararlo.

De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción de los folios 86 a 178 cumple con el requisito de claridad o comprensión .

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 272 a 282 según los requerimientos establecidos en el artículo 30 es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción .

Unidad de invención (artículo 25 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 272 a 282 cumple con el requisito de unidad de invención.

No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

- El capítulo reivindicatorio de los folios 272 a 282 sí es una invención.

Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

- El capítulo reivindicatorio de los folios 272 a 282 sí es patentable.

Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 272 a 282 sí es una invención.

Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

- No se presentaron oposiciones.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 28-03-2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior: No se encontró documento alguno que afecte la patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**Novedad (artículo 16 D486)**

Las reivindicaciones 1 a 21 se refieren a compuestos derivados de 2-hidroxi 3-(pirimidin o piridin) indol, formulaciones farmacéuticas que los contienen y al proceso e intermediarios involucrados para prepararlo.

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento los compuestos y composiciones farmacéuticas reivindicados en la presente solicitud con los presentes en el estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio se encontró que los compuestos actualmente reclamados se diferencian con respecto al estado de la técnica, en que en el anillo indol : la posición 1 el nitrógeno no se encuentra sustituido , la posición 2 se encuentra sustituido por un grupo hidroxí y la posición 3 se encuentra sustituida

por piridina o pirimidina. ; por lo tanto las reivindicaciones 1 a 21 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486.

Nivel inventivo (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 21 se refieren a compuestos derivados de 2-hidroxi 3-(pirimidin o piridin) indol, formulaciones farmacéuticas que los contienen y al proceso e intermediarios involucrados para prepararlo.

El estado de la técnica revela compuestos derivados del indol en los que el anillo : en la posición 1 el nitrógeno se encuentra sustituido ,la posición 2 no se encuentra sustituida y la posición 3 se encuentra sustituida por un grupo 4-fenil-1-H- pirrol-2,5 diona.

Estas diferencias estructurales bastante significativas con respecto a estado de la técnica, no son nada obvias para una persona medianamente versada en la materia y por lo tanto constituyen una una solución inesperada.

Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 272 a 282 sí tiene Aplicación Industrial.

Respuesta a los argumentos del solicitante:

Los argumentos expuestos por el solicitante en los folios 249 a 270 , son aceptados como respuesta al artículo 45 de los folios 236 a 246, en donde se corrigen las deficiencias de claridad y se demuestra de manera clara y evidente el nivel inventivo de la solicitud.

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **conceder** las reivindicaciones: 1 a 21 (folios: 272 a 282).

Con base en las reivindicaciones 1-2, este despacho expresa el título de la solicitud en los siguientes términos: " Compuestos derivados de 2-hidroxi-3-(pirimidinil o piridinil)-indol caracterizados por ser inhibidores de la glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3)"

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No.
2590

EXAMINADOR TECNICO
Código No.202075