



No. 12-032570-00006-0000
Fecha: 2014-03-12 16:36:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Aguado
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Avila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel E. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Fidde Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Ucheona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 12-032.570

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE PIRIMIDINAS
SUSTITUIDAS CON HETEROCICLOS Y SUS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA"

Solicitante: IRM LLC y NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2012/000019

RESPUESTA AL OFICIO No. 23095 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 50,
DE FECHA 17 DE DICIEMBRE DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, 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, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 28 de mayo de 2012.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 7, 8, 11 y 12;
- en la Reivindicación 1 se limitó el número de miembros del anillo y se incluyó el tipo de heteroátomos para los grupos heterocicloalquilo y heteroarilo en los

- sustituyentes R⁷ y R⁹, conforme a la página 11 del Capítulo Descriptivo, el grupo arilo se limitó a fenilo y se eliminó el sustituyente R¹ y el término “profármaco”;
- la Reivindicación 4 se hizo dependiente de la Reivindicación 1, se incluyó el compuesto N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-cloro-2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo, proveniente de la Reivindicación 6 y se eliminaron los compuestos N-[(2S)-1-[(4-{3-[2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-(2-fluoro-3-metan-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-(2,6-difluoro-3-metan-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-difluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo; y N-[(2S)-1-[(4-{3-[2-fluoro-3-[(3,3,3-trifluoro-propan)-sulfonamido]-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo;
 - de la Reivindicación 6 se eliminó el compuesto N-[(2S)-1-[(4-{3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo;
 - se agregó la nueva Reivindicación 9 la cual reclama los compuestos: N-[(2S)-1-[(4-{3-(2,6-difluoro-3-metan-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-difluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-[2-fluoro-3-[(3,3,3-trifluoro-propan)-sulfonamido]-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-[2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo; y N-[(2S)-1-[(4-{3-(2-fluoro-3-metan-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo, eliminados de la Reivindicación 4.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio 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, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que el título no corresponde con la materia de la presente solicitud debido a que no define las características técnicas reivindicadas, por lo que solicita su modificación.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto el título de la presente solicitud fue modificado de acuerdo con las sugerencias del Examinador y como se muestra a continuación:

“DERIVADOS DE PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS CON HETEROCICLOS Y SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA”

3. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso porque:

- la Reivindicación 1 no es concisa ya que las definiciones de los sustituyentes R^2 , R^3 , R^5 y R^7 conllevan a un número indefinido de compuestos que no se encuentran soportados en el Capítulo Descriptivo. El Examinador sugiere restringir la materia reclamada a una generalización razonable de los ejemplos;
- Las Reivindicaciones 11 y 12 no son claras puesto que reclaman una composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico adicional, un compuesto anti-cáncer, un analgésico, un antiemético, un antidepresivo y un agente anti-inflamatorio, sin definir el agente terapéutico adicional. El Examinador sugiere limitar las composiciones farmacéuticas a aquellas ilustradas en el Capítulo Descriptivo.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 anterior. En particular, se realizaron las siguientes modificaciones sobre la Reivindicación 1:

- se limitó el número de miembros del anillo del grupo heterocicloalquilo en las definiciones de R^7 y R^9 , el cual es un grupo de 4 a 7 átomos de carbono que contiene 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre O, N, S, S(O) y S(O)₂;
- en las definiciones de R^7 y R^9 el grupo arilo se limitó al grupo fenilo;

- en las definiciones de R⁷ y R⁹ se incluyó el número de miembros del grupo heteroarilo, el cual es un grupo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S;
- el radical R¹ fue eliminado;
- el término "profármaco" fue eliminado.

Adicionalmente, se eliminaron las reivindicaciones que reclamaban composiciones que contienen agentes terapéuticos adicionales (Reivindicaciones 11 y 12).

Teniendo en cuenta las limitaciones incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero superadas las objeciones del Examinador, en tanto la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de los Ejemplos y responde al derecho del inventor de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, como en el presente caso donde no se encontraron documentos que anticipen la materia reclamada..

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

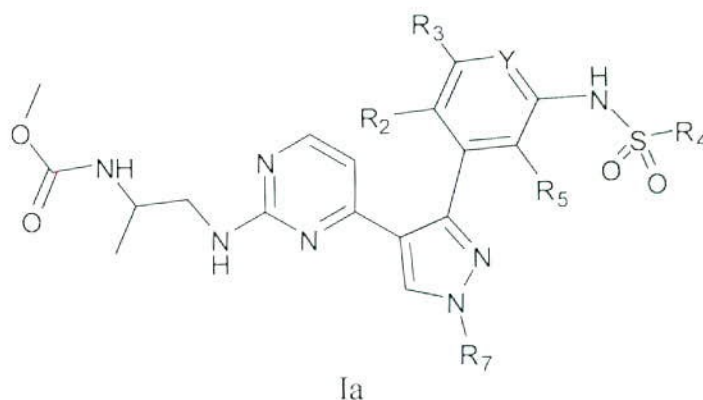
C.C. No. 79,782,747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula Ia:



en donde:

Y se selecciona a partir de N y CR₆;

R₂, R₃, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por halógeno, alcoxilo C₁₋₄, y alcoxilo C₁₋₄ sustituido por halógeno; con la condición de que, cuando R₅ es flúor, R³ y R⁶, no son ambos hidrógeno;

R₄ se selecciona a partir de -R₉ y -NR₁₀R₁₁; en donde R₉ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono que contiene 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre O, N, S, S(O) y S(O)₂, fenilo y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por halógeno, alcoxilo C₁₋₄, y alcoxilo C₁₋₄ sustituido por halógeno; y R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y R₉;

R₇ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅ y heterocicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono que contiene 1 a 2 grupos independientemente seleccionados a partir de O, N, S, S(O) y S(O)₂; en donde dicho alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₇ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por halógeno, alcoxilo C₁₋₄, y alcoxilo C₁₋₄ sustituido por halógeno;

o los tautómeros, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R_4 es R_9 ; en donde R_9 se selecciona a partir de alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-8} ; en donde dicho alquilo o cicloalquilo de R_9 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno y alquilo C_{1-4} sustituido por halógeno.

3. El compuesto de la Reivindicación 2, en donde:

R_2 se selecciona a partir de hidrógeno y flúor;

R_3 se selecciona a partir de cloro, flúor y metilo;

R_5 se selecciona a partir de hidrógeno, cloro y flúor;

Y se selecciona a partir de N y CR_6 ; y

R_6 se selecciona a partir de hidrógeno y flúor.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado a partir de:

N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cloro-5-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-[3-cloro-5-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cloro-2-metan-sulfonamido-piridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(3-fluoro-2-metan-sulfonamido-piridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-3-etan-sulfonamido-4,5-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(2,4-difluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[1-(propan-2-il)-3-(2,4,5-trifluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(3-etan-sulfonamido-2,4-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-2-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propil]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-[2,4-difluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(3-ciclopropan-sulfonamido-2,5-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-

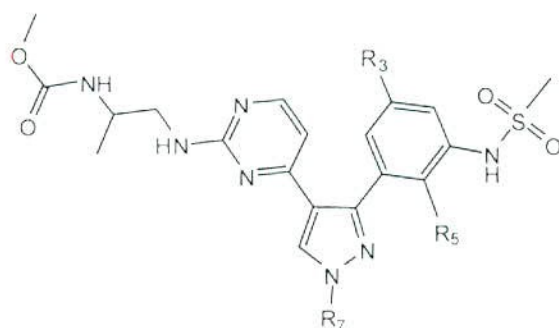
pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-3-ciclopropan-sulfonamido-2-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)propan-2-il]carbamato de metilo; y

N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-cloro-2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo.

5. El compuesto de la Reivindicación 1, de la Fórmula Ib:



Ib

en donde:

R₃ se selecciona a partir de cloro, flúor y metilo;

R₅ se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R₇ se selecciona a partir de etilo e isopropilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 5, seleccionado a partir de:

N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-difluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-metan-sulfonamido-5-metil-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-3-metan-sulfonamido-5-metilfenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-5-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2R)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; y

N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-dicloro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-

pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo.

7. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, mezclado con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la Reivindicación 7, en donde el excipiente se selecciona a partir del grupo que consiste en almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca, pasta de almidón, almidón pre-gelatinizado, azúcares, gelatina, gomas naturales, gomas sintéticas, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, gomas guar, celulosa, etil-celulosa, acetato de celulosa, carboxi-metil-celulosa de calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, polivinil-pirrolidona, talco, carbonato de calcio, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, agar-agar, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, poliacrilina-potasio, glicolato de almidón de sodio, arcillas, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril-sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de soya, estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, sílice, y combinaciones de los mismos.

9. Un compuesto seleccionado a partir de:

N-[(2S)-1-[(4-{3-[2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-[(4-{3-(2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-[(4-{3-(2,6-difluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

N-[(2S)-1-[(4-{3-{2-fluoro-3-[(3,3,3-trifluoropropano)-sulfonamido]-fenil}-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo.
