

300

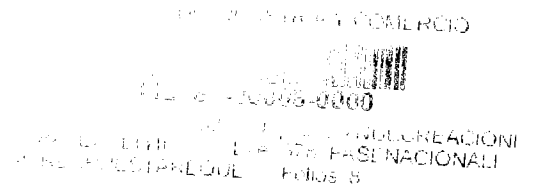
Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.



Referencia: Expediente No.05.111.218

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Compuestos de pirazol-amida
aril- sustituidos útiles como inhibidores de cinasa"

Solicitante: Bristol -Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No.140
DEL 15 DE MAYO DE 2009, OFICIO No. 5695 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, 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 en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 05-111218-00007-0000 del 12 de agosto de 2009:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Claridad de la solicitud

Su Despacho menciona que la reivindicación 1 se refiere al sustituyente Q como "un sustituyente opcional" sin su definición.

Con el fin de atender a la anterior observación, me permito informar a su Despacho que por

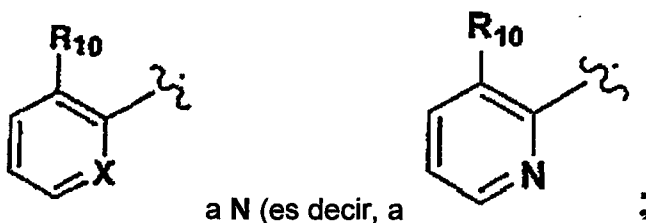
un error tipográfico en el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente no se limitó Q en la reivindicación 1.

Por lo tanto, presento un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado en donde Q se limita en la reivindicación 1 como un anillo piridilo opcionalmente sustituido.

Mi representada manifiesta que el anillo piridilo opcionalmente sustituido se encuentra definido en la memoria descriptiva de la presente solicitud en el folio 70 líneas 13 a 18 como un anillo piridilo insustituido y un anillo piridilo sustituido con sustituyentes como los mencionados para los grupos heteroarilos.

Como se nombra en el folio 68 líneas 28 a 30, los sustituyentes ejemplares de heteroarilos son alquilo, alquilo sustituido y aquellos grupos mencionados anteriormente. En los folios 58 y 59 de la descripción de la presente solicitud se nombran sustituyentes ejemplares para los grupos alquilo sustituidos.

Es claro que al limitar la variable Q en la reivindicación 1 a "un piridilo opcionalmente sustituido" también se requiere limitar X en cualquier reivindicación que contenga la siguiente estructura,



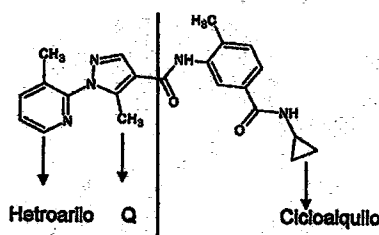
Con la anterior modificación se supera la objeción de claridad de la reivindicación 1.

1.2 Novedad

El Examinador plantea que, el documento D3 (WO 00/07980) afecta la novedad de las

reivindicaciones 1 a 8 de la presente solicitud de patente.

Su Despacho argumenta que 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, el cual puede estar opcionalmente sustituido 1,2,3,4 veces con heteroarilo, heteroarilo-(1-6C) alquilo, heteroarilamino. La reivindicación 2 de D3 sugiere para Q al sustituyente pirazinil entre otros; R³ es (1-6C)alquilo; p es cero y q es cero; R⁴ es cicloalquilo. 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.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”*

En virtud de la anterior definición, mi representada considera que el documento D3 no constituye documento del arte previo que afecte la novedad de la presente solicitud.

En primer lugar, mi representada presenta un nuevo pliego reivindicatorio, en el cual se han

efectuado limitaciones con el fin de superar las observaciones hechas por su Despacho en el Oficio No.5695.

El examinador señala que la estructura de Markush del documento D3 que es muy amplia puede describir los compuestos de la presente invención.

Al respecto, mi representada respetuosamente manifiesta su total desacuerdo ya que lo revelado en D3 es demasadamente amplio, nótese que en los ejemplos de dicho documento se describe solamente un limitado subconjunto de la muy amplia formula de Markush de D3, ninguno de los cuales incluye los compuestos inventivos de la presente invención en los cuales Q es un anillo pirazolilo.

Además, D3 enseña compuestos que realmente son opuestos a los enseñados por la presente invención, ya que D3 enseña que cuando Q es un anillo heteroarilo, los posibles sustituyentes heterocíclicos del anillo heteroarilo no incluyen anillos aromáticos, tales como un grupo piridilo, sino por el contrario, D3 solamente enseña grupos no aromáticos tales como los anillos morfolinilo y piperazinilo (ver por ejemplo la descripción en la página 14, líneas 37 a 60).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia, a partir de D3 no esperaría que los compuestos de la presente invención (donde Q es un grupo heteroarilo (pirazolilo) sustituido con otro grupo heteroarilo (piridilo) tuvieran actividad inhibidora de cinasa.

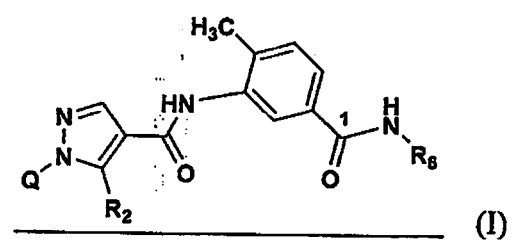
Debe tenerse en cuenta que el análisis de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica (Por favor, ver Manual Andino de Patentes página 65¹).

Así mismo, se hace notar que una formula general no puede destruir la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella, tal como lo afirma el mismo Manual Andino de patentes en la página 71. Mucho menos, en este caso particular, donde ninguno de los ejemplos del documento D3 incluye los compuestos inventivos de la

¹ Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, 2004

REIVINDICACIONES

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



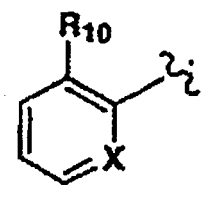
o una sal y/o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Q es un anillo piridilo opcionalmente sustituido

R₂ es seleccionado de alquilo C₁₋₆, NR₇R₈, y alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo NR₇R₈, en 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)₂, y N-morfolinilo, y

R₆ es alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo.

2. Un 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 N; y/o una sal y/o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal y/o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizado porque R₂ es alquilo C₁₋₄ o NR₇R₈, en donde R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, o un alquilo C₁₋₄

7
311

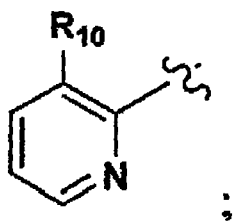
sustituido con OH, metoxi, piridilo, tetrahidrofurilo, NH_2 , NHalquilo C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})₂, imidazolilo y N-morfolinilo.

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

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque R_2 es NH_2 ó CH_3 .

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2,3 ó 3 ó una a sal y/o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

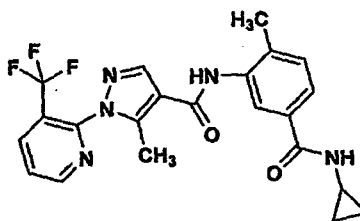
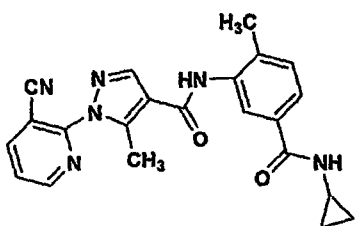
el anillo Q es un anillo piridilo sustituido con R_{10} tal como



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

R_6 es ciclopropilo.

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



y

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

B3

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			
(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 <i>in-vivo</i>-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.			

Sesthuan

314

- 47 -

references 2 and 3 is a tertiary model which can be used to demonstrate the anti-arthritic activity of a compound. Also see reference 4.

1. Trentham, D.E. *et al.*, (1977) J. Exp. Med., **146**, 857.
2. Williams, R.O. *et al.*, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., **89**, 9784.
- 5 3. Williams, R.O. *et al.*, (1995) Immunology, **84**, 433.
- 4 Badger, M. B. *et al.*, (1996) The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **279**, 1453-1461.

Although the pharmacological properties of the compounds of the Formula I vary with structural change as expected, in general a compound of the Formula I gives over 30%
10 inhibition of p38 α and/or p38 β at concentrations up to 10 μ M and over 30% inhibition in the PBMC test at concentrations up to 50 μ M. No physiologically unacceptable toxicity was observed at the effective dose for compounds tested of the present invention.

By way of example, the compound N-(3-dimethylaminophenyl)-4-methyl-3-(4-propylbenzamido)benzamide [Example 3, Compound No. 1] has an IC₅₀ of
15 approximately 0.3 μ M against p38 α and an IC₅₀ of approximately 6 μ M in the PBMC test; the compound N-(2-cyclohexylethyl)-3-(3,4-dimethoxybenzamido)-4-methylbenzamide [Example 11] has an IC₅₀ of approximately 1 μ M against p38 α and an IC₅₀ of approximately 8 μ M in the PBMC test and the compound N-(3-dimethylaminophenyl)-4-methyl-3-(6-quinolylcarbonylamino)benzamide [Example 12] has an IC₅₀ of approximately 0.7 μ M
20 against p38 α and an IC₅₀ of approximately 22 μ M in the PBMC test.

As disclosed hereinbefore, an aspect of the present invention concerns compounds of the Formula I wherein Q is substituted by a basic substituent selected from the substituents for Q defined hereinbefore and R⁴ is, for example, a phenyl group which also bears a basic substituent selected from the substituents for R⁴ defined hereinbefore, which compounds
25 possess improved TNF α inhibitory potency in one or both of the PBMC and HWB tests. By way of example, 4-methyl-N-(3-morpholinophenyl)-3-(3-piperidin-4-yloxybenzamido)benzamide [Example 20] has an IC₅₀ of approximately 0.05 μ M against p38 α and an IC₅₀ of approximately 2 μ M in the HWB test; 4-methyl-3-[3-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)benzamido]-N-(3-morpholinophenyl)benzamide [Example 30] has an IC₅₀ of
30 approximately 0.05 μ M against p38 α and an IC₅₀ of approximately 5 μ M in the HWB test; and 4-methyl-3-(4-diethylaminomethylbenzamido)-N-(3-morpholinophenyl)benzamide

In a further aspect the present invention provides a method of treating diseases or medical conditions mediated by TNF which comprises administering to a warm-blooded animal an effective amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt or in-vivo-cleavable ester thereof.

5 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt or in-vivo-cleavable ester thereof, in the manufacture of a medicament for use in inhibiting TNF, IL-1, IL-6 or IL-8.

In a further aspect the present invention provides a method of inhibiting TNF, IL-1, IL-6 or IL-8 which comprises administering to a warm-blooded animal an effective amount
10 of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt or in-vivo-cleavable ester thereof.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt or in-vivo-cleavable ester thereof, in the manufacture of a medicament for use in inhibiting TNF.

15 In a further aspect the present invention provides a method of inhibiting TNF which comprises administering to a warm-blooded animal an effective amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt or in vivo-cleavable ester thereof.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt or in-vivo-cleavable ester thereof, in the
20 manufacture of a medicament for use in the treatment of diseases or medical conditions mediated by p38 kinase.

In a further aspect the present invention provides a method of treating diseases or medical conditions mediated by p38 kinase which comprises administering to a warm-blooded animal an effective amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt or in-vivo-cleavable ester thereof.
25

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt or in-vivo-cleavable ester thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of a p38 kinase inhibitory effect.

In a further aspect the present invention provides a method of providing a p38 kinase
30 inhibitory effect which comprises administering to a warm-blooded animal an effective

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 June 2001 (28.06.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/46172 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04,
231/14, A61K 31/415, 31/44, A61P 29/00, 11/06

(21) International Application Number: PCT/US00/41435

(22) International Filing Date: 23 October 2000 (23.10.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/172,067 23 December 1999 (23.12.1999) US

(71) Applicant: ICOS CORPORATION [US/US]; 22021
20th Avenue, S.E., Bothell, WA 98021 (US).

(72) Inventors: MARTINS, Timothy, J.; 3115 209th Street
S.E., Bothell, WA 98021 (US). FOWLER, Kerry, W.; 747
N. 66th Street, Seattle, WA 98103 (US). HERTEL, Car-
men, C.; 14120 176th Place S.E., Snohomish, WA 98290
(US). OLIVER, Amy; 23123 15th Avenue, S.E., Bothell,
WA 98021 (US).

(74) Agent: NAPOLI, James, J.; Marshall, O'Toole, Gerstein,
Murray & Borun, 6300 Sears Tower, 233 South Wacker
Drive, Chicago, IL 60606 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, 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, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, 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).

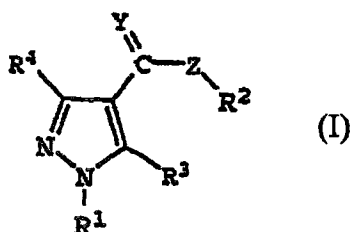
Published:

- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/46172 A1

(54) Title: PYRAZOLE CYCLIC AMP-SPECIFIC PDE INHIBITORS



(57) Abstract: Pyrazole compounds (I) that are potent and selective inhibitors of PDE4, as well as methods of making the same, are disclosed. Use of the compounds in the treatment of inflammatory diseases and other diseases involving elevated levels of cytokines, as well as central nervous system (CNS) disorders, also is disclosed (I) wherein Y is O or NOH; Z is O or NH; R¹ - R⁴ are as claimed.

the efficacy of the compounds with respect to inhibiting PDE4 both *in vitro* and *in vivo*.

The cell-based assay provided the following results for various pyrazole compounds of the present invention. The EC₅₀ values (i.e., effective concentrations of the compound capable of inhibiting 50% of the total TNF α) illustrate the ability of the present compounds to inhibit LPS-stimulated TNF α release from human peripheral blood lymphocytes.

10

Compound	PDE4 IC ₅₀ (μ M)	PBL/TNF α EC ₅₀ (μ M)
Example 19	0.053	0.52
Example 10	.20	2.0
Example 11	.30	1.0
Example 3	.31	1.8
Example 38	.40	1.0
Example 39	.69	1.3
Example 40	.92	6.2
Example 12	.94	2.6
Example 9	1.0	1.9

20

The above table illustrates the ability of compounds of formula (I) to inhibit PDE4 activity and TNF α release. Preferred compounds have a PBL/TNF α EC₅₀ about 50 nM or less, and preferably about 20 nM or less. More preferred compounds have a PBL/TNF α EC₅₀ of 15 nM or less.

30

To achieve the full advantages of the present invention, the compound has an IC₅₀ vs. human recombinant PDE4 of about 100 nM or less and a PBL/TNF α EC₅₀ of about 50 nM or less. More prefera-

Compound No.	Doses (mg/kg)	Sedative Effect	ED ₅₀ Inhibition
Comparative Example	1	--	43
	10	+	100
	100	+++	100
Example 2	1	--	--
	10	--	70
	100	--	100

5 The data presented above show that compounds of formula (I) are potent and selective inhibitors of PDE4. As an important added advantage, the compounds of formula (I) also reduced or eliminated the adverse CNS side effects associated with prior PDE4 inhibitors. Compounds of formula (I)

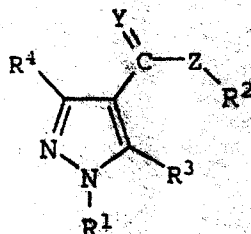
10 were further tested for emetogenic properties in animal models to further illustrate the efficacy of the compounds. The method and results of the emetogenic test are set forth below.

20 The results show that the compounds of the present invention are useful for selectively inhibiting PDE4 activity in a mammal, without exhibiting the adverse CNS and emetic effects associated with prior PDE4 inhibitors.

25 Obviously, many modifications and variations of the invention as hereinbefore set forth can be made without departing from the spirit and scope thereof and, therefore, only such limitations should be imposed as are indicated by the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having a formula:



wherein Y is O or NOH;

Z is O or NH;

R¹ is selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, alkaryl, aralkyl, heteroaralkyl, and heteroalkaryl;

R² is selected from the group consisting of optionally substituted hydrogen, methyl, C₁₋₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, (alkylthio)alkyl, (arylthio)alkyl, and (aralkylthio)alkyl;

R³ and R⁴, independently, are selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, haloalkyl, and aryl;

with the proviso that when R¹ is unsubstituted phenyl, R² is different from unsubstituted phenyl, unsubstituted pyridinyl, and p-tolyl.

2. The compound of claim 1 wherein R¹ is selected from the group consisting of optionally substituted alkyl, aryl, alkaryl, and heteroaryl.

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
Apoderado

ASUNTO

Radicación 05-111218
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 13420
Folios 14

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

Descripción:

Folios: 54 a 157 y 164 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones:

Folios 157 a 164 como se radicó inicialmente

Folios 289 a 291 modificadas

Folios 310 a 312 modificadas

Prioridad:

Folios: 1

01 de Mayo de 2003, US, 60/467,029

Respuesta del solicitante:

Folios 286 a 288, 305 a 309

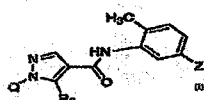
2. Análisis de la Prioridad

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 y/o para el uso en el tratamiento de trastornos o condiciones inflamatorias.

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 anillo piridilo opcionalmente sustituido*; encontrándose de forma general y amplia pues no define sus posibles sustituyentes.

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:

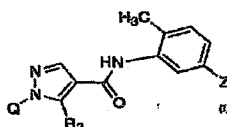
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	WO 00/07980	Amide derivatives which are useful as cytokine inhibitors	17/02/2000
D4	WO 01/46172	Pyrazole cyclic AMP-specific PDE inhibitors	28/06/2001

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

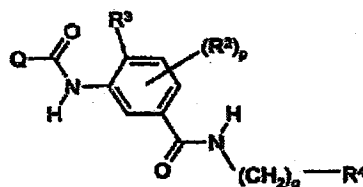
1) Respecto a la solicitud en estudio:

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



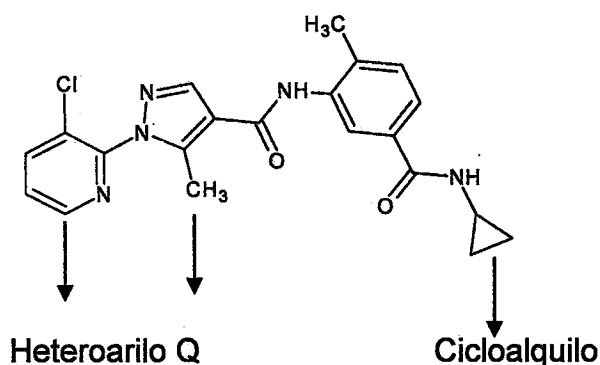
2) Respecto al estado de la Técnica:

D3 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). En la página 95, líneas 29-31 además divulga que cualquier arilo, heteroarilo o heterociclil en un sustituyente como Q; puede opcionalmente tener, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno y halógeno-(1-6C)alquilo (Ver página 96, línea 1). La reivindicación 2 de **D3** sugiere para Q, como el sustituyente pirazinil. (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:



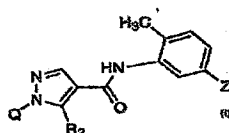
Al comparar elemento por elemento previamente divulgado por **D3**; se concluye que los compuestos anteriormente se encuentran descritos de forma implícita y que el experto en la materia puede realizar las sustituciones planteadas en dicho documento y obtener los compuestos de la solicitud presentada, por lo tanto no se consideran nuevos.

La solicitud presentada carece de novedad parcialmente en sus reivindicaciones 1 a 7 y el compuesto 8 se deriva de forma implícita de **D3** al realizar los reemplazos careciendo por lo tanto de novedad.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

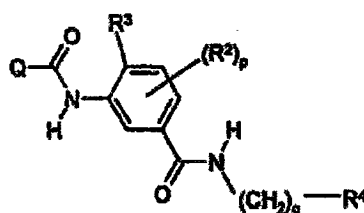
1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula (I):

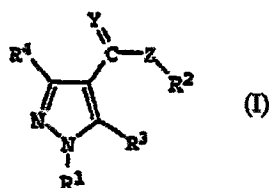


2) Respecto al estado de la Técnica:

D3 enseña previamente compuestos derivados de amida los cuales son útiles como inhibidores de citoquina con fórmula I (Ver resumen):



D4 enseña compuestos de pirazol útiles como inhibidores PDE AMP específicos y los cuales se usan en tratamientos inflamatorios y en enfermedades de niveles altos de citoquinas, de fórmula (I) (Ver resumen)



Donde Z puede ser NH y Y puede ser oxígeno, R⁴ es hidrógeno, R³ es metilo, R¹ puede ser heteroarilo donde puede ser piridilo (Ver reivindicaciones 1 y 4)

3) Estado de la Técnica más cercano: **D3**

La diferencia de la solicitud presentada con **D3**, son las sustituciones de R² en el anillo de pirazol.

En **D3**, por lo tanto ya se encontraba sugerida la estructura química del grupo farmacofórico de compuestos pirazol amida aril sustituidos como inhibidores de citoquinas y que poseen actividad inhibitoria sobre quinasa p38. (Ver página 50, líneas 22-25)

El efecto técnico logrado es la obtención de compuestos para tratar enfermedades relacionadas con la quinasa p38 y/o enfermedades inflamatorias, derivados de pirazol.

El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es "es obtener compuestos útiles como inhibidores de la cinasa p38 y/o para el uso en el tratamiento de trastornos o condiciones inflamatorias", sería fácilmente resuelto por el experto en la materia con las anterioridades encontradas, pues es evidente que con el documento **D3** y **D4** se obtendrían los compuestos de la solicitud presentada como compuestos alternos frente a los ya conocidos, realizando las modificaciones al grupo farmacofórico ya conocido con otro tipo de sustituciones, careciendo de nivel inventivo.

El documento **D3** por ejemplo enseña en la página 47 que el compuesto 1 del ejemplo 3 tiene un IC₅₀ de aproximadamente 0.3μM contra p38α y un IC₅₀ de aproximadamente 6μM en el ensayo de PBMC, entre otros (Ver página 47, líneas 13-20)

El documento **D4** enseña por ejemplo valores de EC₅₀ en el ensayo de PBL/TNFα de 0.52μM por ejemplo para el compuesto 19 y presentan una actividad inhibitoria PBL/TNFα EC₅₀ de cerca de 50nM o menos. (Ver página 93, líneas 11, 30-33)

No se evidencia el efecto superior e inesperado de los compuestos, de la solicitud

presentada en las sustituciones diferentes en el anillo de piridazol; frente a los previamente divulgados en D3 o D4.

De manera tal que los compuestos de la solicitud presentada y sus medicamentos carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	WO 00/07980	1-8	Novedad (Parcialmente) Nivel Inventivo
D4	WO 01/46172	1-8	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El documento WO 00/07980 afecta la novedad parcialmente de los compuestos, ya que se encuentran de forma implícita en dicho documento los reemplazos de los compuestos de la solicitud presentada (D3), siendo de forma obvia para el experto en la materia realizarlos y así lograr las estructuras de la solicitud presentada, de acuerdo a los expresado por el solicitante en los Folios 307 a 308.

Entre el documento D3 y D4, y los compuestos de la solicitud presentada, se presentan diferencias estructurales sin embargo no se evidencia su efecto técnico superior frente a los previamente divulgados.

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
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 NOV. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 03450	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	05-111218	Fecha de presentación	01/11/2005
Nº Solicitud Internacional	PCT/US2004/099156	Fecha Solicitud Internacional	03/05/2004
Nº Prioridad	US 60/467,029	Fecha de Prioridad	01/05/2003
Documento Original	WO 2004/099156	Fecha de Publicación	18/11/2004

Palabras clave	KINASE, p38, INHIBITORS, PYRAZOLE, DERIVATIVES
----------------	--

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K31/415; A61K31/4155; A61K31/535; C07D231/04; C07D231/14; C07D231/18; C07D401/04; C07D401/12; C07D403/04; C07D405/12; C07D413/12; C07D413/14

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES
AU 2004236240
CN 200480018845.8
EP 2004751133
GE 9086
IL 171672
JP 2006514216
KR 1020057020642
NZ 543375
RU 2005135162
ZA 200508830

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	WIPO
	GOOGLE/PATENTS
USPTO	PUBMED
	SCIENCEDIRECT

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Relv. afectadas
INTERNACIONAL (Opinión escrita)	15/10/2004	1-2,4-13

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Relv. afectadas
WO 00/75131 (US 6,667,325) WO 99/58523	Nivel Inventivo	1-8 12-13

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Relv. afectadas

Observaciones	
Fecha del examen	30/09/08