

As. 98.819

ESTADO DE PATENTES DE INVENCIONES Y COMERCIO


No. 05-101146-00003-0000

ESTADO DE PATENTES DE INVENCIONES Y COMERCIO
ESTADO DE PATENTES DE INVENCIONES Y COMERCIO
ESTADO DE PATENTES DE INVENCIONES Y COMERCIO

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 05 - 101 146 - Solicitud de patente de
invención a favor de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 10937 de 29 de agosto de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado 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. 2394 notificado por fijación en lista de fecha 29 de agosto de 2008.

En primer lugar, estamos presentando un nuevo capítulo reivindicatorio con 1-12 reivindicaciones, en el cual se ha restringido importantemente el alcance de la reclamación y se han definido los diferentes radicales en concordancia con los ejemplos presentados en la descripción y las observaciones realizadas por el Señor Examinador.

A su vez, las nuevas reivindicaciones no contienen referencia alguna a métodos de tratamiento y usos, no amplían la materia inicialmente divulgada y encuentran entero sustento en la descripción.

Igualmente, las nuevas reivindicaciones, en nuestra opinión, se constituyen como una generalización razonable de la información relacionada en la descripción. Concretamente las definiciones de todos los sustituyentes se

2

han restringido importantemente, con total sustento en la descripción y procediendo directamente de los ejemplos.

Por ejemplo, el radical R³ se ha limitado a un grupo fenilo opcionalmente sustituido con metilo o flúor, en coherencia con la indicación del Señor Examinador. Para los sustituyentes R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ y A las restricciones se realizaron en igual sentido.

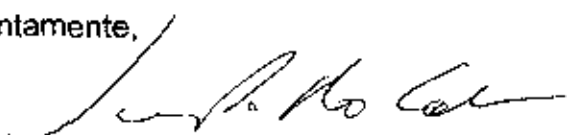
Adicionalmente, en la nueva reivindicación 1 se realiza la exclusión de varios compuestos que no se deben contemplar dentro del alcance de la presente invención y en la nueva reivindicación 10 se han eliminado dos de los compuestos anteriormente reclamados.

Por último, también estamos proponiendo un nuevo título para la solicitud como sigue: *"Compuestos de Isotiazolpirimidina e Isoxazolpirimidina que inhiben la actividad Eg5"*.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, ya que en nuestro criterio cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

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

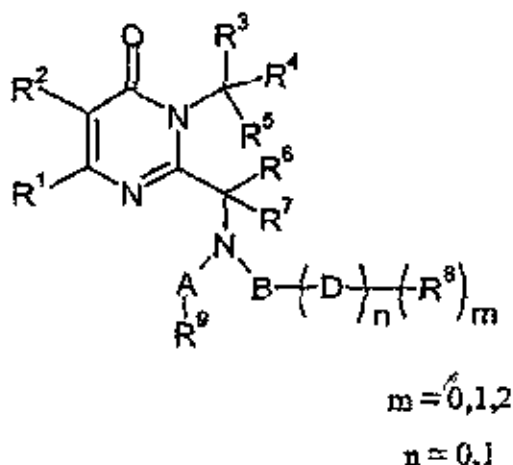
Bogotá, D.C., 24 de noviembre de 2008

MXBG

Anexos

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula estructural (I):



(I)

en donde,

A es C=O y CH₂;

B representa C₁-C₃ alquilo;

D es O ó N, donde O se sustituye con un R⁸, donde N se sustituye con dos R⁸, y cuando n es 0, R⁸ se une directamente a B;

R¹ y R² en combinación forman un isoxazol opcionalmente sustituido por un metilo;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más metilo o flúor independientemente seleccionados;

R⁴ y R⁵ son cada uno H;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H o C₂-C₃ alquilo;

R⁸, para cada caso, se selecciona independientemente de H, C₁-C₃ alquilo, ciclopropilo, o un heterociclo que se selecciona de piperidinilo, pirrolidinilo y azetidínilo;

R⁹ es fenilo, benzotiofenilo o naftilo, los cuáles pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos metilo, flúor, cloro, bromo o -OC₁-C₆ alquilo independientemente seleccionados;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, excluyendo los compuestos:

1. (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;

2. Ester de ácido carbámico de ter-butilo (±)-{3-[[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-

- 4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(4-metil-benzoil)-amino]-propilo};
- 2) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida;
- 3) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-butil-4-metil-benzamida;
- 4) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-metoxi-propil)-4-metil-benzamida;
- 5) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-N-fenetil-benzamida;
- 6) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-carbamoil-etil)-4-metil-benzamida;
- 7) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-4-metil-benzamida;
- 8) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-carbamoil-etil)-benzamida;
- 9) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-carbamoil-etil)-3-flúor-benzamida;
- 10) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-carbamoil-etil)-3,4-dicloro-benzamida;
- 11) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-carbamoil-etil)-4-metoxi-benzamida;
- 12) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-carbamoil-etil)-2-metil-benzamida;
- 13) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-carbamoil-etil)-3-metil-benzamida;
- 14) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-carbamoil-etil)-4-flúor-benzamida;
- 15) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-carbamoil-etil)-4-cloro-benzamida;
- 16) (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-ter-butil-N-(2-carbamoil-etil)-benzamida;
- 17) (±)-N-(3-amino-3-oxopropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-4-butilpiridina-3-carboxamida;
- 18) (±)-3-[[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-amino]-propionamida;
- 19) (±)-3-[[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-

- il)propil]-(tolueno-3-sulfonil)-amino]-propionamida;
- 21 (±)-3-[[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-amino]-propionamida;
- 22 (±)-N-(3-amino-3-oxopropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
- 23 (±)-N-(3-amino-3-oxopropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-2,2-dimetilhexanamida;
- 24 (±)-N-(3-amino-3-oxopropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-2-(1-metiletil)hexanamida;
- 25 (±)-3-{Acetil-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amino}-propionamida;
- 26 (±)-3-[[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(2-metoxi-acetil)-amino]-propionamida;
- 27 (±)-3-[[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(2,2,2-trifluor-etanesulfonil)-amino]-propionamida;
- 28 (±)-N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-bromo-N-(2-carbamoil-etil)-benzamida;
- 29 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2-metoxi-benzamida;
- 30 *ter-butil* (±)-(3-[[1-(5-bencilo-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-ilo)propil]](2-metoxifenil)carbonil]amino}propil)carbamato;
- 31 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-benzamida;
- 32 *ter-butil* (±)-(3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]](fenilcarbonil)amino}propil)carbamato;
- 33 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propilo]-3-fluor-benzamida;
- 34 *ter-butil* (±)-(3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]](3-fluorfenil)carbonil]amino}propil)carbamato;
- 35 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3,4-dicloro-benzamida;
- 36 *ter-butil* (±)-(3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]](3,4-diclorofenil)carbonil]amino}propil)carbamato;
- 37 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-propil-benzamida;
- 38 *ter-butil* (±)-(3-[[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]](3-propilofenil)carbonil]amino}propil)carbamato;

- 273 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2-metil-benzamida;
- 274 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(2-metilphenil)carbonil]amino}propil) carbamato;
- 275 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-metil-benzamida;
- 276 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(3-metilphenil)carbonil]amino}propil)carbamato;
- 277 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-cloro-benzamida;
- 278 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(4-clorofenil)carbonil]amino}propil) carbamato;
- 279 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-isonicotinamida;
- 280 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil](piridin-4-ilocarbonil)amino}propil) carbamato;
- 281 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-benzenesulfonamida;
- 282 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil](fenilsulfonil)amino}propil) carbamato;
- 283 (±)-Bifenil-4-ácido carboxílico-(3-amino-propilo)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;
- 284 *ter*-butil (±)-acetato-N-(3-aminopropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]bifenil-4-carboxamida;
- 285 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-etil-benzamida;
- 286 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(4-etilfenil)carbonil]amino}propil) carbamato;
- 287 (±)-6-(1-((3-Amino-propil)-[2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-amino)-propil)-5-bencil-3-metil-5H-isoxazol[5,4-d]pirimidin-4-ona;
- 288 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propilo][2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amino}propil) carbamato;
- 289 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-cloro-bencenesulfonamida;
- 290 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(4-clorofenil)sulfonil]amino}propil) carbamato;
- 291 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-

- isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-ter-butil-benzenesulfonamida;
- 80 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(4-ter-butilfenil)sulfonil]amino)propil) carbamato;
- 81 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-metil-benzenesulfonamida;
- 82 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(3-metilfenil)sulfonil]amino)propil) carbamato;
- 83 (±)-Quinolina-2- ácid carboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;
- 84 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(quinolin-2-ilocarbonil)amino)propil) carbamato;
- 85 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzenesulfonamida;
- 86 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(4-metilfenil)sulfonil]amino)propil) carbamato;
- 87 (±)-5-metil-isoxazol-3- ácid carboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;
- 88 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]amino)propil) carbamato;
- 89 (±)-Ácido ciclobutanocarboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;
- 90 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(ciclobutilcarbonil)amino)propil) carbamato;
- 91 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-isobutiramida;
- 92 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(2-metilpropanoil)amino)propil) carbamato;
- 93 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-metil-butiramida;
- 94 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(3-metilbutanoil)amino)propil) carbamato;
- 95 (±)-N-(3-aminopropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-4-clorobenzenesulfonamida;
- 96 *ter*-butil (±)-(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil][(4-clorofenil)sulfonil]amino)propil) carbamato;
- 97 (±)-N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-

- isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2-metoxi-acetamida;
- 32 ter-butil $(\pm)$ -(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil](metoxiacetil)amino)propil) carbamato;
- 33 $(\pm)$ -N-(3-aminopropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-4-propilbenzamida;
- 34 ter-butil $(\pm)$ -(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]((4-propilfenil)carbonil)amino)propil)carbamato;
- 35 $(\pm)$ -N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-bromo-benzamida;
- 36 ter-butil $(\pm)$ -(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]((4-bromofenil)carbonil)amino)propil) carbamato;
- 37 $(\pm)$ -N-(3-Aminopropil)-N-[1-(5-bencil-3-isopropilo-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metilbenzamida hidroclicrica;
- 38 $(\pm)$ -N-(3-Aminopropil)-N-[1-(5-bencil-3-isopropil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metilbenzamida;
- 39 ter-butil $(\pm)$ -(3-([1-[5-bencil-3-(1-metiletil)-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il]propilo]((4-metilfenil)carbonil)amino)propil) carbamato;
- 40 $(\pm)$ -N-(3-Aminopropil)-N-[1-[5-(4-clorobencil)-3-isopropil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il]-propil]-4-metilbenzamida hidroclicrica;
- 41 $(\pm)$ -N-(3-Aminopropil)-N-[1-[5-(4-clorobencil)-3-isopropil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il]-propil]-4-metilbenzamida;
- 42 ter-butil $(\pm)$ -(3-([1-[5-(4-clorobencil)-3-(1-metiletil)-4-oxo-4,5-dihidroisoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il]propil]((4-metilfenil)carbonil)amino)propil)-carbamato;
- 43 $(\pm)$ -N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-cloro-benzamida;
- 44 Ester de ácido carbámico de ter-butil $(\pm)$ -(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(4-cloro-benzoil)-amino)-propilo);
- 45 $(\pm)$ -N-(3-Amino-3-metil-butil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-cloro-benzamida; o
- 46 Ester de ácido carbámico de ter-butil $(\pm)$ -(3-([1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-(4-cloro-benzoil)-amino)-1,1-dimetil-propilo).

2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde A es C=O.

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde $(D)_n-(R^8)_m$ se selecciona independientemente de $-NH_2$, $-OH$, $-NCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N$ -ciclopropano, $-N$ -ciclobutano, azetidina, pirrolidina, o piperidina.
4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde D es O sustituido con un R^8 .
5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde D es N sustituido con dos R^8 seleccionados independientemente.
6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde R^8 es un heterociclo seleccionado de piperidinilo, pirrolidinilo and azetidínilo.
7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde R^9 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, metoxi, F , Cl o Br .
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde R^9 es un grupo benzotiofenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, metoxi, F , Cl o Br .
9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en donde:
 - n es 1;
 - A es CO ó CH_2 ;
 - D es N u O ;
 - B es C_1-C_3 alquilo opcionalmente sustituido;
 - R^1 y R^2 en combinación forman un isotiazol o un isoxazol fusionado;
 - R^3 es fenilo opcionalmente sustituido.
 - R^4 y R^5 son H ;

R^6 y R^7 son o C_2 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido;

R^8 es H o C_1 - C_3 alquilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es fenilo opcionalmente sustituido por metilo, metoxi, F, Cl o Br.

10. Un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado de:

- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-(4-flúor-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-bromo-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-flúor-4-metil-benzamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida;
- Naftalen-2-ácido carboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;
- Benzo[b]tiofen-2-ácido carboxílico (3-amino-propil)-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-amida;
- N-Azetidin-3-ilometil-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;
- N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-piperidin-3-ilmetil-benzamida;
- N-(2-Amino-etil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;
- N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(2-dimetilamino-etil)-4-metil-benzamida;
- N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-dimetilamino-propil)-4-metil-benzamida;
- N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazolo[5,4-d]pirimidin-6-ilo)propilo]-N-[3-(isopropilamino)propil]-4-metilbenzamida;
- N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-N-[3-(ciclopropilamino)propil]-4-metilbenzamida;
- N-(3-azetidin-1-ilopropil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-ilo)propilo]-4-metilbenzamida;
- N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)propil]-4-metil-N-[3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)benzamida;
- N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-

- il)propil]-4-metil-N-[3-(metilamino)propil]benzamida;
 - 17 N-[1-(5-Bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-N-(3-hidroxi-propil)-4-metil-benzamida;
 - 18 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metil-benzamida;
 - 19 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
 - 20 N-(3-Amino-propil)-N-[1-[5-(4-flúor-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isotiazol[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
 - 21 5-Bencil-6-{1-[(3-hidroxi-propil)-(4-metil-bencil)-amino]-propil}-3-metil-5H-isotiazol[5,4-d]pirimidin-4-ona;
 - 22 N-(3-Amino-propil)-N-[1-[5-(4-flúor-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
 - 23 N-(3-Amino-propilo)-3-flúor-N-[1-[5-(4-flúor-bencil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il]-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
 - 24 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-3-flúor-4-metil-benzamida;
 - 25 N-(3-Amino-propilo)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamida;
 - 26 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-flúor-benzamida;
 - 27 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-2,3-dicloro-benzamida;
 - 28 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-3-flúor-4-metil-benzamida;
 - 29 N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-propil]-4-metoxi-benzamida.
11. N-(3-Amino-propil)-N-[1-(5-bencil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-isoxazol[5,4-d]pirimidin-6-il)-2-propil]-4-metoxi-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, junto con por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado

✓ **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

ASUNTO	Radicación	05-101146
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	1121
	Folios	004

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/SE2004/000304

Fecha de Presentación Interna.

04-03-2004

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 52-146 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones:

Folios 147-157 como se radicó inicialmente

Folios 214-222 como se radicó el 24-11-2008

Prioridad:

Folio 1 SE 0300627-7 07-03-2003

SE 0301138-4 15-04-2003

SE 0301697-9 10-06-2003

SE 0302826-3 24-10-2003

Respuesta del solicitante:

Folios 212-213 como se radicó el 24-11-2008

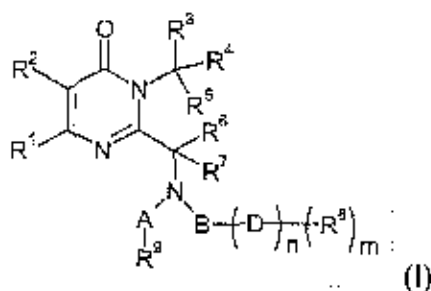
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Compuestos de isotiazolopirimidina e isoxazolopirimidina que inhiben la actividad Eg5 (folio 213, pág. 2 de respuesta del solicitante).

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos heterociclos fusionados como inhibidores de Eg5, cuya actividad antiproliferativa celular sea útil en el tratamiento de cáncer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicaciones 1-11: un compuesto con fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable.



Reivindicación 12: una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de las reivindicaciones 1-11, con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se cataloga en A61K31/519, A61P35/00, C07D513/040, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

De la revisión de la descripción, esta Oficina se permite señalar las siguientes observaciones:

Existe falta de claridad por falta del compuesto A2-6 en la tabla de ejemplos A2 (folio 129, pág. 73).

En la descripción (folios 145-146) se menciona que mediante el análisis con verde de malaquita se determinó la actividad inhibitoria (IC_{50}) de Eg5 de los compuestos de la invención. No obstante, no se presentan datos de los resultados obtenidos con tales compuestos que permitan reconocer y sustentar la actividad mencionada para la materia reivindicada.

De acuerdo con las anteriores observaciones y con los requisitos del artículo 28 Decisión 486, se concluye que existe falta de claridad y sustento en la solicitud.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

De la revisión del capítulo reivindicatorio se tienen las siguientes observaciones:

- Bajo las reivindicaciones 1-27, la materia objeto de protección esta definida mediante un compuesto de fórmula (I) con sustituyentes R^1 - R^9 y variables A, B, D, n y m. Sin embargo, se encuentra que existe falta de claridad y sustento en la materia solicitada al examinar los sustituyentes, los compuestos ejemplificados y la falta de datos de resultados de su actividad biológica, puesto que:
 - En la reivindicación 1, m puede ser 0, 1 ó 2 en $-B-(D)_n-(R^8)_m$; pero m no puede ser 0 teniendo en cuenta cuando D es O, ésta se une a un R^8 ; que cuando D es N, ésta se une a dos R^8 y que cuando n es 0, R^8 se une directamente a B, es decir que m puede ser solo 1 ó 2.

- En la reivindicación 9 dependiente de la 1, se solicita un compuesto de formula (I) cuando R^1 y R^2 forman un anillo de isotiazol o un isoxazol. Sin embargo, en la reivindicación 1 se definió que R^1 y R^2 forman sólo un anillo de isoxazol, por lo que los compuestos donde R^1 y R^2 forman un anillo de isotiazol no estarían dentro de la materia ya delimitada en la reivindicación 1.
- En la reivindicación 3 dependiente de la 1, se solicita un compuesto de formula (I) donde $-(D)_n(R^8)_m$ puede ser N-ciclobutano, es decir R^8 es ciclobutano; pero en la reivindicación 1 se definió que R^8 era ciclopropilo (como único cicloalquilo), por lo que N-ciclobutano está fuera del alcance delimitado en la reivindicación 1.
- En la reivindicación 9 dependiente de la 1, se solicita un compuesto de formula (I) donde:
 B es un "alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido" y donde
 R^1 y R^2 en combinación forman un isotiazol o un isoxazol
 R^3 es fenilo opcionalmente sustituido (sin definir por cuál sustituyente)
 R^6 y R^7 son un alquilo C_{2-3} opcionalmente sustituido
 R^8 es H o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido

No obstante, en la reivindicación 1 se definió que:

B es un alquilo C_{1-3} simplemente, sin que esté sustituido
 R^1 y R^2 en combinación forman sólo un isoxazol
 R^3 es fenilo sustituido por F o metilo
 R^6 y R^7 pueden ser alquilo C_{2-3} simplemente, sin que esté sustituido
 R^8 es H o alquilo C_{1-3} sencillamente, sin que esté sustituido

Reclamando así, en la reivindicación 9 materia que está por fuera de la delimitada en la reivindicación 1.

- En la reivindicación 10 dependiente de la 1, se solicitan 29 compuestos específicos; pero muchos de éstos no se encuentran dentro del alcance definido en la reivindicación 1, por lo que es necesario una revisión cuidadosamente del solicitante en tal reivindicación.
- Falta de claridad por términos como "-N-ciclopropano" (reivindicación 3), donde le falta un sustituyente al N; "and azetidino" (reivindicación 6) por falta de traducción.

En consecuencia, es necesario que el solicitante tenga en cuenta en las reivindicaciones dependientes la delimitación realizada en la reivindicación 1 para la materia solicitada bajo un compuesto de formula (I); adicionalmente, es necesario que se sustente mediante datos de resultados que los compuestos reclamados bajo la formula (I) poseen actividad como inhibidores de Eg5; lo anterior con el fin de que la materia objeto de protección sea clara y esté sustentada por los resultados de actividad biológica.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 12 reivindicaciones (folios 214-222), en donde se ha delimitado la materia limitando algunos sustituyentes y realizando una exclusión de 91 compuestos. Capítulo que es aceptado por esta Oficina.

Por otra parte, persiste la falta de sustento mediante datos de resultados de la actividad como inhibidores de Eg5 para los compuestos reclamados bajo la formula (I), puesto que en la descripción (folios 145-146) simplemente se menciona que mediante el análisis con verde de malaquita se determinó la actividad inhibitoria (IC₅₀) de Eg5 de los compuestos de la invención, pero no se presentan datos de los resultados obtenidos con tales compuestos que permitan reconocer y sustentar tal actividad para la materia reivindicada.

5. Conclusión

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 sesenta 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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ 24 Feb 2009

CONCEPTO TECNICO No. 3751	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--