

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001348- -00008-0000

Fecha: 2014-08-06 16:25:12

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 18

Trámite : 411
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **13.001.348**
Asunto : Solicitud de patente: "**DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS**"
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 04 de Enero del 2013

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **5428** notificado por fijación en lista el 13 de Mayo del 2014.

2. Mediante oficio No. **5428** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del título, a la claridad del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 14 en vista del documento **D1**: WO2006097625.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Con el fin de atender a la objeción hecha por el señor examinador, se solicita el cambio de título de la presente solicitud de patente a: **“DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS”**.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se eliminaron las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 y 13. Lo anterior no puede ser considerado como un desistimiento de la materia allí revelada y mi representada se reserva el derecho de volver sobre la misma durante el trámite de la presente solicitud de patente.
- La nueva reivindicación 2 hace referencia a los compuestos reclamados en la reivindicación original 7.
- Se modificó el pliego reivindicatorio de tal manera que se restringieron las alternativas a un número razonable de compuestos que estuviera soportado en la descripción. Para ello se limitaron las definiciones de los sustituyentes de la formula (I) para los compuestos que fueron probados y se incluyó el número de átomos de carbono en las cadenas y los anillos, así como la definición de heteroaril y grupos cicloalquil.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se deben dar por superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

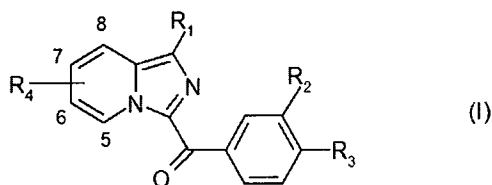
***“Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

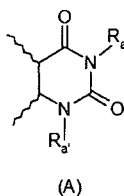
Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Es importante tener en cuenta que la fórmula del derivado de imidazopiridina es:

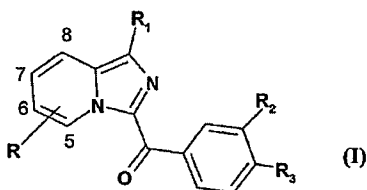


en la que R2 y R3 forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo de fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a la fórmula (A):



en el que las líneas onduladas representan el núcleo fenilo al que R2 y R3 están unidos, y los compuestos particulares de la reivindicación 2.

En el caso del documento citado por el Señor Examinador, WO 2006/097625 (D1), el compuesto presenta la fórmula:



En este caso R2 y R3 pueden formar, junto con los átomos de carbono del núcleo del fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo, tal como un átomo de oxígeno.

CAVELIER

A B O G A D O S

Sin embargo, R2 y R3 de fórmula (I) no pueden formar juntos un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a la fórmula (A) de la presente invención. Además, los compuestos específicos, de acuerdo con la reivindicación 2, no se sugieren en el documento D1.

También se debe tener en cuenta que las estructuras específicas de los compuestos de acuerdo con la presente invención permiten la obtención de compuestos que presentan una actividad mejorada como inhibidores de FGF tal como se evidencia en los ejemplos 18 y 21 de la presente solicitud. Teniendo en cuenta esto, ninguna información revelada en el documento D1 alentaría a una persona versada en la materia a preparar compuestos en los que R2 y R3, formaran juntos un anillo de quinolina o de quinazolina para obtener compuestos inhibidores de FGF, tal como los obtenidos por la presente invención y sus efectos.

Además, aunque D1 menciona que R2 y R3 pueden formar juntos un ciclo carbonado de 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo, esta posibilidad ni si quiera es contemplada en el documento. De hecho, en este documento, no hay ningún ejemplo de compuestos específicos en los R2 y R3 formen un heterociclo de 6 miembros, y específicamente un anillo de quinazolina o quinolina.

Por lo tanto, D1 no sugiere la estructura de los compuestos que han sido considerados en la materia reivindicada y su aplicación como inhibidores de FGF. Así que una persona versada en la materia no tendría motivación para modificar la enseñanza revelada en este documento para llegar a los derivados de imidazopiridina que se presentan en la solicitud y predecir con absoluta certeza y sin experimentación alguna que dichos compuestos presentarían actividad inhibidora de FGF, tal como lo demuestra la presente invención. De esta manera, la presente solicitud si tendría nivel inventivo.

Por consiguiente, teniendo en cuenta que los compuestos acá reivindicados solucionan el problema técnico planteado en la presente solicitud relacionado con

la necesidad de proporcionar compuestos alternativos como inhibidores de FGF y el documento D1 no enseña ni sugiere la estructura de los compuesto acá reivindicados y/o la actividad inhibitoria FGF de los mismos con el fin de solucionar dicho problema técnico, es claro que la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se le conceda el privilegio solicitado.

4.1 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de los Estados Unidos de América.

4.2 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1 no resulta anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser

negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 5428, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ

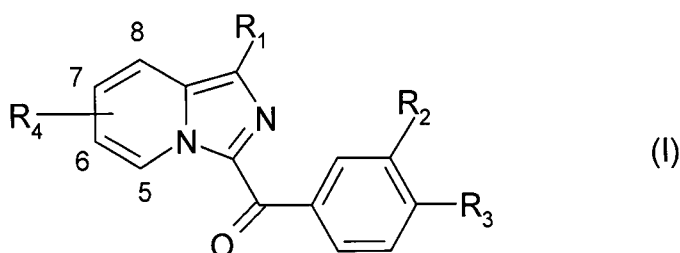
C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

Mem.
COLO-00751-0841-065-4
COLO-00751-0264-022-3
CPT\CPT\ID-269803\WPCL0751
No. M-2014-269803\CPT

REIVINDICACIONES

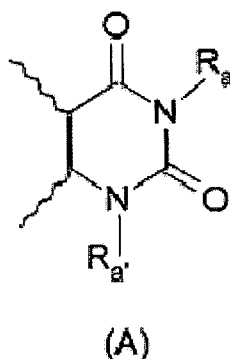
1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- R_1 representa un grupo C_5 - C_{10} -arilo, en particular fenilo, dicho grupo C_5 - C_{10} -arilo siendo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de: $-COOR_5$ y $-CONR_5R_6$.

- R_2 y R_3 juntos forman, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que corresponde a uno de la fórmula (A) a continuación:



en el que las líneas onduladas representan el núcleo fenilo al cual se unen R_2 y R_3 y:

- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un C_1 - C_6 -alquilo, $-Alk-C_5-C_{10}$ -arilo, $-Alk-O-C_5-C_{10}$ -arilo o $-Alk$ -heteroarilo, donde el C_5 - C_{10} -arilo o grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de alógeno. R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_6 -alquilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo $-Alk-OR_5R_4$, ubicado en posición 6, 7 u 8 del núcleo imidazopiridina, representa:

- un átomo de hidrógeno,
- R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes,

representan átomos de hidrógeno o grupos C₁-C₆-alquilo

- Alk representa una cadena C₁-C₆-alquileo lineal, ramificada, cíclica o parcialmente cíclica,

- un grupo heteroarilo contiene entre 3 y 10 átomos, incluyendo 1 a 4 heteroátomos, opcionalmente en la forma de una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

2. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, elegido entre los compuestos siguientes:

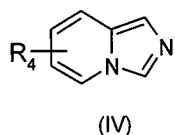
6-(imidazo[1,5-a]piridina-3-ilcarbonil)-3-propilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona, ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico, ácido 3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxílico, ácido 3-{3-[(3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico, 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida, 6-({1-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil-3-propilquinazolina-2,4(1H, 3H)-diona, 6-({1-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-3-il}carbonil)-3-propilquinazolina-2,4(1H, 3H)-diona, N-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}metanosulfonamida, 2-morfolin-4-il-etil 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoato, N-[2-(dimetilamino)etil]-3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida, ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico, 3-(4-fluorobencil)-1-metil-6-[(1-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-3-il)carbonil]quinazolina-2,4(1H, 3H)-diona, ácido 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico, 3-{3-[(2-metil-4-oxo-3-propil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida, 6-(imidazo[1,5-a]piridin-3-ilcarbonil)quinazolin-4(3H)-ona, N,N,1,2-tetrametil-4-oxo-6-

10

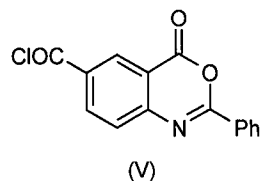
{[1-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]carbonil}-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida, ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il]carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico, opcionalmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Procedimiento de preparación de un derivado de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 o 2 en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido en la reivindicación 1, R_1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

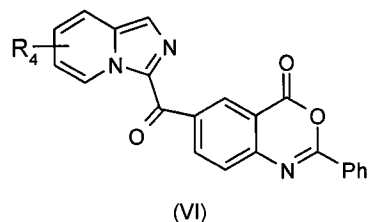
- se condensa el compuesto de fórmula (IV)



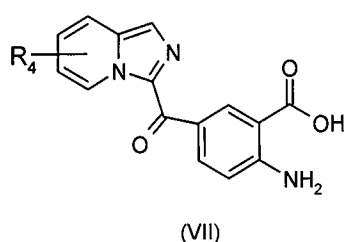
en el que R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el compuesto de fórmula (V)



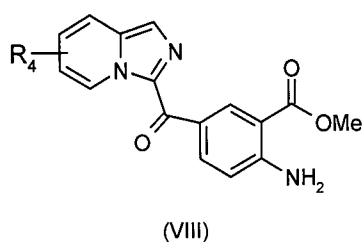
con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



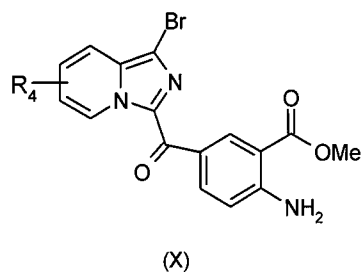
- se somete el compuesto de fórmula (VI) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



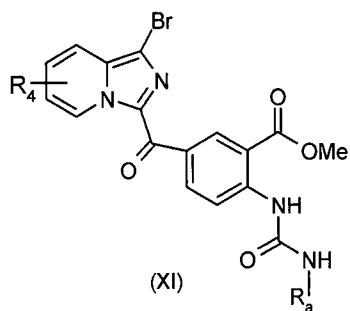
- se realiza una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



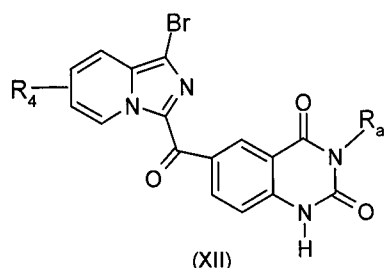
- se somete el compuesto de fórmula (VIII) a una reacción de bromación con el fin de obtener el compuesto de fórmula (X):



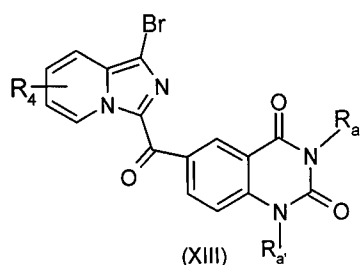
- se somete el derivado de fórmula (X) a la acción de trifosgeno y se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (X) que se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 , siendo R_a tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener la urea de fórmula (XI):



- se somete el compuesto de fórmula (XI) a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XII),



- se somete el compuesto de fórmula (XII) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_a'X$, siendo R_a' tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XIII):



- se somete el compuesto de fórmula (XIII), en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base:

. a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,

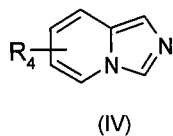
. o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,

. o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, estando R_5 y R_6 definidos en la reivindicación 1.

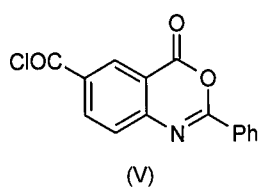
4. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) tal como se ha definido en la reivindicación 1, y en los que R_1 y R_4 representan grupos

tales como los que se han definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

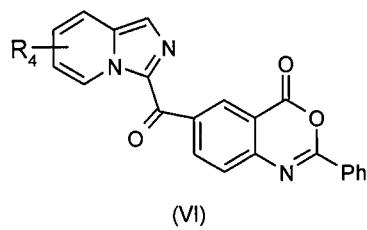
- se condensa el compuesto de fórmula (IV)



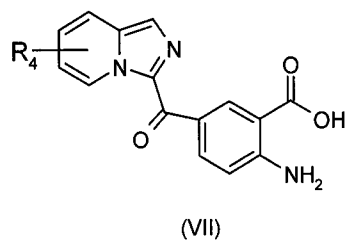
en el que R₄ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el compuesto de fórmula (V)



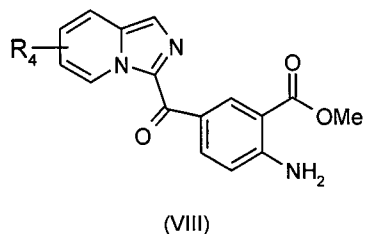
con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



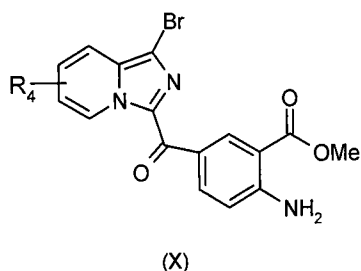
- se somete el compuesto de fórmula (VI) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



- se realiza una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII):

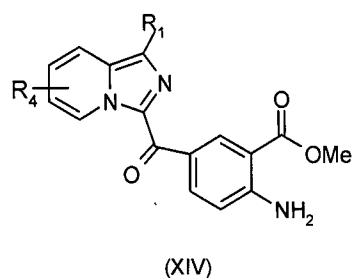


- se somete el compuesto de fórmula (VIII) a una reacción de bromación con el fin de obtener el compuesto de fórmula (X):

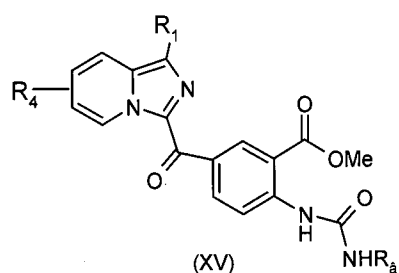


- se somete el compuesto de fórmula (X), en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base:

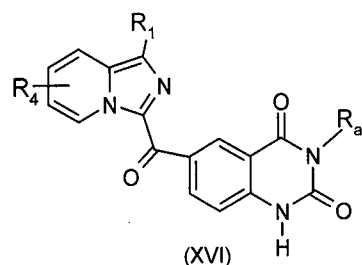
. a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,
 . o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de alquilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl ,
 . o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, estando R_5 y R_6 definidos en la reivindicación 1,
 con el fin de obtener el compuesto de fórmula XIV:



- se somete el derivado de fórmula (XIV) a la acción de trifosgeno para formar el isocianato correspondiente, se condensa el isocianato obtenido con una amina de fórmula R_aNH_2 , con el fin de obtener la urea de fórmula (XV), siendo R_a tal como se ha definido en la reivindicación 1:



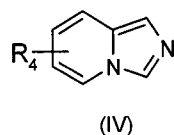
- se somete el derivado de fórmula (XV) a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI):



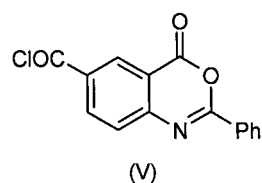
- se somete el compuesto de fórmula (XVI) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $Ra'X$, siendo Ra' tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno.

5. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, en los que R_2 y R_3 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) y en los que R_1 representa un grupo tal como se ha definido en la reivindicación 1, siendo R_4 tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

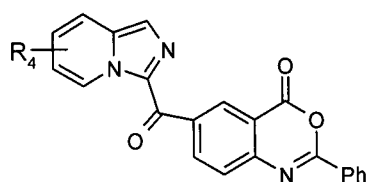
- se condensa el compuesto de fórmula (IV)



en el que R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el compuesto de fórmula (V)

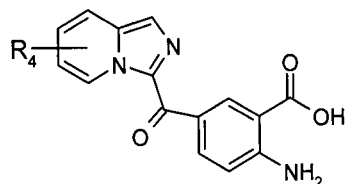


con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VI)



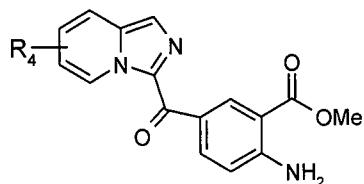
(VI)

- se somete el compuesto de fórmula (VI) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VII):



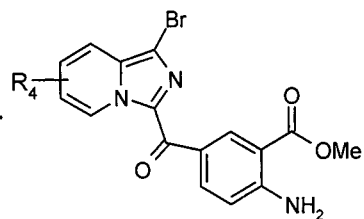
(VII)

- se realiza una reacción de esterificación del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



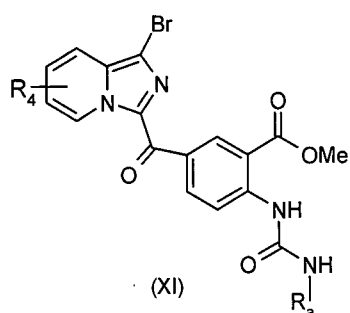
(VIII)

- se somete el compuesto de fórmula (VIII) a una reacción de bromación con el fin de obtener el compuesto de fórmula (X):

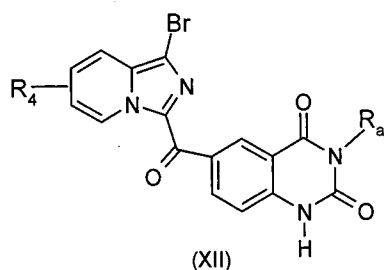


(X)

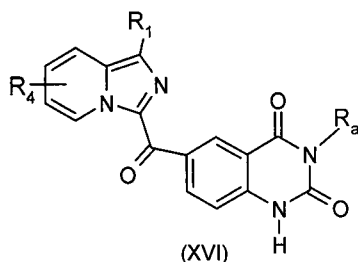
- se somete el derivado de fórmula (X) a la acción de trifosgeno y se forma el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (X) que se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 , siendo R_a tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener la urea de fórmula (XI):



- se somete el compuesto de fórmula (XI) a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XII),



- se somete el compuesto de fórmula (XII), en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base, a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki, -o bien a una reacción de iminación con la benzofenona imina seguido de una hidrólisis ácida y de una reacción de sulfonilación con un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl , -o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida y de una esterificación o de un acoplamiento peptídico con una amina $R_5R_6NH_2$, siendo R_5 y R_6 tales como se han definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI) en el que R_1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, bajo reserva de que R_1 no representa un átomo de hidrógeno,



- se somete el compuesto de fórmula (XVI) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un

derivado halogenado $Ra'X$, siendo Ra' tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno.

6. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un derivado de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

CPT\CPT\ID-269802\WPCL0751