



No. 05-111218- -00004-0000

1

Fecha: 2009-03-18 16:49:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

As. 99.046

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 05 111 218 – solicitud de patente de invención a favor
de BRISTOL MYERS SQUIBB CO.

Respuesta a oficio No. 16176 del 19 de diciembre de 2008

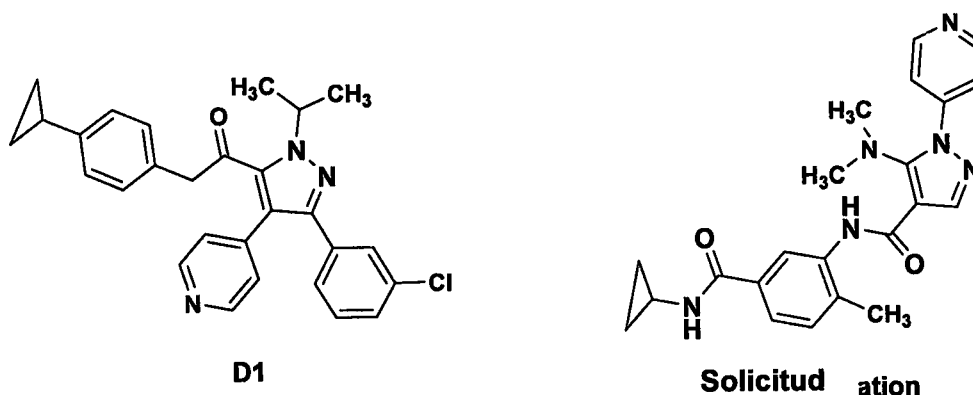
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad BRISTOL MYERS SQUIBB CO., según lo acredita el documento de poder anexo ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 02861 notificado por fijación en lista de fecha 19 de diciembre de 2008.

En atención a las objeciones del Señor Examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente con 1 – 8 reivindicaciones, las cuales no adicionan materia nueva ni extienden el alcance de la solicitud como se presentó originalmente, y reemplazan completamente el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente. Con este nuevo capítulo reivindicatorio se busca superar las objeciones expuestas por el Señor Examinador en cuanto a la claridad de la solicitud.

Con referencia a las objeciones expuestas por el Señor Examinador respecto al nivel inventivo de la presente invención, nos permitimos presentar los siguientes argumentos:

Con respecto a las objeciones en relación a las anterioridades D1 y D2, nos encontramos en respetuoso desacuerdo con el Señor Examinador con respecto a varios puntos.

En primer lugar, con respecto a la presente solicitud, el Señor Examinador ha establecido una estructura equivocada, es decir, el NR_7R_8 (de acuerdo con el dibujo del Examinador: $N(CH_3)_2$) el grupo debe ser sustituido en el átomo de carbono adyacente al nitrógeno de pirazol sustituido. Además, las reivindicaciones requieren que la amida sustituyente deba ser sustituida en la posición *para* al metilo en el grupo de fenil amida. Cuando se establece en el contexto del dibujo del Examinador, estas correcciones resultan en una comparación de la estructura de la siguiente manera:



El Señor Examinador señala que la diferencia entre las dos estructuras es la presencia de 1) un grupo carboxamida en vez de un grupo cetoalquilo, 2) una función carboxamida adicional b/n entre el fenilo y cicloalquilo, 3) la presencia de un grupo fenilo sustituido sobre el anillo de pirazol y 4) la ubicación de las sustituciones. Mientras que los solicitantes creen una diferencia de cuatro veces en estructura debería ser suficiente para apoyar una conclusión de lo no-obvio, se cree que las estructuras también difieren en el patrón de sustitución alrededor de la pirazol resultante en una molécula con una configuración geométrica fundamentalmente diferente. Dado que la actividad de una molécula se basa su capacidad de "encajar" en el bolsillo del receptor, una persona versada en la materia reconocería la geometría así como la naturaleza de la N-sustitución en el pirazol representa diferencias *adicionales* fundamentales, más que D1.

Nada de lo divulgado en D2 sumple estas falencias, más aún D2 enseña apartándose de las moléculas reclamadas en la presente solicitud.

Según las enseñanzas de D2, la actividad de cinasa requiere N-aryl sustituido en el pirazol, así como una pirimidina o piridina aromática en el carbono

3

adyacente al átomo nitrógeno sustituido del pirazol. Sin embargo, los inhibidores p38 de la solicitud no tienen dicha sustitución. En la presente solicitud el pirazol es N-sustituido con un grupo piridil o pirazinil. Además, D2 no sugiere la importancia de un segundo grupo carboxamida. Ninguna de las diferencias mencionadas son sugeridas por D1. Además, muchas otras diferencias estructurales que afecten la geometría relativa de la molécula podrían enumerarse. Sin embargo, el solicitante cree que al menos por estas razones, su invención no es obvia respecto a D1 o D2, o cualquier combinación de éstos.

Adicionalmente es preciso anotar que el diseño estructural diferencial es el aporte de los inventores al estado de la técnica y que la aproximación al nivel inventivo obviando esta contribución y solo requiriendo un efecto técnico asociado para reconocerlo no puede considerarse como válida.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, en base al nuevo capítulo reivindicatorio presentado y a los argumentos anteriores ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de claridad y además los de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

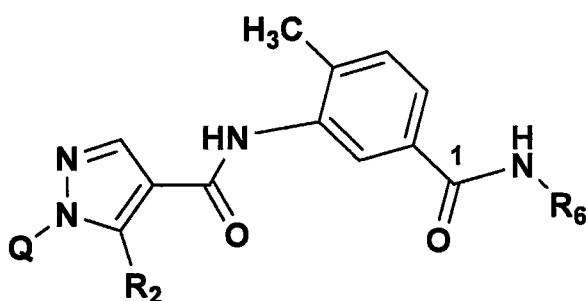
Bogotá, D.C., 16 de marzo de 2009

MXB/ame

Anexos

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I),



(I)

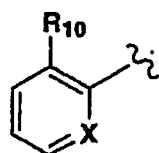
o sales y/o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde:

Q es un sustituyente opcional;

R₂ es seleccionado de alquilo C₁₋₆, NR₇R₈, y alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo NR₇R₈; donde R₇ y R₈ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, en donde cada uno de estos grupos R₇ y R₈ son a su vez opcionalmente sustituidos con uno a dos de OH, O(alquilo C₁₋₄), imidazolilo, piridilo, fenilo, tetrahidrofurilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄), y N-morfolinilo; y

R₆ es alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo; y

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo Q es un grupo



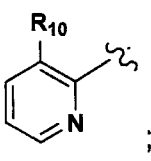
en donde R₁₀ es halógeno o trifluorometilo, y X es CH o N; R₂ es NH₂ o CH₃, y/o sales, profármacos, solvatos, isómeros, o hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

3. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, y/o estereoisómero, del mismo, donde R_2 es alquilo C_{1-4} o NR_7R_8 , en donde R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , o un alquilo C_{1-4} sustituido con OH, metoxi, piridilo, tetrahidrofurilo, NH_2 , NH alquilo C_{1-4} , N (alquilo C_{1-4})₂, imidazolilo, y N-morfolinilo.

4. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6 o 7, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en donde R_2 es NH_2 ó CH_3 .

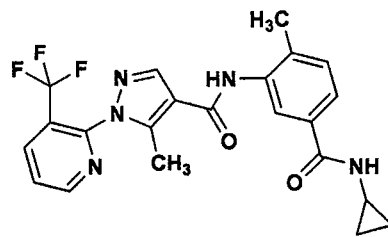
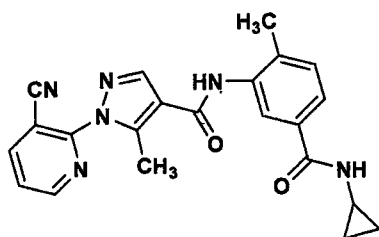
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 ó 5 ó una sal y/o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo Q es un anillo piridilo sustituido con R_{10} tal como  ;

R_{10} se selecciona del grupo conformado por CF_3 , CN y Cl; y

R_6 es ciclopropilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 seleccionado de:



y



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07C 237/42, C07D 295/12, 295/14, 213/82, 215/48, A61K 31/167, 31/395	A1	(11) International Publication Number: WO 00/07980
		(43) International Publication Date: 17 February 2000 (17.02.00)

(21) International Application Number: PCT/GB99/02494

(22) International Filing Date: 29 July 1999 (29.07.99)

(30) Priority Data:
9816837.0 4 August 1998 (04.08.98) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): ZENECA LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, Dearg, Sutherland [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). BROWN, George, Robert [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

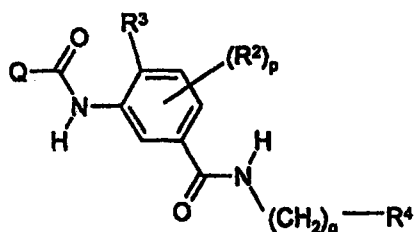
(74) Agent: TAIT, Brian, Steele; Global Intellectual Property, Astra Zeneca PLC, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

With international search report.

(54) Title: AMIDE DERIVATIVES WHICH ARE USEFUL AS CYTOKINE INHIBITORS



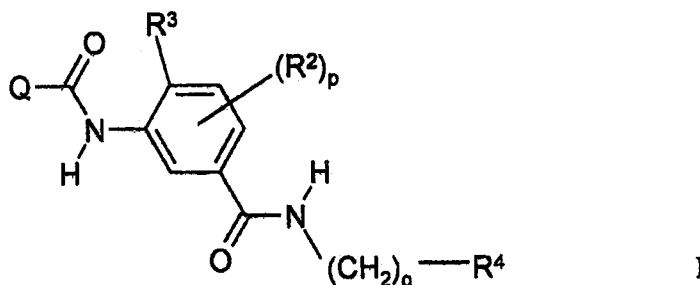
(I)

(57) Abstract

The invention concerns amide derivatives of the Formula (I) wherein R³ is (1-6C)alkyl or halogeno; Q is aryl or heteroaryl which optionally bears 1, 2, 3 or 4 substituents such as hydroxy, halogeno, trifluoromethyl, cyano, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, hydroxy-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkoxy, amino-(2-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkylamino-(2-6C)alkylamino, aryl, aryl-(1-6C)alkoxy, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkoxy, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heterocycliloxy and heterocyclyl-(1-6C)alkoxy; p is 0-2 and R² is a substituent such as hydroxy and halogeno; q is 0-4; and R⁴ includes optionally substituted aryl, cycloalkyl, heteroaryl and heterocyclyl; or pharmaceutically-acceptable salts or *in-vivo*-cleavable esters thereof; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of diseases or medical conditions mediated by cytokines.

CLAIMS

1. An amide derivative of the Formula I



- 5 wherein R^3 is (1-6C)alkyl or halogeno;
- Q is aryl or heteroaryl which optionally bears 1, 2, 3 or 4 substituents selected from hydroxy, halogeno, trifluoromethyl, cyano, mercapto, nitro, amino, carboxy, carbamoyl, formyl, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-3C)alkylenedioxy,
- 10 (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (1-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl,
- 15 (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, halogeno-(2-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, cyano-(1-6C)alkoxy, carboxy-(1-6C)alkoxy,
- 20 (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkoxy, carbamoyl-(1-6C)alkoxy, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkoxy, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkoxy, amino-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkoxy, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkoxy, halogeno-(2-6C)alkylamino, hydroxy-(2-6C)alkylamino, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, cyano-(1-6C)alkylamino, carboxy-(1-6C)alkylamino, (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkylamino,
- 25 carbamoyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkylamino, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkylamino, amino-(2-6C)alkylamino, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkylamino,

- N-(1-6C)alkyl-halogeno-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-hydroxy-(2-6C)alkylamino,
N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-cyano-(1-6C)alkylamino,
N-(1-6C)alkyl-carboxy-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkoxycarbonyl-
(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-carbamoyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-
5 N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-
(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-amino-(2-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkylamino-
(2-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkylamino,
halogeno-(2-6C)alkanoylamino, hydroxy-(2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxy-
(2-6C)alkanoylamino, cyano-(2-6C)alkanoylamino, carboxy-(2-6C)alkanoylamino,
10 (1-6C)alkoxycarbonyl-(2-6C)alkanoylamino, carbamoyl-(2-6C)alkanoylamino,
N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(2-6C)alkanoylamino, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-
(2-6C)alkanoylamino, amino-(2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoylamino,
di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoylamino, aryl, aryl-(1-6C)alkyl, aryl-(1-6C)alkoxy,
aryloxy, arylamino, N-(1-6C)alkyl-aryl-amino, aryl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-
15 aryl-(1-6C)alkylamino, aroylamino, arylsulphonylamino, N-arylsulphamoyl,
aryl-(2-6C)alkanoylamino, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heteroaryloxy, heteroaryl-
(1-6C)alkoxy, heteroarylamino, N-(1-6C)alkyl-heteroarylamino, heteroaryl-(1-6C)alkylamino,
N-(1-6C)alkyl-heteroaryl-(1-6C)alkylamino, heteroarylcarbonylamino,
heteroarylsulphonylamino, N-heteroarylsulphamoyl, heteroaryl-(2-6C)alkanoylamino,
20 heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heterocycliloxy, heterocyclyl-(1-6C)alkoxy,
heterocyclylamino, N-(1-6C)alkyl-heterocyclylamino, heterocyclyl-(1-6C)alkylamino,
N-(1-6C)alkyl-heterocyclyl-(1-6C)alkylamino, heterocyclylcarbonylamino,
heterocyclylsulphonylamino, N-heterocyclylsulphamoyl and heterocyclyl-
(2-6C)alkanoylamino,
25 and wherein any of the substituents on Q defined hereinbefore which comprise a CH₂ group
which is attached to 2 carbon atoms or a CH₃ group which is attached to a carbon atom may
optionally bear on each said CH₂ or CH₃ group a substituent selected from hydroxy, amino,
(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino and heterocyclyl;
and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in a substituent on Q may optionally
30 bear 1 or 2 substituents selected from hydroxy, halogeno, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, carboxy,
(1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,

(2-6C)alkanoyl, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, aryl and aryl-(1-6C)alkyl; R² is hydroxy, halogeno, trifluoromethyl, cyano, mercapto, nitro, amino, carboxy,

5 (1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino or di-[(1-6C)alkyl]amino;

p is 0, 1 or 2;

q is 0, 1, 2, 3 or 4; and

R⁴ is aryl, aryl-(1-6C)alkoxy, aryloxy, arylamino, N-(1-6C)alkyl-aryl-amino,

10 aryl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-aryl-(1-6C)alkylamino, aroylamino, L-arylsulphonylamino, N-arylsulphamoyl, aryl-(2-6C)alkanoylamino, cycloalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryl-(1-6C)alkoxy, heteroaryl-amino, N-(1-6C)alkyl-heteroaryl-amino, heteroaryl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-heteroaryl-(1-6C)alkylamino, heteroaryl-carbonylamino, heteroarylsulphonylamino, N-heteroarylsulphamoyl, heteroaryl-

15 (2-6C)alkanoylamino, heterocyclyl, heterocycl-yloxy, heterocyclyl-(1-6C)alkoxy, heterocyclyl-amino, N-(1-6C)alkyl-heterocyclyl-amino, heterocyclyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-heterocyclyl-(1-6C)alkylamino, heterocyclyl-carbonylamino, heterocyclylsulphonylamino, N-heterocyclylsulphamoyl or heterocyclyl-(2-6C)alkanoylamino and R⁴ optionally bears 1, 2, 3 or 4 substituents selected from hydroxy, halogeno,

20 trifluoromethyl, cyano, mercapto, nitro, amino, carboxy, carbamoyl, formyl, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-3C)alkylenedioxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphanyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkyl-carbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (1-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl,

25 N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-carbamoyl-(1-6C)alkyl,

30 N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, halogeno-(2-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, cyano-(1-6C)alkoxy, carboxy-(1-6C)alkoxy,

- (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkoxy, carbamoyl-(1-6C)alkoxy, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkoxy, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkoxy, amino-(2-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkoxy, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkoxy, halogeno-(2-6C)alkylamino, hydroxy-(2-6C)alkylamino, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, cyano-
- 5 (1-6C)alkylamino, carboxy-(1-6C)alkylamino, (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkylamino, carbamoyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkylamino, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkylamino, amino-(2-6C)alkylamino, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-halogeno-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-hydroxy-(2-6C)alkylamino,
- 10 N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-cyano-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-carboxy-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-carbamoyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-amino-(2-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkylamino-
- 15 (2-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkylamino, halogeno-(2-6C)alkanoylamino, hydroxy-(2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoylamino, cyano-(2-6C)alkanoylamino, carboxy-(2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxycarbonyl-(2-6C)alkanoylamino, carbamoyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(2-6C)alkanoylamino, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(2-6C)alkanoylamino,
- 20 amino-(2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoylamino, aryl, aryl-(1-6C)alkyl, aryl-(1-6C)alkoxy, aryloxy, arylamino, N-(1-6C)alkyl-aryl-amino, aryl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-aryl-(1-6C)alkylamino, aroylamino, arylsulphonylamino, N-arylsulphamoyl, aryl-(2-6C)alkanoylamino, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heteroaryloxy, heteroaryl-(1-6C)alkoxy, heteroaryl-amino,
- 25 N-(1-6C)alkyl-heteroaryl-amino, heteroaryl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-heteroaryl-(1-6C)alkylamino, heteroarylcarbonylamino, heteroarylsulphonylamino, N-heteroarylsulphamoyl, heteroaryl-(2-6C)alkanoylamino, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyloxy, heterocyclyl-(1-6C)alkoxy, heterocyclylamino, N-(1-6C)alkyl-heterocyclylamino, heterocyclyl-(1-6C)alkylamino, N-(1-6C)alkyl-heterocyclyl-
- 30 (1-6C)alkylamino, heterocyclylcarbonylamino, heterocyclylsulphonylamino, N-heterocyclylsulphamoyl and heterocyclyl-(2-6C)alkanoylamino,

and wherein any of the substituents on R⁴ defined hereinbefore which comprise a CH₂ group which is attached to 2 carbon atoms or a CH₃ group which is attached to a carbon atom may optionally bear on each said CH₂ or CH₃ group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino and heterocyclyl;

- 5 and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group in a substituent on R⁴ may optionally bear 1 or 2 substituents selected from hydroxy, halogeno, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, carboxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbonyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbonyl, (2-6C)alkanoyl, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, 10 (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, aryl and aryl-(1-6C)alkyl; or a pharmaceutically-acceptable salt or in-vivo-cleavable ester thereof;

except that the compounds :-

- N-(2-cyclohexylethyl)-3-(4-hydroxybenzamido)-4-methylbenzamide,
3-(4-aminobenzamido)-N-(4-carboxy-3-hydroxyphenyl)-4-methylbenzamide,
15 N-(4-carboxy-3-hydroxyphenyl)-4-methyl-3-(4-nitrobenzamido)benzamide,
3-(4-aminobenzamido)-4-methyl-N-(2-pyridyl)benzamide,
4-methyl-3-(4-nitrobenzamido)-N-(2-pyridyl)benzamide,
3-(4-aminobenzamido)-4-methyl-N-(2-thiazolyl)benzamide,
4-methyl-3-(4-nitrobenzamido)-N-(2-thiazolyl)benzamide,
20 3-benzamido-4-chloro-N-(2-fluoroanilino)benzamide,
3-(2-hydroxy-4-methylbenzamido)-N-(4-hydroxyphenyl)-4-methylbenzamide,
3-(3-hydroxy-2-naphthoylamino)-4-methyl-N-phenylbenzamide and
4-chloro-3-(3-hydroxy-2-naphthoylamino)-2-methyl-N-phenylbenzamide are excluded.

- 25 2. An amide derivative of the Formula I according to claim 1

wherein R³ is methyl, ethyl, chloro or bromo;

Q is phenyl which bears 1, 2 or 3 substituents selected from hydroxy, fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, carboxy, methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy, methylenedioxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, acetyl, propionyl, chloromethyl,

- 30 methoxymethyl, methylaminomethyl, ethylaminomethyl, dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 2-chloroethoxy, 3-chloropropoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy,

2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 3-ethoxypropoxy, cyanomethoxy, carboxymethoxy, methoxycarbonylmethoxy, ethoxycarbonylmethoxy, tert-butoxycarbonylmethoxy, 2-aminoethoxy, 3-aminopropoxy, 2-methylaminoethoxy, 2-ethylaminoethoxy, 3-methylaminopropoxy, 3-ethylaminopropoxy,

5 2-dimethylaminoethoxy, 2-diethylaminoethoxy, 3-dimethylaminopropoxy, 3-diethylaminopropoxy, 2-pyridylmethoxy, 2-(imidazol-1-yl)ethoxy, 3-(imidazol-1-yl)propoxy, pyrrolidin-1-yl, piperidino, morpholino, piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-acetyl piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-ylmethyl, piperidinomethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl, 4-methylpiperazin-1-ylmethyl, 4-acetyl piperazin-

10 1-ylmethyl, piperidin-4-yloxy, 1-methylpiperidin-4-yloxy, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-acetyl piperazin-1-yl)ethoxy and 3-(4-acetyl piperazin-1-yl)propoxy,

15 or Q is furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl or naphthyridinyl which optionally bears 1 or 2 substituents selected from hydroxy, fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy;

20 p is 0;

q is 0; and

R⁴ is phenyl which bears 1 or 2 substituents selected from hydroxy, fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, amino, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methylenedioxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetyl, propionyl, chloromethyl,

25 methoxymethyl, 2-methoxyethyl, methylaminomethyl, ethylaminomethyl, dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 2-chloroethoxy, 3-chloropropoxy, 2-hydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 3-ethoxypropoxy, cyanomethoxy, carboxymethoxy, methoxycarbonylmethoxy, ethoxycarbonylmethoxy, tert-butoxycarbonylmethoxy, 2-aminoethoxy, 3-aminopropoxy,

30 2-methylaminoethoxy, 2-ethylaminoethoxy, 3-methylaminopropoxy, 3-ethylaminopropoxy, 2-dimethylaminoethoxy, 2-diethylaminoethoxy, 3-dimethylaminopropoxy,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	05-111218
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	5695
	Folios	10

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US2004/013604

Fecha de Presentación Internal. 03 de Mayo de 2004

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

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: <u>54</u> a <u>157</u> y <u>164</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>157</u> a <u>164</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>289</u> a <u>291</u> modificadas
<u>Prioridad:</u>	Folios: <u>1</u>
	01 de Mayo de 2003, US, 60/467,029
<u>Respuesta del solicitante:</u>	Folios <u>286</u> a <u>288</u>

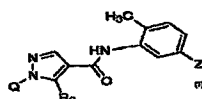
2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 07 de Agosto de 2002 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"COMPUESTOS DE PIRAZOL-AMIDA ARIL SUSTITUIDOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA"** Folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos de fórmula I:



El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos útiles como inhibidores de la cinasa p38.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I, sus composiciones farmacéuticas y su proceso de preparación.

• **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):**

A61K31/415; A61K31/4155; A61K31/535; C07D231/04; C07D231/14; C07D231/18; C07D401/04; C07D401/12; C07D403/04; C07D405/12; C07D413/12; C07D413/14

4. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se refiere al sustituyente Q como "un sustituyente opcional" sin su definición.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 01 de Mayo de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: **01/05/2003** se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

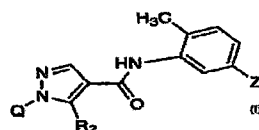
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	WO 00/07980	"Amide derivatives which are useful as cytokine inhibitors"	17/02/2000

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

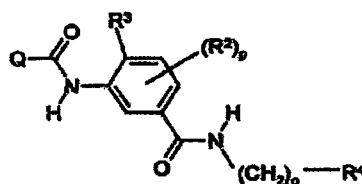
1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1 se refiere a un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula I:



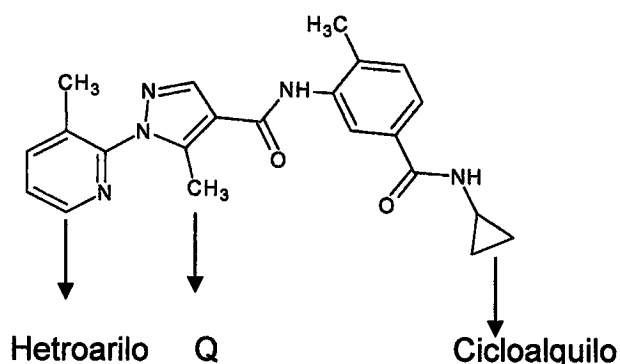
2) Respecto al estado de la Técnica:

D3 es el estado de la técnica más cercano pues enseña compuestos derivados de amida los cuales son útiles como inhibidores de citoquina con fórmula I:



Donde al realizar las sustituciones sugeridas en **D3** cuando Q es heteroarilo (Ver página 94, línea 7) el cual puede estar opcionalmente sustituido 1,2,3,4 veces con heteroarilo, heteroarilo-(1-6C)alquilo, heteroarilamino (Ver página 95, líneas 16-17). La reivindicación 2 de **D3** sugiere para Q al sustituyente pirazinil entre otros (Ver página 99, líneas 15-16); R^3 es (1-6C)alquilo (Ver página 94, línea 6); p es cero y q es cero (Ver página 96, líneas 7-8); R^4 es cicloalquilo (Ver página 96, línea 11)

Al realizar los reemplazos se obtiene el compuesto con la siguiente estructura:



Al comparar elemento por elemento previamente divulgado por **D3**; se concluye que los compuestos ya se encontraban anticipados en dicha anterioridad por lo tanto no se consideran nuevos.

La solicitud presentada carece de novedad en sus reivindicaciones 1 a 8

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00/07980	1-8	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

15 MAR 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 01332	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--