

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128789- -00011-0000

Fecha: 2011-05-23 16:56:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 17

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPUESTOS DE AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS**".-Clase **A61K 31/495**.-Expediente número **06-128.789.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 14 de Enero de 2011, así como a mi solicitud de plazo del 30 de Marzo de 2011 para dar respuesta al auto antes mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **4239** en relación con las modificaciones realizadas al Capítulo Descriptivo, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y la Novedad de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACION DEL CAPÍTULO DESCRIPTIVO.**

En primera instancia, respecto a las modificaciones realizadas al texto de la descripción, presentadas en mi memorial del 9 de Agosto de 2010, el señor Examinador señala que *"las modificaciones presentadas por el solicitante son modificaciones de fondo de la descripción contenida en la solicitud inicial, ya que se modifican el esquema de reacción 5, se modifica el nombre del compuesto del ejemplo 29 y se eliminan los valores de LCMS de los ejemplos 93 y 105. Esta Superintendencia encuentra que las modificaciones presentadas por el solicitante contravienen lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 ya que estas modificaciones claramente son una modificación sustancial a la descripción contenida en la solicitud inicial"*.

Atendiendo a este señalamiento, me permito manifestar que es deseo del solicitante retirar las modificaciones realizadas al capítulo descriptivo en lo que respecta a la modificación de los esquemas de reacción 5 y 6 contenidos en las paginas 45 y 46 del capítulo descriptivo actualmente presentado, retirar la modificación realizada al nombre del compuesto del ejemplo 29 contenido en la

pagina 77 del capitulo descriptivo actualmente presentado y retirar las modificaciones realizadas en los ejemplos 93 y 105, contenidos de manera respectiva en las paginas 108 y 113 del capitulo descriptivo actualmente presentado, en lo que respecta a la eliminación de los valores de LCMS de los compuestos.

- En consecuencia, los esquemas de reacción 5 y 6 (de las paginas 45 y 46 del capitulo descriptivo actualmente presentado) ahora muestran el termino originalmente presentado "X = S, O".

- Adicionalmente, el nombre del compuesto del ejemplo 29 (contenido en la pagina 77 del capitulo descriptivo actualmente presentado) ha sido modificado de 1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona por el nombre originalmente presentado el cual es 1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona.

- Así mismo, en los ejemplos 93 y 105 (contenidos de manera respectiva en las paginas 108 y 113 del capitulo descriptivo actualmente presentado) se han introducido de nuevo los valores de LCMS originalmente presentados. Por lo tanto, en el ejemplo 93 se ha introducido la frase originalmente presentada "LCMS: (M+H)⁺ = 390.1". Y de manera similar, en el ejemplo 105 se ha introducido la frase originalmente presentada "LCMS: (M+H)⁺ = 402.2".

A la luz de las modificaciones anteriores, se superan por completo las objeciones que a este respecto fueron presentadas por el señor Examinador.

En vista de lo anterior, me permito manifestar que las modificaciones realizadas en el capitulo descriptivo de la solicitud de patente en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la invención presentada originalmente toda vez que se deshicieron los cambios anteriormente mencionados dejando así dichos apartes de la solicitud como se encontraban en la solicitud originalmente presentada, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el articulo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, en el mencionado Concepto Técnico No. **4239** el señor Examinador señala que la reivindicación 1 actualmente presentada carecería de concisión toda vez que en la formula Markush (I) de la reivindicación 1 existen un alto número de posibles sustituyentes los cuales generarían un gran número compuestos con una alta variabilidad estructural entre ellos.

Igualmente, el señor Examinador afirma que la descripción de la solicitud carece de información que permita determinar que todos los compuestos reclamados son una solución al problema técnico planteado y que siguen siendo activos a pesar de la elevada variabilidad estructural.

Tomando en consideración estas objeciones, es deseo del solicitante, modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio con el propósito de definir de manera más adecuada los compuestos objeto de la presente invención.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo de modo significativo el número de compuestos reclamados acorde con las realizaciones preferidas de la invención, como se discute a continuación:

Nueva reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada en la que se han realizado las siguientes modificaciones:

- La Formula Markush I ha sido restringida a la Formula V de la reivindicación 23 actualmente presentada, la cual a su vez ha sido restringida al eliminar los sustituyentes opcionales $(-W''-X''-Y''-Z'')_r$ y $(-W''-X''-Y''-Z'')_s$ fijando los valores de r y s como cero. En consecuencia, la formula presentada en la nueva reivindicación 1 es la formula V'.

Adicionalmente, las formulas IIIa y IIIb han sido eliminadas de la reivindicación 1;

- Cy ha sido restringido a fenilo opcionalmente sustituido de acuerdo con lo enunciado en la reivindicación 3 actualmente presentada;
- L ha sido restringido a "O, S, o está ausente" como se enuncia en las reivindicaciones 6, 8 y 9 actualmente presentadas;
- R^1 y R^2 han sido restringidos cada uno, independientemente, a alquilo C_{1-6} , es decir, R^1 y R^2 ya no están opcionalmente sustituidos;
- R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} han sido restringidos a H;
- Q^1 ha sido restringido a O;
- Q^2 ha sido restringido a CH_2 o CO;

- Para mantener la coherencia en la nueva reivindicación 1 se han introducido las definiciones de Q³ y Q⁴ como se enuncia en la reivindicación 23 actualmente presentada;
- Las definiciones de -W-X-Y-Z han sido restringidas a la mostrada en la reivindicación 12 actualmente presentada; y
- Las demás definiciones y condiciones que ahora no son necesarias también han sido eliminadas de la nueva reivindicación 1.

Reivindicación 2: Esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

Reivindicación 3: La materia contenida en esta reivindicación ha sido introducida en la nueva reivindicación 1, como se mencionó anteriormente.

Nuevas reivindicaciones 2 a 4: Corresponden a las reivindicaciones 4 a 6 actualmente presentadas.

Reivindicación 7: Esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

Nuevas reivindicaciones 5 a 7: Corresponden a las reivindicaciones 8 a 10 actualmente presentadas.

Reivindicación 11: Esta reivindicación han sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

Reivindicación 12: La materia contenida en esta reivindicación ha sido introducida en la nueva reivindicación 1, como se mencionó anteriormente.

Nueva reivindicación 8: Corresponde a la reivindicación 13 actualmente presentada.

Reivindicaciones 14 a 22: Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

Reivindicación 23: Parte de la materia contenida en esta reivindicación ha sido introducida en la nueva reivindicación 1, como se mencionó anteriormente.

Reivindicaciones 24 a 28: Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

Nueva reivindicación 9: Corresponde a la reivindicación 29 actualmente presentada, en donde se ha eliminado la opción que el CH esté opcionalmente sustituido por W''-X''-Y''-Z''.

Nueva reivindicación 10: Corresponde a la reivindicación 30 actualmente presentada; en donde se ha eliminado el compuesto 2-{2-[(2-clorobencil)tio]-2-metilpropanoil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol y su sal farmacéuticamente aceptable.

Nueva reivindicación 11: Corresponde a la reivindicación 31 actualmente presentada, en donde se han ajustado sus dependencias a las nuevas reivindicaciones 1 a 10.

Por último, en esta nueva reivindicación se ha adicionado la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" haciendo referencia a los compuestos de las reivindicaciones 1 a 10.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **11** reivindicaciones, que tienen como base las originalmente presentadas, en las cuales se ha restringido de manera significativa el número de compuestos reclamados en virtud de las modificaciones expuestas anteriormente.

En vista de las modificaciones ya mencionadas, es a todas luces evidente que los compuestos ahora reclamados son mucho más restringidos dado que ahora las porciones fijas de la Formula V' son mayores y las porciones variables han sido notoriamente limitadas.

En este sentido, **los compuestos ahora reivindicados son compuestos espirocíclicos de pirrolidina específicos de conformidad con la Formula V' de la nueva reivindicación 1**, en donde los significados de las variables Cy, L, R¹, R², Q¹, Q², Q³, Q⁴ y -W-X-Y-Z han sido limitados a aquellos que están claramente ilustrados en los ejemplos de trabajo de la descripción de la solicitud, los sustituyentes R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ han sido limitados a Hidrógeno, y los sustituyentes opcionales -W''-X''-Y''-Z'' han sido eliminados (es decir, se han limitado los significados de r y s a cero de acuerdo con las opciones de r y s mostradas en la reivindicación 23 actualmente presentada) de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención.

Adicionalmente, **las reivindicaciones tal como han sido modificadas presentan una generalización aun más razonable de los ejemplos dados en la descripción**, y en esta a su vez se encuentran plenamente sustentadas las características de los compuestos que ahora se reclaman.

Por lo tanto, **los compuestos ahora reclamados son a una clase específica de compuestos espirocíclicos de pirrolidina que conforman las realizaciones preferidas de la invención, los cuales tienen actividad biológica y solucionan el problema técnico planteado y cuyas características son bien ilustradas por los ejemplos de la descripción.**

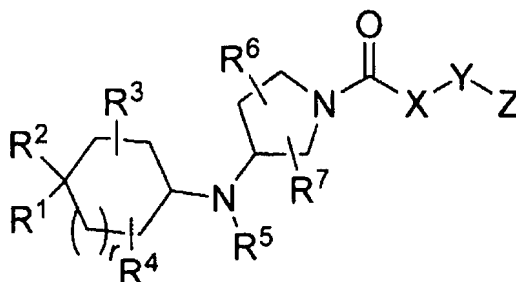
De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos preferidos de la presente invención y encuentra pleno sustento en la descripción ajustándose así totalmente a lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NOVEDAD.**

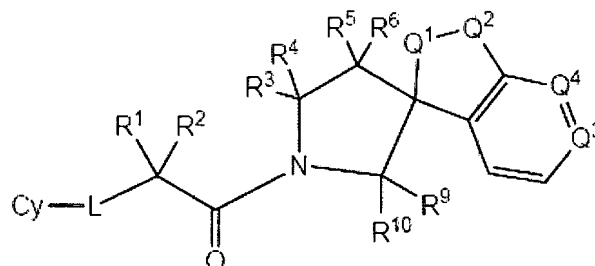
Por último, el señor Examinador señala que la invención carecería de novedad a la luz de las enseñanzas del documento **CO200659289 (D2)**, asegurando que los compuestos revelados en D2 anticiparían aquellos que son reclamados por la presente solicitud.

Sobre este particular, me permito manifestar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio (como se expusieron en el numeral 4 de este mismo memorial) existen diferencias significativas entre los compuestos revelados en D2 y los compuestos que ahora son objeto de la presente invención (como se reclaman en el ya mencionado capítulo reivindicatorio modificado) que hacen que dicho documento no anticipe la materia reclamada, tal como se discute a continuación.

Así, el documento D2 revela compuestos de la formula Markush I:

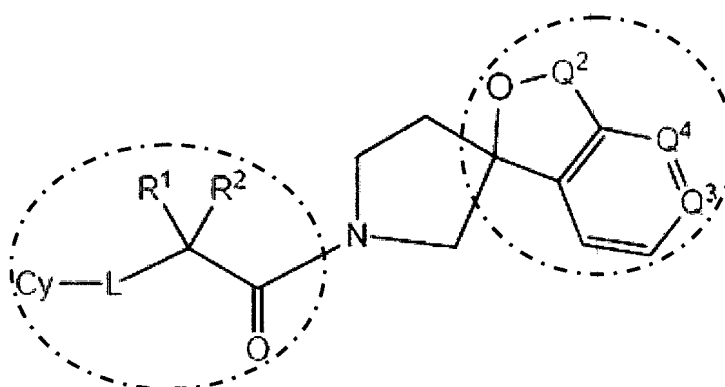


Y por su parte la presente invención revela compuestos de la formula Markush V':



De lo anterior, para la persona versada en la materia es evidente que todos los compuestos reclamados por la Formula Markush V' de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio ahora modificado son compuestos espirocíclicos de pirrolidina específicos y ningún compuesto de este tipo está contenido y mucho menos se solapa con los contenidos en la Formula Markush I del documento D2 toda vez que dicha Formula del documento D2 tendría una estructura diferente y un numero de sustituyentes sobre la porción de pirrolidina diferente en comparación con los compuestos de la Formula Markush V' de la presente invención, como se mostrará a continuación:

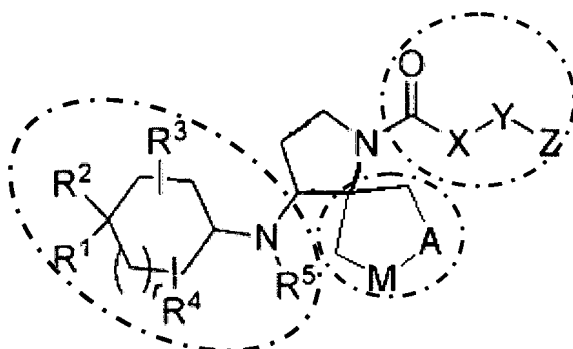
En primer lugar, de conformidad con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, como se explicaron anteriormente, ahora la formula Markush V' de la reivindicación 1 está enfocada a reclamar compuestos con la siguiente estructura:



En donde es evidente que **los compuestos ahora reclamados por la presente solicitud solo tienen dos sustituyentes sobre la porción de pirrolidina** (señalados en rojo y verde).

En contraste con lo anterior, los únicos compuestos de la Formula Markush I del documento D2 que pueden ser espirociclos de pirrolidina son aquellos en donde R⁶ y R⁷ se ciclan para formar un espirociclo (véanse las líneas 1 y 2 de la pagina 12 del texto de la descripción de D2). Vale la pena resaltar, que en ninguno de los 102 ejemplos revelados en D2 se muestra algún producto espirocíclicos y mucho menos

un espirociclo de pirrolidina. Aun así, en gracia de discusión, para ilustrar este tipo de compuestos (que no están contenidos en ninguno de los ejemplos específicos revelados en D2) se ha formado un espirociclo de pirrolidina en una posición cualquiera sobre el anillo de pirrolidina, con un heterociclo cualquiera, quedando esta Formula Markush I del documento D2 de la siguiente manera:



En consecuencia con lo anterior, es a todas luces evidente que **si el documento D2 revelara compuesto espirocíclicos de pirrolidina** (pero no lo hace como se observa en sus 102 ejemplos específicos) **estos tendrían tres sustituyentes sobre la porción de pirrolidina** (señaladas en violeta, verde y rojo en la figura anterior), **a diferencia de los compuestos espirocíclicos de pirrolidina de la Formula Markush V' de la nueva reivindicación 1 de la presente invención que solo tienen dos sustituyentes sobre la porción pirrolidina.**

En este mismo sentido, **la porción señalada en violeta en la anteriormente presentada Formula Markush I de D2 (la cual se une al anillo de pirrolidina por medio de un enlace N-C) no se encuentra presente en la Formula Markush V' mostrada en la nueva reivindicación 1 de la presente invención, por lo tanto ninguno de los compuestos contenidos en la Formula Markush V' del capítulo reivindicatorio ahora modificado está contenido en la Formula Markush I que se enseña en D2.**

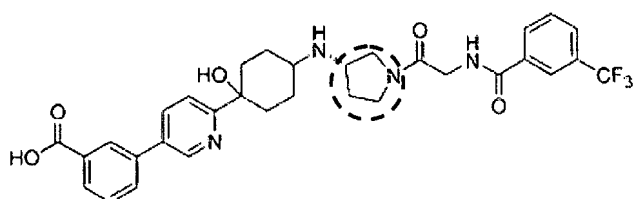
Consecuentemente, es un hecho reconocido que aún cuando existan elementos de la invención revelados en el arte previo no puede considerarse afectada la novedad de una solicitud a menos que dicho arte previo revele específicamente todas las características de la invención reunidas exactamente de la misma manera. En relación con este hecho me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a la novedad de una invención*:

* Tribunal De Justicia de la Comunidad Andina PROCESO 089-IP-2008

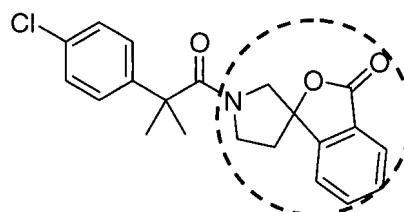
"Se aclara, que la novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman una invención, pudiendo incluso ser conocidos algunos o todos de tales componentes, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente ya que toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento."

En este sentido, **aún cuando la Formula Markush I de D2 podría revelar compuestos espirocíclicos de pirrolidina similares a aquellos que hacen parte de la Formula Markush V' de la presente solicitud, todos estos compuestos contenidos en la Formula Markush I de D2 tendrían tres sustituyentes sobre la porción de pirrolidina a diferencia de los dos sustituyentes de los compuestos de la Formula Markush V' de la nueva reivindicación 1 de la presente invención, por lo tanto, ninguna de las realizaciones de D2 podría contener todas y cada una de las características de los espirociclos de pirrolidina de la presente invención, toda vez que tales espirociclos de pirrolidina derivados de la Formula Markush I de D2 tendrían un sustituyentes mas (el señalado en violeta anteriormente) y por ende, la presente solicitud goza de novedad frente a las enseñanzas del documento D2.**

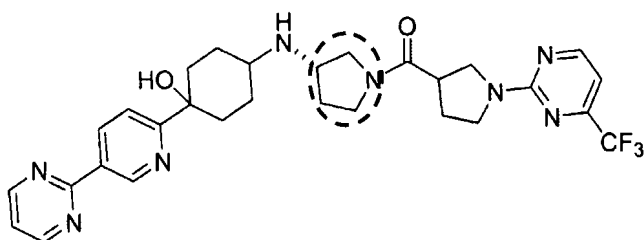
Adicionalmente, la novedad de la presente solicitud es aun más evidente si se observan los mencionados 102 ejemplos específicos de las páginas 41 a 117 de D2, los cuales no revelan ningún producto espirocíclicos y mucho menos un producto espirocíclicos de pirrolidina como los de la presente invención. Con el fin de ilustrar este hecho, me permito presentar algunos ejemplos específicos de D1 y algunos de los que ahora son reclamados por la Formula Markush V' de la presente invención:



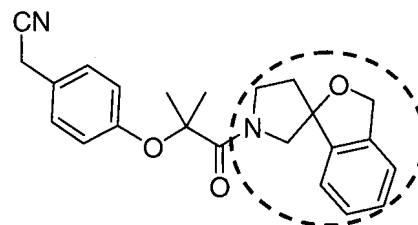
Ejemplo 42, D2.



Ejemplo 9, presente solicitud



Ejemplo 96, D2.



Ejemplo 94, presente solicitud

De la comparación de los ejemplos anteriores, es claro que los compuestos ahora reclamados en la presente invención son espirociclos de pirrolidina específicos, en cambio, ninguno de los compuestos revelados en los ejemplos del documento D2 presenta un espirociclo de pirrolidina. Esto constituye una diferencia significativa entre las enseñanzas de la presente solicitud y las enseñanzas del documento D2, la cual hace que los compuestos de la invención no sean anticipados por las enseñanzas de D1.

En vista de todo lo anterior, es claro que el documento D2 no presenta de manera general en su Formula Markush I, ni mucho menos de manera específica en sus 102 ejemplos, los compuestos espirocíclicos de pirrolidina de la presente invención con todos los elementos estructurales tal como se reclaman en la Formula Markush V' de la nueva reivindicación 1 y en el resto del capítulo reivindicatorio modificado, razón por la cual se puede afirmar que el objeto de la presente solicitud cumple efectivamente con las disposiciones del Artículo 16 de la Decisión Andina 486, es decir, la materia objeto de la invención como ha sido ahora reivindicada es novedosa frente a las enseñanzas del estado de la técnica citado por el señor Examinador.

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Copia de las nuevas paginas 45, 46, 77, 108 y 113 del capítulo descriptivo, que remplazan estas mismas paginas del capítulo descriptivo actualmente presentado, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (b) Copia de las nuevas páginas **118 a 123** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **11** reivindicaciones.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

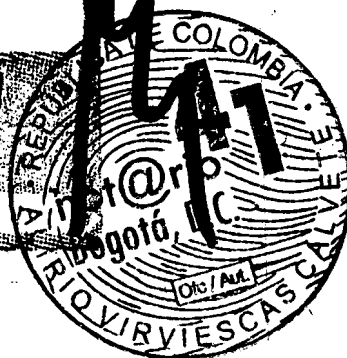
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

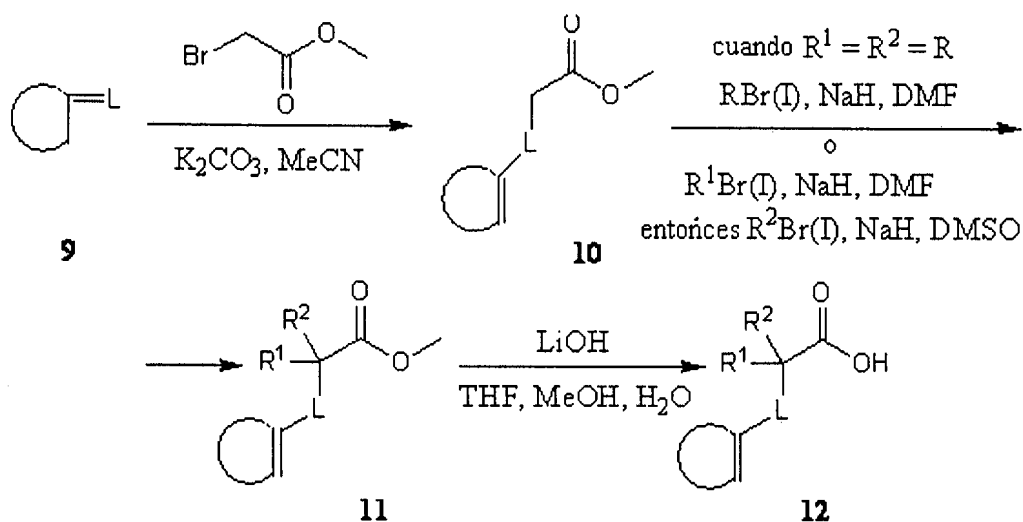
El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: C.C. 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53.215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

06 MAYO 2011
Bogotá D.C.
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DEL(A) COMPARECIENTE

Jenny Nelly
Morales Beltrán
C.C. 1.053.973.013
VoBo

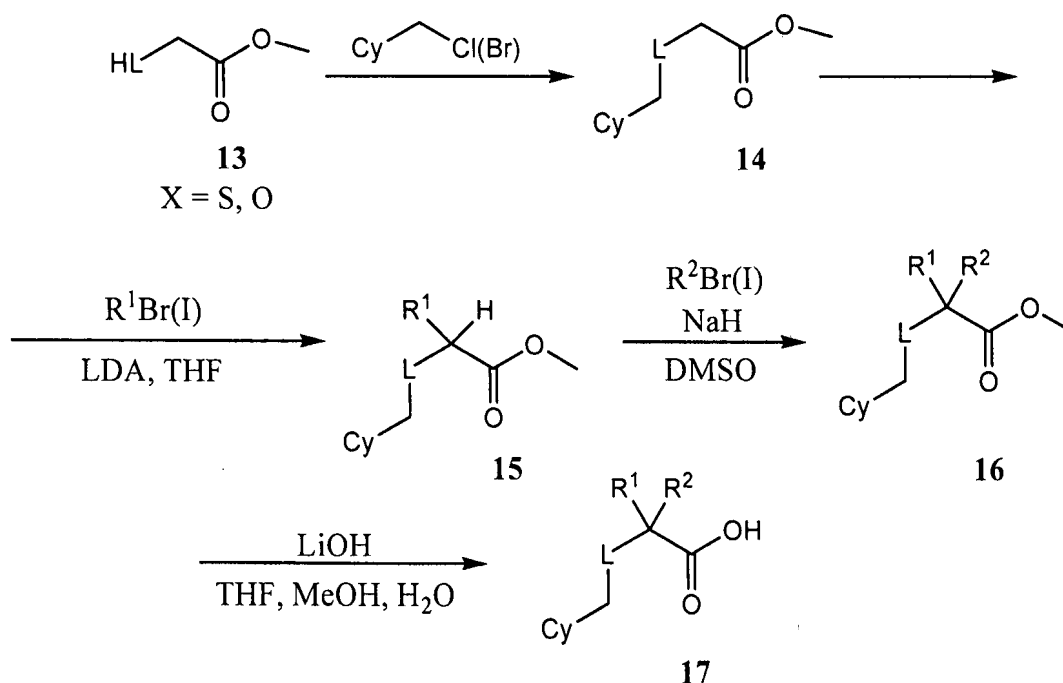


Esquema 4



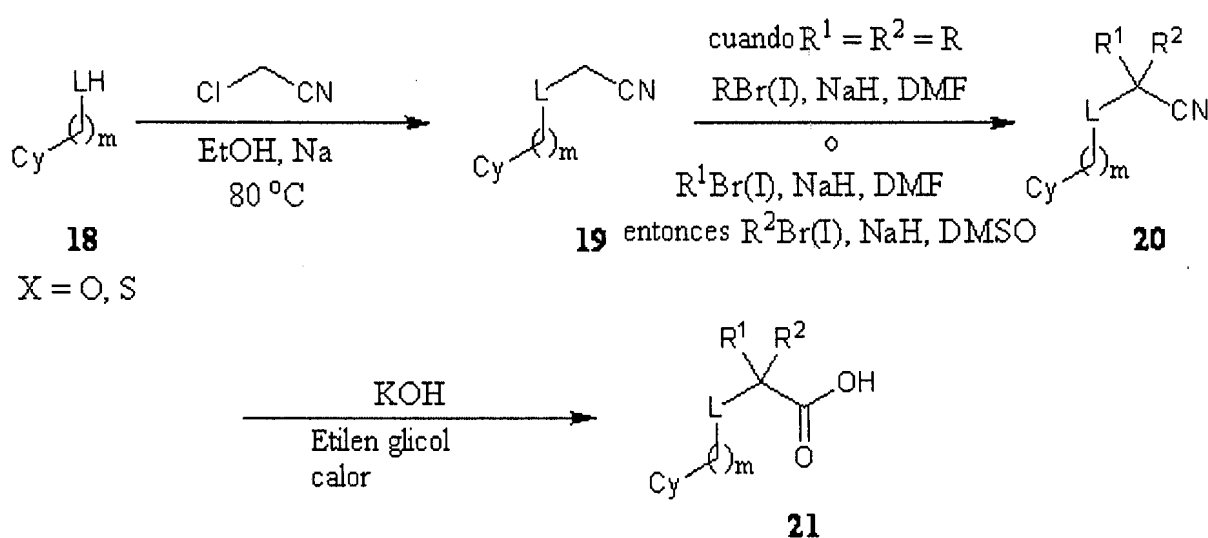
Una serie de ácidos carboxílicos de formula **17**, en donde L = O, S, etc., se puede preparar mediante el método indicado en el Esquema 5. La O- o S-alkilación de los compuestos **13** con un cloruro o bromuro adecuado provee metil ésteres **14**. La alquilación de **7** con el bromuro o yoduro de alquilo apropiado en la presencia de LDA produce metil ésteres **15**, que pueden someterse a una segunda alquilación con otro bromuro o yoduro de alquilo en la presencia de NaH en DMSO para dar los ésteres correspondientes **16**. Finalmente, la hidrólisis básica produce los ácidos carboxílicos deseados **17**.

Esquema 5



Alternativamente, una serie de ácidos carboxílicos de formula **21** (en donde L = O, S, etc., y m = 1 o 2), se puede preparar de acuerdo con el Esquema 6. La reacción del alcohol o tiol apropiado **18** con cloroacetonitrilo en la presencia de etóxido de sodio bajo condiciones de reflujo provee los nitrilos **19**. La(s) alquilación(es) de **19** en la forma estándar como se describe en el Esquema 6 provee los nitrilos **20**, que, a la hidrólisis básica, proveen los ácidos carboxílicos deseados **21**.

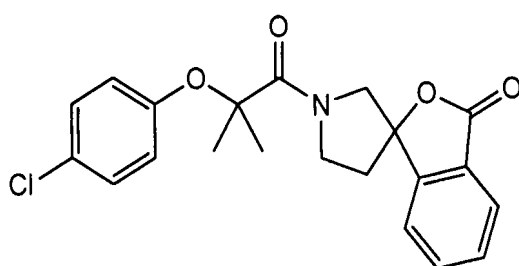
Esquema 6



Alternativamente, (tal como cuando Cy es heteroarilo) los ácidos carboxílicos **27** se pueden preparar mediante la reacción del alcohol apropiado con ácido tioglicólico **22** en la presencia de un ácido de Lewis tal como trifluorometanosulfonato de zinc, bajo condiciones de reflujo. Entonces **23** puede ser procesado a los ácidos carboxílicos deseados **27** en la manera estándar como se muestra en el Esquema 7.

Después de agitación por 10 minutos, se agregó clorhidrato de 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0.048 g, 0.214 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (0.102 mL, 0.585 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada sucesivamente con agua y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El residuo fue cromatografiado instantáneamente (sílice, hexanos:acetato de etilo, 1:1 a 1:2 a 1:3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (0.068 g, 93% rendimiento). LCMS: m/z 377.1 (M+H)⁺.

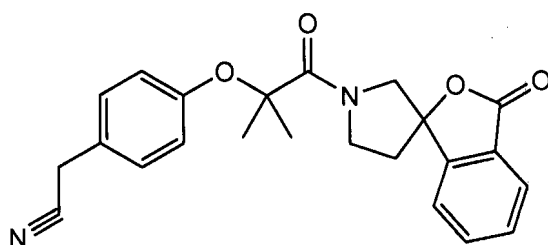
Ejemplo 29



1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 28. LCMS: m/z 386.1 (M+H)⁺.

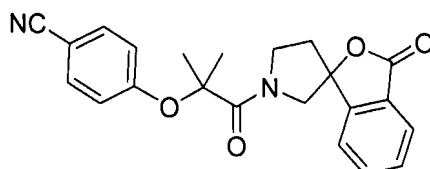
Ejemplo 30



{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el ejemplo 1. LCMS: m/z 391.2 (M+H)⁺.

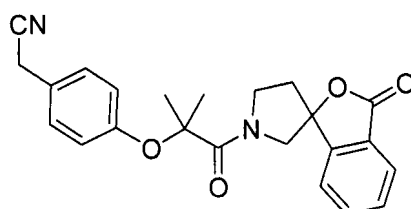
Ejemplo 92



4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxo]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: (M+H)⁺ = 377.1.

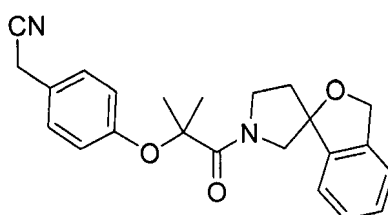
Ejemplo 93



{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: (M+H)⁺ = 390.1.

Ejemplo 94

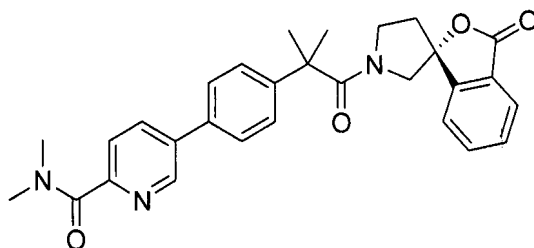


{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 91. LCMS: (M+H)⁺ = 377.2.

producto como un sólido (237.9 mg, 39% de rendimiento por 2 pasos). LCMS: $(M+H)^+ = 470.2$.

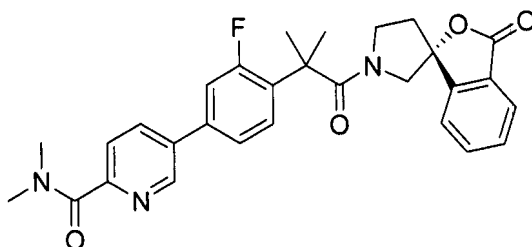
Ejemplo 104



5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 103. LCMS: $(M+H)^+ = 484.2$.

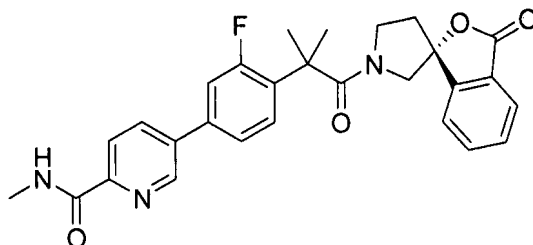
Ejemplo 105



5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento que era análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 103. LCMS: $(M+H)^+ = 402.2$.

Ejemplo 106



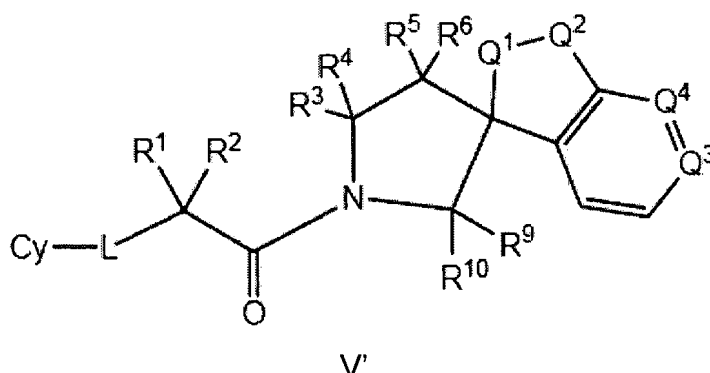
5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida

Reivindicaciones:

Incyte Corporation

Exp. 06-128.789

1. Un compuesto de Fórmula V':



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 -W-X-Y-Z;

L es O, S o está ausente;

R¹ y R² son cada uno, independientemente, alquilo C₁₋₆;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ son cada uno H;

Q¹ es O;

Q² es CH₂ o CO;

Q³ y Q⁴ son cada uno, independientemente, CH o N;

-W-X-Y-Z es halo, ciano, cianoalquilo C₁₋₄, nitro, nitroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, OH, alcoxialquilo C₁₋₈, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₂₋₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo.

en donde:

cada grupo arilo es un hidrocarburo aromático monocíclico o un hidrocarburo aromático policíclico que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados y tiene entre 6 y 20 átomos de carbono;

cada grupo heteroarilo es un heterociclo monocíclico aromático o un heterociclo monocíclico aromático que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados y tiene 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre azufre, oxígeno y nitrógeno, y entre 1 a 20 átomos de carbono;

cada grupo cicloalquilo es seleccionado del grupo conformado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo y adamantilo; y

cada grupo heterociloalquilo es un heterociclo no aromático monocíclico o un heterociclo policíclico que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados y tiene 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados entre azufre, oxígeno y nitrógeno y entre 1 a 20 átomos de carbono.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 halo, CN, cianoalquilo, o piridilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Cy está sustituido.
4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L está ausente.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es S.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es O.
7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ y R² son ambos metilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde -W-X-Y-Z es halo, ciano, cianoalquilo o piridilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q³ es CH.
10. Un compuesto seleccionado de:

1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-metil-2-(feniltio)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]benzonitrilo;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonnitrilo;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonnitrilo;

1'-[2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

(1R)-1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(2,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(3,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;

1'-{2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{2-[(4-clorofenil)tio]-2-metilpropanoil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

(1R)-1'-[2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Propil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;
 Isobutil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;
 Isopropil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;
 Etil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)piperazin-1-carboxilato;
 (1R)-1'-(2-metil-2-[4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-[4-[4-(etilosulfonil)piperazin-1-il]fenil]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-[4-[4-(butilisulfonil)piperazin-1-il]fenil]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-metil-2-[4-[4-[(trifluorometil)sulfonil]piperazin-1-il]fenil]propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-metil-2-[4-(4-propionilopiperazin-1-il)fenil]propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-[4-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-[4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-metil-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]propanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(3-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
 (1R)-1'-(2-metil-2-fenoxipropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
 (1R)-1'-(2-(3,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(2,4-diclorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

(1R)-1'-[2-metil-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-metil-2-(4-piridin-2-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]benzonitrilo;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo;

{4-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il)etoxi]fenil}acetonitrilo;

1'-[2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

ter-butil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etoxi}fenil)piperazin-1-carboxilato;

Clorhidrato de (1R)-1'-[2-metil-2-(4-piperazin-1-ilfenoxi)propanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil 4-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etoxi}fenil)piperazin-1-carboxilato;

1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoil]-7-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[2-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]-2-metilpropanoil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}fenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;

5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;
5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dietilpiridin-2-carboxamida;
5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N-metilpiridin-2-carboxamida;
5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida; y
5-(4-{1,1-dimetil-2-oxo-2-[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]etil}-3-fluorofenil)-N,N-dietilpiridin-2-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.