

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-028534- -00005-0000

Fecha: 2011-09-16 17:33:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMEF

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. -Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE INDOL COMO
INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE MDM2 Y P53". -Clase
C07D 401/12. -Expediente número 07-028.534.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 30 de Junio de 2011.
2. Con el fin de responder a las objeciones de claridad expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1986**, me permito presentar las siguientes modificaciones en la solicitud de patente en cuestión y los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

El señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio aduciendo lo siguiente:

- ***"Los sustituyentes de la fórmula (I) generan un número muy elevado de compuestos que no tendrían sustento de acuerdo a lo establecido en el capítulo descriptivo.***

Así, al verificar los compuestos que se pueden obtener mediante los esquemas descritos y evaluados experimentalmente (Tabla F-2 folio 175), solamente están soportados aquellos donde -Q-Y- es CH=CH, formando un anillo de indol y los sutituyentes R¹, R⁴, R⁵ y R⁶ son:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCIÓN
R^1	H, piridil, $CHCONH_2$, $COOBu$
R^4, R^5	H, CH_3 , OCH_3 , CN, halo
R^6	CH_3

De igual manera, los sustituyentes R^8 , R^{10} a R^{17} son demasiado amplios y generan compuestos que no están debidamente sustentados en la descripción.

Se sugiere limitar los compuestos reclamados en la reivindicación independiente a aquellos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener la actividad biológica indicada y resuelvan así el problema técnico"

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio de la siguiente manera:

- (a) Las reivindicaciones 1 y 2 han sido eliminadas;
- (b) La reivindicación 3 actualmente presentada ahora corresponde a la reivindicación independiente 1, en la cual, sin embargo, se han incluido la fórmula general (I) y los posibles significados de las variables m, n, p, s, t, X, R^9 , R^6 , r y R^{19} .

Así mismo, en dicha reivindicación 3 (nueva reivindicación independiente 1) se ha excluido la posibilidad de que $\text{---}Q\text{---}Y<$ represente un radical $\text{---}CHR^9\text{---}N<$ y que R^4 y R^5 puedan corresponder a un grupo hidroxilo, pero al mismo tiempo se ha incluido la posibilidad de que la variable Z corresponda al radical (a-7), lo anterior teniendo en cuenta que, por ejemplo, el compuesto químico revelado por el solicitante en el ejemplo 117 de la descripción comprende dicho radical dentro de su estructura química; y,

- (c) Las reivindicaciones 4 a 16 actualmente presentadas ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 2 a 14, respectivamente.

De lo anterior es absolutamente claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de ninguna manera constituyen una ampliación del alcance de protección de la solicitud de patente presentada originalmente,

cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

Ahora bien, una vez aclarado lo anterior me permito señalar que dicho nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra dirigido a proteger los posibles significados de las variables m, n, p, s, t, X, R¹ a R¹⁹, Z, v, r, u y k que encuentran pleno sustento en los compuestos químicos específicos que fueron revelados por el solicitante en los ejemplos 1 a 229 de la descripción.

Así, por ejemplo, a pesar de que el señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que de acuerdo con los compuestos descritos y evaluados por el solicitante la variable R⁶ tan sólo puede corresponder a un radical CH₃, luego de una cuidadosa revisión de la estructura química de los compuestos químicos específicamente revelados por el solicitante en la descripción, es claro que en los ejemplos 10 y 28 dicha variable R⁶ corresponde en efecto a un grupo CH₃, pero en los ejemplos 102, 226 y 227 corresponde a un grupo alquilocarboniloC₁₋₆, y en los ejemplos restantes (es decir los ejemplos 1 a 9, 11 a 27, 29 a 101, 103 a 225, 228 y 229) corresponde a un átomo de hidrógeno.

Visto lo anterior, me permito señalar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

4. CONCLUSIÓN

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión y teniendo en cuenta que ese Despacho ha dejado en claro que no encontró algún documento que afecte la novedad, el nivel inventivo o la aplicación industrial de la presente invención, resulta completamente claro que dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

5. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por catorce (14) reivindicaciones y reemplaza al documento presentado originalmente.



JOSE LLORED 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 RICAURTE

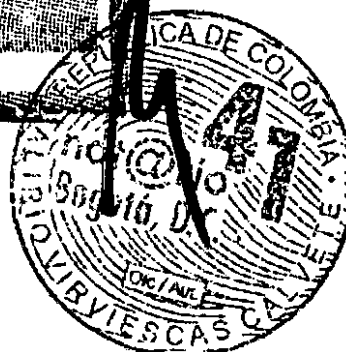
T.P. 53.215

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: 
identificada (o) con:  y tarjeta profesional de abogado No.  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)

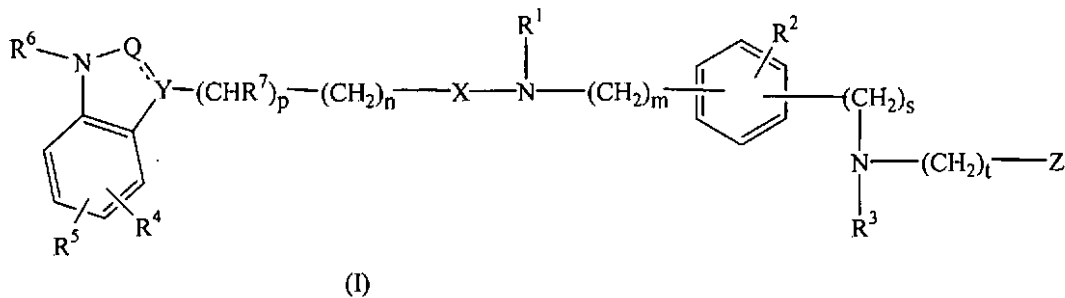
Bogotá D.C. 
ALICIA LLORED RICAURTE
C. FIRMA DEL RELATANTE Y COMPARECIENTE

Mario Alvarado
Molina Juez
C.C. 80.556.778



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



una forma de N-óxido, una de sus sales de adición o forma estereoquímicamente isomérica, en el cual:

m es 0, 1, o 2 y cuando m es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;
 n es 0, 1, 2, o 3 y cuando n es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;
 p es 0, o 1 y cuando p es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;
 s es 0, o 1 y cuando s es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;
 t es 0 o 1 y cuando t es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

X es C(=O) o CHR⁸; donde:

R⁸ es hidrógeno, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, arilalquiloxicarboniloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, piperazinilcarbonilo sustituido con hidroxil, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆; pirrolidinil sustituido con hidroxialquiloC₁₋₆; o piperidinilcarbonilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxil, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆(dihidroxil)alquiloC₁₋₆ o alquiloxiC₁₋₆(hidroxil)alquiloC₁₋₆;

R^{17} y R^{18} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ;

$—Q\cdots Y\leq$ es $-CR^9=C<$ y entonces la línea punteada es un enlace, o $-CHR^9-CH<$; donde cada R^9 es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^1 es hidrógeno, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-12} o alquilo C_{1-12} sustituido con heteroarilo;

R^2 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} o feniltio;

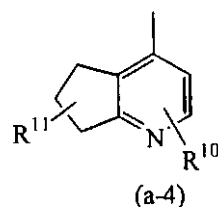
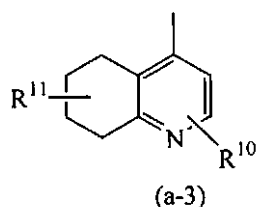
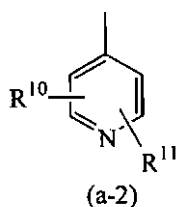
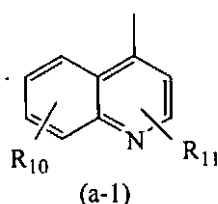
R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o heteroarilo;

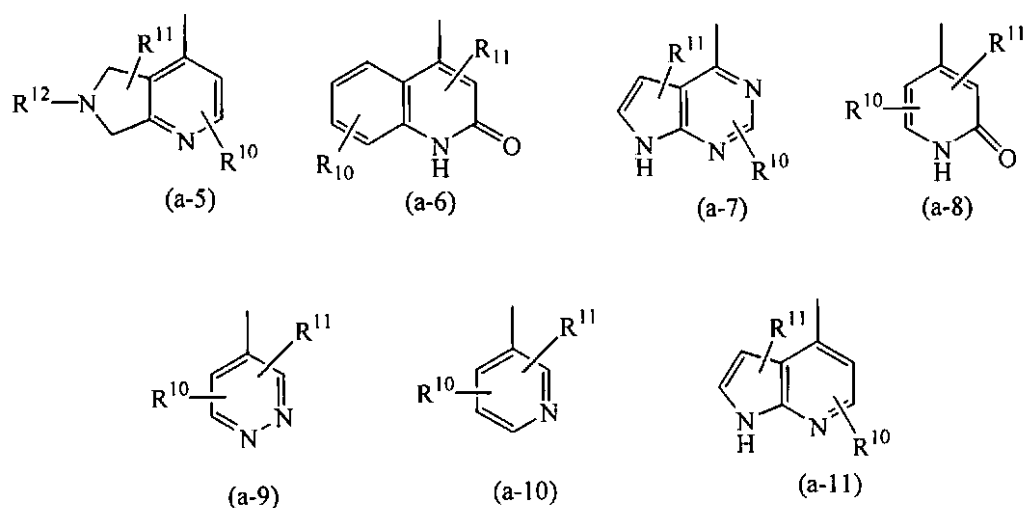
R^4 y R^5 son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

cuando p es 1 entonces R^7 es arilalquilo C_{1-6} o hidroxí;

Z es un radical seleccionado de





donde:

cada R¹⁰ o R¹¹ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, halo, hidroxi, amino, alquiloC₁₋₆, nitro, polihaloalquiloC₁₋₆, ciano, cianoalquiloC₁₋₆, tetrazoloalquiloC₁₋₆, arilo, heteroarilo, heteroarilalquiloC₁₋₆, aril(hidroxi)alquiloC₁₋₆, arilcarbonilo, alquilC₁₋₆carbonilo, cicloalquilcarboniloC₃₋₇, cicloalquilC₃₋₇(hidroxi)alquiloC₁₋₆, arilalquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquilcarboniloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloxicarboniloC₁₋₆alquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloxicarboniloC₁₋₆alqueniloC₂₋₆, alquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloxicarboniloC₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, aminoalquiloC₁₋₆, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquiloC₁₋₆ y -(CH₂)_v-(C(=O))_r-(CHR¹⁹)_u-NR¹³R¹⁴; donde:

R¹² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

v es 0 o 1; r es 0 o 1; u es 0 o 1;

R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{13} y R^{14} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , arilalquilcarbonilo C_{1-6} , cicloalquilcarbonilo C_{3-7} , $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, alquilo C_{1-12} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, hidroxycarbonilo, ciano, alquiloxicarbonilo C_{1-6} o arilo; o

R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperazinilo sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} o arilalquiloxicarbonilo C_{1-6} ;

k es 2;

R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno o arilalquiloxicarbonilo C_{1-6} ; o R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, un piperazinilo o un piperazinilo sustituido con alquiloxicarbonilo C_{1-6} ;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo;

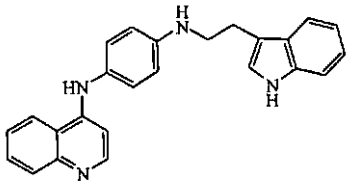
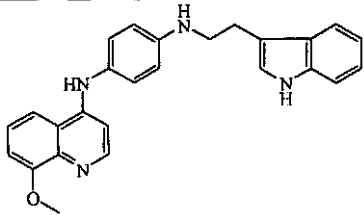
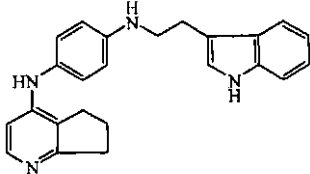
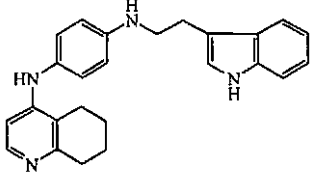
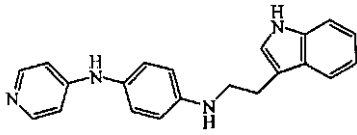
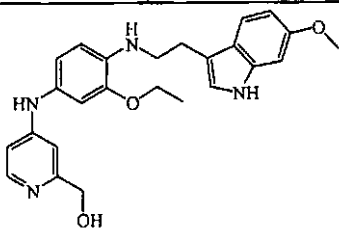
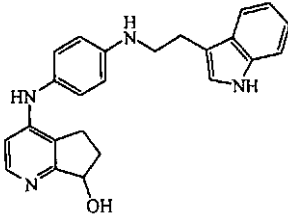
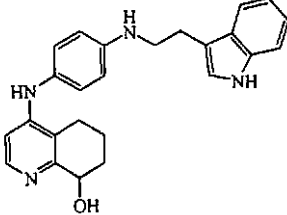
heteroarilo es piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo; cada piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo puede estar sustituido de manera opcional con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} , arilo o arilalquilo C_{1-6} .

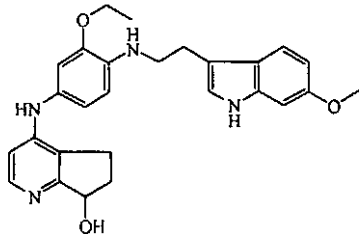
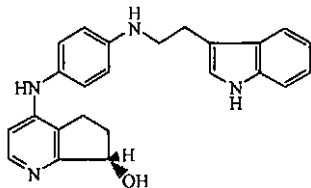
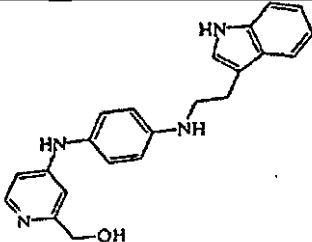
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde m es 0; n es 1; p es 0; s es 0 y t es 0.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CHR^8 y R^8 es hidrógeno.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde ---Q---Y< es $\text{-CR}^9=\text{C<}$ y R^9 es hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es hidrógeno o alquiloxi C_{1-6} .
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} ó alquiloxi C_{1-6} .
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es un radical seleccionado entre (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4).
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{10} o R^{11} son cada uno independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxí o hidroxialquilo C_{1-6} .
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual m es 0; n es 1; p es 0; s es 0; t es 0; X es CHR^8 ; R^8 es hidrógeno; ---Q---Y< es $\text{-CR}^9=\text{C<}$; cada R^9 es hidrógeno; R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o alquiloxi C_{1-6} ; R^3 es hidrógeno; R^4 y R^5 son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} ; R^6 es hidrógeno; Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2),

(a-3) o (a-4); y R¹⁰ o R¹¹ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, hidroxí o hidroxialquilo C₁₋₆.

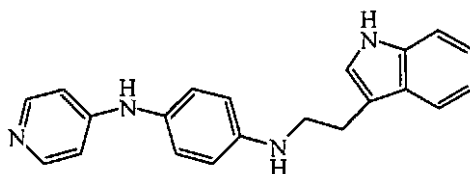
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado entre el compuesto No. 1, el compuesto No. 21, el compuesto No. 4, el compuesto No. 5, el compuesto No. 36, el compuesto No. 69, el compuesto No. 110, el compuesto No. 111, el compuesto No. 112, el compuesto No. 229 y el compuesto No. 37:

	
Comp. No. 1; ,1,58 HCl	Comp. No. 21
	
Comp. No. 4	Comp. No. 5
	
Comp. No. 36	Comp. No. 69
	
Comp. No. 110	Comp. No. 111

	
Comp. No. 112	Comp. No. 229; (B)
	
Comp. No. 37	

o las formas N-óxido, las sales de adición o las formas isoméricas estereoquímicamente de los mismos.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto es:

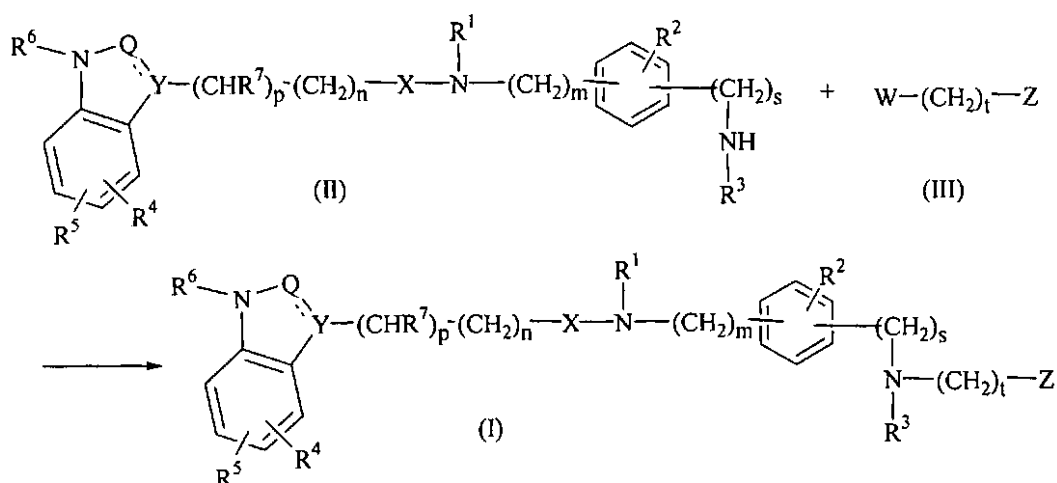


o una forma N-óxido, una sal de adición y una sal farmacéuticamente del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y como componente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 a 12.

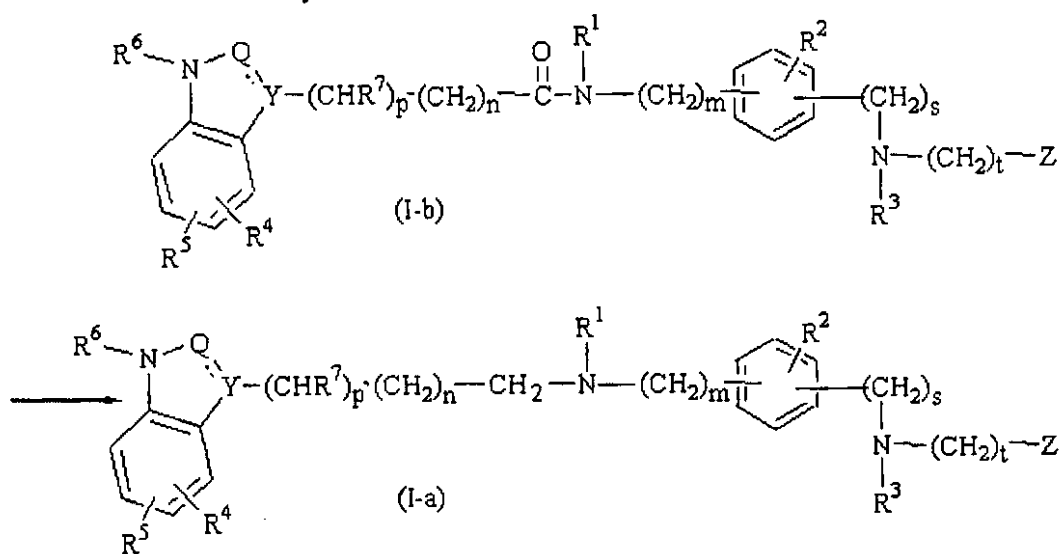
14. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado por:

a) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (II) con un intermediario de fórmula (III) en el que W es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halo,



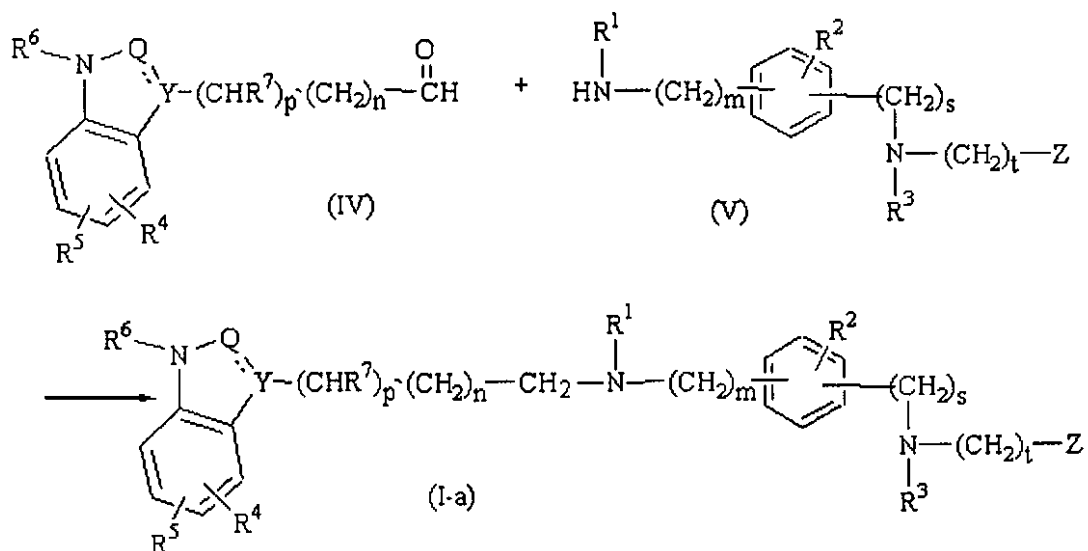
donde el significado de las variables es como se definió en la reivindicación 1;

b) convertir un compuesto de fórmula (I) en el cual X es C(=O), denominados aquí compuestos de fórmula (I-b), en compuestos de fórmula (I), en los cuales X es CH₂, denominados aquí compuestos de fórmula (I-a), en presencia de hidruro doble de litio y aluminio en un solvente apropiado,



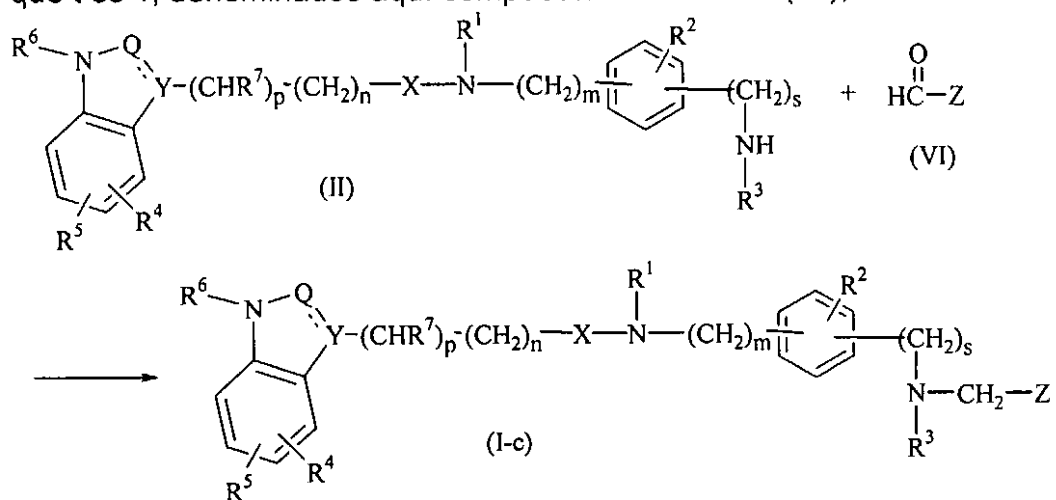
donde el significado de las variables es como se definió en la reivindicación 1;

c) hacer reaccionar un carboxaldehído apropiado de fórmula (IV), con un intermediario de fórmula (V), en presencia de un reactivo apropiado, en un solvente apropiado,



donde el significado de las variables es como se definió en la reivindicación 1;

d) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (II) con un carboxaldehído apropiado de fórmula (VI) con la formación de un compuesto de fórmula (I), en los que t es 1, denominados aquí compuestos de fórmula (I-c),



(VII)

(I-d)

donde el significado de las variables es como se definió en la reivindicación 1.

p.: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.