

379
A
371

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-109116- -00009-0000

Fecha: 2009-05-11 16:36:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 04-109.116

**Solicitud de patente titulada: "DERIVADOS DE QUINOLINA E ISOQUINOLINA,
UN MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y USO COMO INHIBIDORES DE LA
INFLAMACIÓN"**

Solicitante: SCHERING AG.

N. Ref.: P2004/000178

RESPUESTA AL OFICIO No 1864 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 35
DE FECHA 13 DE FEBRERO DE 2009.
(EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** el cual reemplaza por completo a aquel presentado al momento de radicar la solicitud.

El nuevo pliego reivindicatorio contiene los siguientes cambios:

- se han eliminado las Reivindicaciones 12 y 13;
- la Reivindicación 14 original es ahora la nueva Reivindicación 12;
- la Reivindicación 15 fue dividida en las reivindicaciones 13-17.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

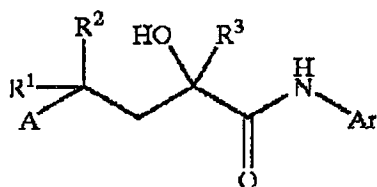
2. a- El Examinador objeta la claridad del Capítulo Reivindicatorio por cuanto la Reivindicación 15 comprende 5 procedimientos diferentes para la obtención de compuestos de Fórmula I. Adicionalmente, el Examinador argumenta que las Reivindicaciones 12 y 13 por referirse a usos no son patentables.

b- i) Respecto de la objeción sobre exclusiones a la patentabilidad, las anteriores Reivindicaciones 12 y 13, que referían a usos, se han eliminado del nuevo pliego, con lo cual se salva dicha observación.

ii) Con relación a la falta de concisión de la anterior Reivindicación 15, se desea resaltar que dicha reivindicación se ha dividido en las nuevas Reivindicaciones 13 a 17 para evitar el problema citado de claridad.

De esta manera, se salva el reparo sobre la concisión del pliego de reivindicaciones.

3. a- El Examinador argumenta que la patente WO02/10143 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención. El Examinador indica que D1 revela compuestos de Fórmula I



que se diferencian de los compuestos de la presente invención por el significado de Ar = isoquinolino y por el significado del sustituyente B= metilo y que igualmente son activos como antiinflamatorios.

Adicionalmente, el Examinador señala que la diferencia estructural anteriormente mencionada no confiere ninguna ventaja técnica a la presente invención.

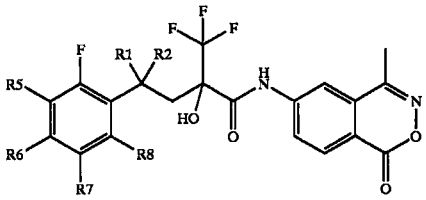
b- El Sr. Solicitante desea resaltar que la atención del Examinador debería recaer sobre la selectividad de los compuestos reivindicados y no sólo en la actividad. Para demostrar esta afirmación, se presentan nuevos datos comparativos entre los compuestos de la invención y los revelados en D1. Estos datos accesorios muestran la superioridad de los compuestos reivindicados, ya que presentan una mucho mayor selectividad al receptor glucocorticoide comparado a otros receptores esteroides, tales como receptor de andrógeno, receptor mineral corticoide o receptor de progesterona.

Datos comparativos:

Los siguientes datos demuestran que los compuestos de la presente invención presentan una selectividad mucho mayor hacia el receptor glucocorticoide (GR) en relación con otros recetores nucleares, tales como AP, MR o PR, que los compuestos descritos en D1 (datos mostrados en la sección 2, más abajo), sin efectos negativos sobre la actividad anti-inflamatoria (demostrada por datos de IL-8) de los compuestos (datos mostrados en la sección 1, más abajo):

i) Actividad anti-inflamatoria:

Compuestos del estado del arte – actividad anti-inflamatoria:

Compuestos de D1	Estructura	Inhibición de secreción de IL-8 IC50 [mol/l]	Inhibición de secreción de IL-8 Eficacia [%]
Ejemplo 3, compuesto 34	 (*1)	1,3 x 10-8	78

387
374

Compuestos de D1	Estructura	Inhibición de secreción de IL-8 IC50 [mol/l]	Inhibición de secreción de IL-8 Eficacia [%]
Ejemplo 16, compuesto 13	 (*2)	9,6 x 10-9	58
Ejemplo 16, compuesto 26	 (*3)	4,3 x 10-9	77

(*1)

Com- pound	R5	R6	R7	R8	R1/R2	Flash point [° C.]	Isomerism or [α] _D
34	H	H	F	H	CH ₃	174–176	(+)-form

(*2)

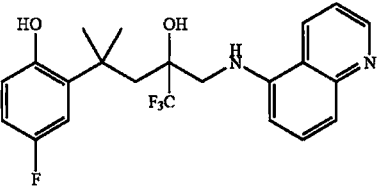
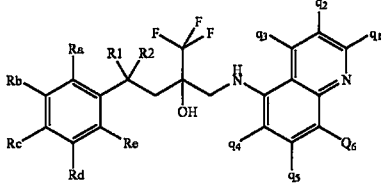
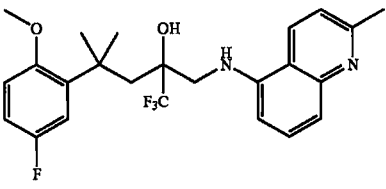
Com- pound	R5	R6	R7	R8	n =	Flash point [° C.]	Isomerism or [α] _D
13	H	H	F	H	1	239–240	(+)-form

(*3)

Com- pound	R5	R6	R7	R8	n =	Flash point [° C.]	Isomerism or [α] _D
26	H	H	H	H	2	220–222	(+)-form

383
375

Compuestos de la presente invención - actividad anti-inflamatoria:

Compuestos de D1 ?	Estructura	Inhibición de secreción de IL-8 IC50 [mol/l]	Inhibición de secreción de IL-8 Eficacia [%]
Ejemplo 4		$7-8 \times 10^{-9}$	80-90
Ejemplo 145	 (*4)	$3,8-8,1 \times 10^{-9}$	74-102
Ejemplo 35		$1,9-18 \times 10^{-9}$	64-100

(*4)

Ex.	Synthesis Process	R1/R2	Ra-Re (≠H) ¹⁾	q1-q6 (≠H) ²⁾	Analysis ³⁾	Isomerism
145	Examples 77, 78	CH ₃ /CH ₃	Ra = OCH ₃ , Rc = Br	q1 = CH ₃	MS: 510, 512 (EI ⁺)	(-) Enantiomer

ii) Selectividad:

384
396

Compuestos del estado del arte – selectividad:

Compuestos de D1	GR IC50 [mol/l]
Ejemplo 3, compuesto 34	$6,0 \times 10^{-10}$
Ejemplo 16, compuesto 13	$< 3,0 \times 10^{-10}$
Ejemplo 16, compuesto 26	$1,6 \times 10^{-8}$

Compuestos de D1	AR IC50 [mol/l]	MR IC50 [mol/l]	PR IC50 [mol/l]
Ejemplo 3, compuesto 34	$2,8 \times 10^{-8}$	$0,5 \times 10^{-9}$	$1,5 \times 10^{-8}$
Ejemplo 16, compuesto 13	$1,1 \times 10^{-7}$	$2,3 \times 10^{-9}$	$1,1 \times 10^{-8}$
Ejemplo 16, compuesto 26	$9,0 \times 10^{-7}$	$< 3,0 \times 10^{-10}$	$< 3,0 \times 10^{-10}$

Compuestos de la presente invención - selectividad:

Compuesto	GR IC50 [mol/l]
Ejemplo 4	$0,6 \text{ a } 13 \times 10^{-9}$
Ejemplo 145	$16 \text{ a } 35 \times 10^{-9}$
Ejemplo 35	$0,3 \text{ a } 5,3 \times 10^{-8}$

385
X
377

Compuesto	AR IC50 [mol/l]	MR IC50 [mol/l]	PR IC50 [mol/l]
Ejemplo 4	$> 1,0 \times 10^{-6}$	$> 1,0 \times 10^{-6}$	$> 1,0 \times 10^{-6}$
Ejemplo 145	$> 1,0 \times 10^{-6}$	$> 1,0 \times 10^{-6}$	$> 1,0 \times 10^{-6}$
Ejemplo 35	$> 1,0 \times 10^{-6}$	$> 1,0 \times 10^{-6}$	$> 1,0 \times 10^{-6}$

De esta manera, queda evidenciada la gran selectividad de los compuestos de la presente invención respecto al arte previo citado. Esta selectividad no resultaría obvia para una persona versada en la materia, a partir de la divulgación de D1, por lo compuestos de la presente invención efectivamente cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Así, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, sumado a los argumentos volcados en la presente (incluidos los datos apoyando la actividad inventiva), se considera que se cumple con los requerimientos solicitados por el Sr. Examinador y se cumple con los requisitos establecidos por el Decreto 486.

4. Por lo anterior solicito respetuosamente se proceda a otorgar el privilegio de patente para las reivindicaciones pendientes. En el evento que ese Despacho considere que persisten objeciones sobre cualquier reivindicación, solicito se emita un nuevo auto de fondo para poder atenderlas.

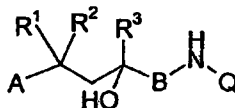
Atentamente,

J. IAN RAISBECK
C.C. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Compuestos de la fórmula general I



(I)

donde

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede ser sustituido por uno o varios radicales del grupo alquilo-C₁-C₅, alcoxi-C₁-C₅, alquiltio-C₁-C₅, perfluoralquilo-C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2} donde n = 1 o 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición final están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo

o NR⁴R⁵,

donde R⁴ y R⁵ pueden ser independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C₁-C₅ o (CO)- alquilo-C₁-C₅,

R¹ y R² son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena un anillo cicloalquilo-C₃-C₆, R³ es un grupo alquilo-C₁-C₃ o un grupo alquilo-C₁-C₃ que puede ser parcial o totalmente fluorado,

B puede ser un grupo metilo que puede estar sustituido por un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

387
379

Q es un grupo quinolinilo o isoquinolinilo unido en cualquier posición, que puede ser sustituido por uno o varios radicales del grupo alquilo-C₁-C₅, que puede ser sustituido por 1-3 grupos hidroxí y/o 1-3 grupos COOR⁶, alcoxi-C₁-C₅, alquiltio-C₁-C₅, perfluoralquilo-C₁-C₅, halógeno, hidroxí, un átomo de oxicarbonilo, ciano, nitro, o NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ pueden ser independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C₁-C₅ o (CO)-alquilo-C₁-C₅, COOR⁶, donde R⁶ es hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₅, (CO)NR⁷R⁸, donde R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí, hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₅, o es un grupo (alquilenilo-C₁-C₅)-O-(CO)-(-C₁-C₅)alquilo, así como sus racematos o estereoisómeros presentes separados, y opcionalmente sus sales fisiológicamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que Q es un grupo quinolinilo o isoquinolinilo unido en cualquier posición, que puede estar sustituido por uno o varios radicales del grupo alquilo-C₁-C₅, que puede estar sustituido por 1-3 grupos hidroxí o 1-3 grupos COOR⁶, un átomo de oxicarbonilo, COOR⁶, donde R⁶ es hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₅, (CO)NR⁷R⁸, donde R⁷ y R⁸ son, independientemente entre sí, hidrógeno o un grupo alquilo-C₁-C₅,

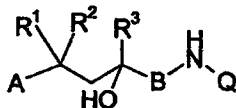
388

10

380

o un grupo (alquilo-C₁-C₅)-O-(CO)-(-C₁-C₅)alquilo.

3. Compuestos de la fórmula general I



(I)

en los que

A es un grupo arilo, bencilo o fenetilo, donde el grupo arilo, bencilo o fenetilo puede ser sustituido por uno o varios radicales del grupo alquilo-C₁-C₅, alcoxi-C₁-C₅, alquiltio-C₁-C₅, perfluoralquilo-C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2} donde n = 1 o 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición final están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes del anillo

o NR⁴R⁵,

donde R⁴ y R⁵ pueden ser independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C₁-C₅ o (CO)- alquilo-C₁-C₅,

R¹ y R² son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo o junto con el átomo de carbono de la cadena un anillo cicloalquilo-C₃-C₆,

R³ es un grupo alquilo-C₁-C₃ o un grupo alquilo-C₁-C₃ que puede ser parcial o totalmente fluorado,

B puede ser un grupo metilo que puede estar sustituido por un grupo metilo o etilo o un grupo carbonilo y

389
H

Q es un grupo quinolinilo o isoquinolinilo unido en cualquier posición, que puede ser sustituido por uno o varios radicales del grupo alquilo-C₁-C₅, alcoxi-C₁-C₅, alquiltio-C₁-C₅, perfluoralquilo-C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, o NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ pueden ser independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C₁-C₅ o (CO)-alquilo-C₁-C₅ así como sus racematos o estereoisómeros presentes separados, y opcionalmente sus sales fisiológicamente aceptables.

381

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que B es un grupo metileno.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que A es un radical arilo.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en los que A es un radical arilo que puede estar sustituido por uno o varios radicales del grupo alquilo-C₁-C₅, alcoxi-C₁-C₅, perfluoralquilo-C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, nitro, -O-(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-CH₂-, -O-CH=CH-, -(CH₂)_{n+2}

donde n = 1 o 2 y los átomos de oxígeno y/o de carbono en posición final están unidos con átomos de carbono directamente adyacentes.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en los que R¹ y R² junto con el átomo de carbono de la cadena significan un anillo cicloalquilo-C₃-C₆.

390
382

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, **caracterizados** porque, Q es un grupo quinolinilo opcionalmente sustituido, unido en cualquier posición .

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizados** porque A es un radical fenilo sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo metoxi y un átomo de halógeno.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque son los enantiómeros (+).

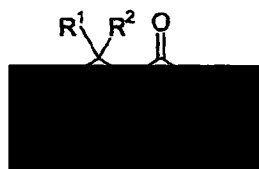
11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque son los enantiómeros (-).

12. Preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sus mezclas y vehículos farmacéuticamente tolerables.

13. Procedimiento para la elaboración de los compuestos I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque,
en el caso en que $B = CO$,

A1)

se hace reaccionar un α -cetoácido

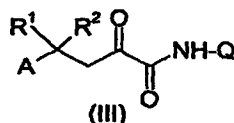


donde A, R^1 y R^2 tienen el mismo significado indicado en la reivindicación 1,

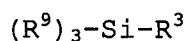
con una amina de la fórmula

391
B
383

donde Q, representa una quinolina, una isoquinolina, una quinolina (parcialmente) hidrogenada o una isoquinolina (parcialmente) hidrogenada de acuerdo con la reivindicación 1, para obtener la α -cetoamida (III)



donde A, R^1 , R^2 y Q tienen el mismo significado indicado en la reivindicación 1, eventualmente, en presencia de reactivos deshidratadores de acople o luego de transformar la función ácido en un cloruro de ácido, de una manera conocida por el especialista, haciéndola reaccionar a continuación, en presencia de un catalizador, con un compuesto de metal alcalino o con un compuesto de silicio de la fórmula (IV)



(IV)

donde R^3 es un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo alquilo C_1-C_3 parcial o totalmente fluorado y R^9 representa un grupo alquilo C_1-C_5 , para obtener compuestos de la fórmula general (I).

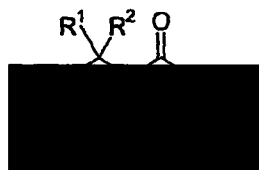
14. Procedimiento para la elaboración de los compuestos I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque,

392
14
384

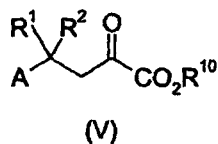
en el caso en que $B = CO$,

A2)

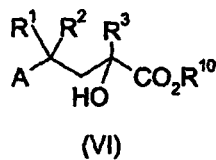
se esterifica un α -cetoácido (II)



según algún método conocido por el especialista, se hace reaccionar luego, tal como se describe en A1), el α -cetoéster (V) obtenido



donde A, R^1 , y R^2 tienen el mismo significado mencionado arriba y R^{10} representa un alquilo C_1-C_4 , con un compuesto de metal alcalino o un compuesto de silicio de la fórmula (IV) para obtener un compuesto de la fórmula general (VI)



donde R^{10} es un hidrógeno o un alquilo C_1-C_4 , se saponifica eventualmente el éster según algún método conocido por el especialista y se hace reaccionar luego el compuesto de la fórmula (VI) con una amina de la fórmula



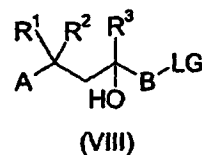
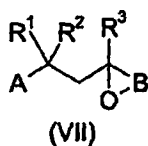
343
 385

donde Q, representa una quinolina, una isoquinolina, una quinolina (parcialmente) hidrogenada o una isoquinolina (parcialmente) hidrogenada, mediante la utilización de un reactivo de activación, eventualmente en presencia de un catalizador, para obtener un compuesto de la fórmula (I).

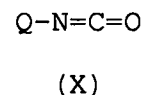
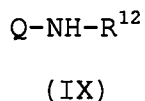
15. Procedimiento para la elaboración de los compuestos I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque, en el caso en que B representa eventualmente un grupo metileno sustituido por un grupo metilo o etilo,

B1)

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VII) u (VIII)



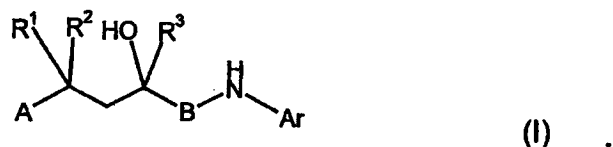
donde A, R¹, R² y R³ tienen el significado mencionado arriba, B representa un grupo metileno sustituido eventualmente por un grupo metilo o etilo, y LG un grupo lábil arbitrario con un compuesto de la fórmula (IX) o (X)



donde R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C₁-C₅, un grupo alcoxilo o un grupo ariloxycarbonilo y Q una quinolina, una isoquinolina, una quinolina (parcialmente)

394
16
386

hidrogenada o una iso quinolina (parcialmente) hidrogenada y se escinde oxazolidinona eventualmente formada como intermediaria, para obtener un compuesto de la fórmula (I)

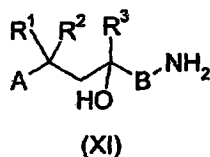


16. Procedimiento para la elaboración de los compuestos I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque,

en el caso en que B representa eventualmente un grupo metileno sustituido por un grupo metilo o etilo,

B2)

se hacen reaccionar compuestos de las fórmulas (VII) u (VIII) con nucleófilos de nitrógeno y se reducen eventualmente a continuación con reactivos conocidos por el especialista, o se lleva a cabo una hidrogenólisis catalizada con metales de transición, para obtener compuestos de la fórmula (XI)



donde los restos A, B, R¹, R² y R³ representan lo mencionado arriba,

los que se hacen reaccionar luego, eventualmente con una catálisis básica o una con metales de transición, con un de-

375
19

rivado de quinolina, isoquinolina, quinolina (parcialmente) hidrogenada o isoquinolina (parcialmente) hidrogenada según algún método conocido por el especialista.

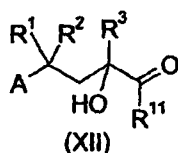
38¹

17. Procedimiento para la elaboración de los compuestos I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque,

en el caso en que B representa eventualmente un grupo metileno sustituido por un grupo metilo o etilo,

B3)

se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (XII)



elaborados según algún método conocido por el especialista, donde los restos A, R¹, R² y R³ representan lo indica arriba y R¹¹ un hidrógeno un metilo o un etilo, bajo condiciones de aminación reductiva, con compuestos de la fórmula



donde Q tiene el significado mencionado arriba, para obtener compuestos de la fórmula general (I).