

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-032013- -00005-0000

Fecha: 2011-02-07 09:33:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Ref: EXPEDIENTE N° 07-032013

Solicitud de Patente a nombre de

NATCO PHARMA LIMITED

Me refiero al Oficio N° 14786 notificado en el asunto de la referencia, contentivo del concepto Técnico N° 2813 y al respecto los solicitantes manifiestan lo siguiente:

La Acción Oficial asegura que las reivindicaciones carecen de novedad y actividad inventiva en vista del documento D1, WO 2004029038. El Examinador sostiene que D1 divulga una molécula en la cual R_1 y R_2 son ambos hidrógeno y R_3 puede ser fluoroalquilo, específicamente trifluorometilo.

En efecto, D1 estipula que cualquiera de los dos R_1 o R_2 tiene que ser NR_5R_6 , una amina o fracción nitrógeno sustituida. Específicamente, D1 manifiesta: " R_1 representa hidrógeno y R_2 representa NR_5R_6 , o R_1 representa NR_5R_6 y R_2 representa hidrógeno". D1 no permite la posibilidad de que ambos R_1 y R_2 puedan ser hidrógeno. Uno de R_1 o R_2 tiene que ser una amina o fracción nitrógeno sustituida.

Además, cada compuesto ejemplificado en D1 incluye R_1 o R_2 , que es una amina o fracción nitrógeno sustituida. D1 no incluye divulgación o sugerencia de que un compuesto, que carece de R_1 o R_2 , que es una amina o fracción nitrógeno sustituida, tendría una actividad biológica deseable. Asimismo, D1 no divulga o sugiere que un trabajador experto podría emplear dos fracciones trifluorometilo en lugar de una amina o fracción nitrógeno sustituida.

El compuesto reivindicado actualmente no incluye una amina o fracción nitrógeno sustituida análoga a R_1 o R_2 como se divulga en la presente solicitud en D1. Efectivamente, el compuesto reivindicado actualmente incluye dos fracciones trifluorometilo, y dos fracciones trifluorometilo que se divulgan ni sugieren por D1.

Por consiguiente, la invención reivindicada actualmente es novedosa e inventiva en vista de D1.

Reivindicaciones de Reemplazo

Las reivindicaciones de reemplazo acompañantes corresponden a las reivindicaciones previas, como se indica en la siguiente tabla.

Reivindicación de Reemplazo	Reivindicación Previa
1-6	1-6
7-8	nuevas
9-10	8
11-12	11-12
13-14	nuevas
15-16	13-14
17	16
18-28	19-29
29-30	22
32-35	nuevas
36-38	30-32

El capítulo reivindicatorio de reemplazo no incluye alguna estructura que contenga la fracción "Y". Sustento para las estructuras empleadas en el capítulo reivindicatorio de reemplazo puede hallarse en la solicitud PCT, tal como fue presentada, por ejemplo, en las páginas 15-21 y las reivindicaciones originales 25-28. Tales compuestos se describen igualmente por nombre en toda la solicitud PCT, tal como fue presentada, y en los ejemplos de la solicitud PCT, tal como fue presentada.

Pedro Castillo Pineda & Asociados

ABOGADOS

Sustento para los nombres de los compuestos citados en las reivindicaciones 7-10 y 13-14 puede encontrarse en toda la solicitud PCT, tal como fue presentada, inclusive por lo menos en los ejemplos y las reivindicaciones originales 5-14 y 20-24.

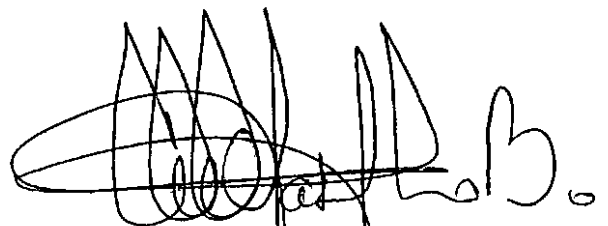
Las reivindicaciones de reemplazo no incluyen reivindicaciones dirigidas a compuestos de la fórmula general XIII y XIV y métodos de elaborar estos compuestos. Las reivindicaciones de reemplazo 9 y 10 citan ciertos compuestos de aquellos que caen bajo la fórmula general XIII.

Las reivindicaciones de reemplazo 15, 19, 21, y 22 se han modificado para hacerlas depender de las reivindicaciones que citan los compuestos.

Sustento para la cita de leucemia linfoblástica aguda en las reivindicaciones de reemplazo 29 y 32 y para la cita de cáncer bcr-abl positivo o enfermedad tumoral en las reivindicaciones de reemplazo 34 y 35 puede encontrarse en la solicitud PCT, tal como fue presentada, por lo menos en la página 11, primer párrafo completo y en la página 22, cerca del final de la página,

Como en los términos anteriores se da respuesta al concepto técnico N° 2813, los solicitantes creen que sus argumentos y nuevas Reivindicaciones son suficientes para el Examinador reconsidere sus previas opiniones.

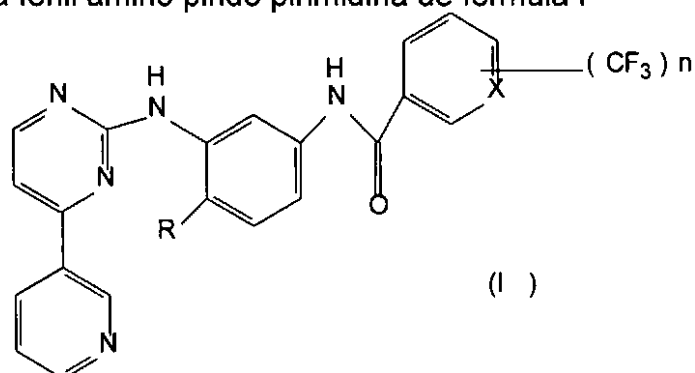
Atentamente,



JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Reivindicamos:

1. Una fenil amino pirido pirimidina de fórmula I



donde X es CH o N, n=1 o 2, y R es H o CH₃; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es N, n=1, y R es H o CH₃; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es CH, n=1 o 2, y R es H o CH₃; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

cuando n=1, el grupo trifluorometilo se enlaza al anillo aromático en la posición 3; y

cuando n=2 y X es CH, el primer grupo trifluorometilo se enlaza al anillo aromático en la posición 3 y el segundo grupo trifluorometilo se enlaza al anillo aromático en la posición 5.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R es CH₃.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5:

donde R es metilo, X es CH, y n=1;

donde R es metilo, X es CH, y n=2;

donde R es metilo, X es N, y n=1;

donde R es metilo, X es N, Y está ausente, y n=2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto es:

(3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida;

(3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida;

(2-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida;

(6-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida;

(5-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-nicotinamida; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto es (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto, en donde el compuesto es:

(3,5-bis-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida;

(2-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida;

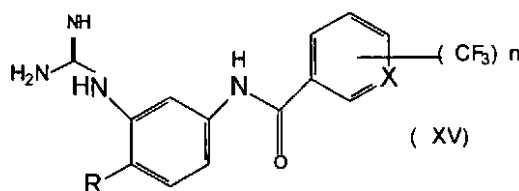
(6-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida;

(5-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el compuesto es (3,5-bis-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-benzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

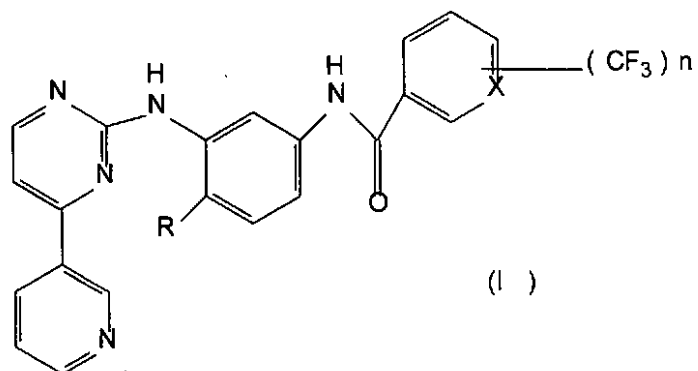
11. Un compuesto de fórmula XV



donde X es CH o N, n=1 o 2, y R es H o CH₃; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

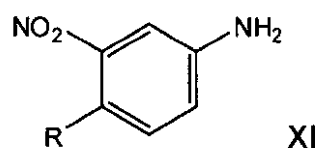
12. El compuesto de la reivindicación 11:
donde R es metilo, X es CH y n=2;
donde R es metilo, X es CH y n=1;
donde R es metilo, X es N y n=1; o
donde R es metilo, X es N y n=2.
13. El compuesto de la reivindicación 11 o 12, en donde el compuesto es:
(3,5-bis-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida;
(3-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-4-benzamida;
(2-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida;
(6-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida;
(5-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde el compuesto es (3,5-bis-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-benzamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un proceso de preparar la fenil amino pirido pirimidina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 de fórmula I.



donde X es CH o N, n=1 o 2, y R es H o CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

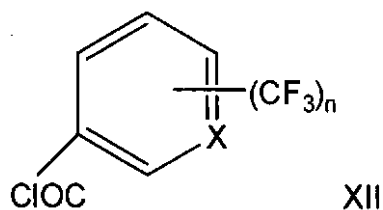
método que comprende:

condensar una 4-metil-3-nitroanilina de fórmula XI



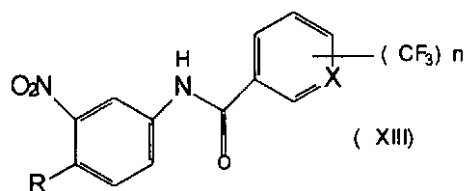
donde R es como ya se indicó;

con un cloruro de trifluorometil aroilo de fórmula XII;



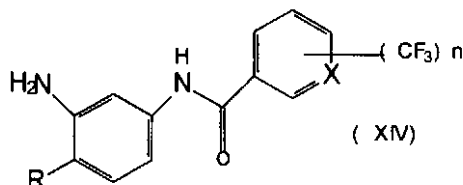
donde X y n son como ya se indicó;

en la presencia de un solvente cloro hidrocarburo y una base para producir una nitro trifluorometil aroil amida intermedia de fórmula XIII



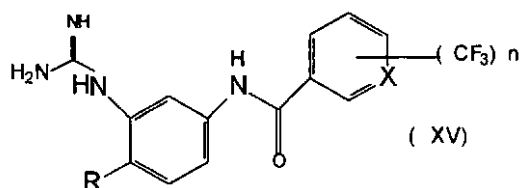
donde X, n, y R son como ya se indicó;

reducir el compuesto de fórmula XIII usando un agente reductor metal-ácido a una temperatura de 0-5°C para producir la amino trifluorometil aroil amida intermedia de fórmula XIV



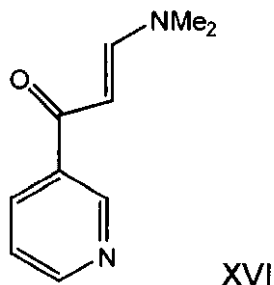
donde X, n, y R son como ya se indicó;

condensar el compuesto de fórmula XIV con cianamida (CNH₂) a una temperatura de 60 < 95 °C en la presencia de un solvente polar y un ácido inorgánico para producir una sal intermedia de una guanidino trifluorometil aroil amida de fórmula XV



donde X, n, y R son como ya se indicó; y

condensar el compuesto de fórmula XV con un compuesto de fórmula XVI



en la presencia de una base para producir el compuesto de fórmula I; y,

opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I.

16. El proceso de la reivindicación 15, en donde la base empleada en condensar el compuesto de fórmula XV con el compuesto de fórmula XVI contiene hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

17. El proceso de la reivindicación 15 o 16, en donde:

El solvente cloro hidrocarburo incluye cloroformo, cloruro de metileno, o cloruro de etileno, preferiblemente cloroformo; y/o

la base empleada en convertir el compuesto de fórmula XII en el compuesto de fórmula XIII incluye trietil amina, dipropil amina, o diisopropil amina, preferiblemente trietil amina.

18. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde el agente reductor metal-ácido contiene:

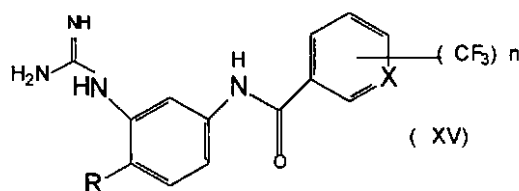
cloruro estannoso y HCl concentrado,

hierro y HCl concentrado, o

zinc y HCl concentrado,

preferiblemente, cloruro estannoso y HCl concentrado.

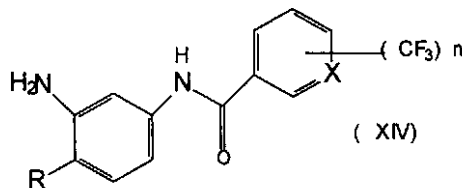
19. Un proceso de preparar una sal de la guanidino trifluorometil aroil amida de una cualquiera de las reivindicaciones 11-14 de fórmula XV



donde X es CH o N, n=1 o 2, y R es H o CH₃;

método que comprende:

condensar un compuesto de fórmula XIV



donde X, n, y R son como ya se indicó;

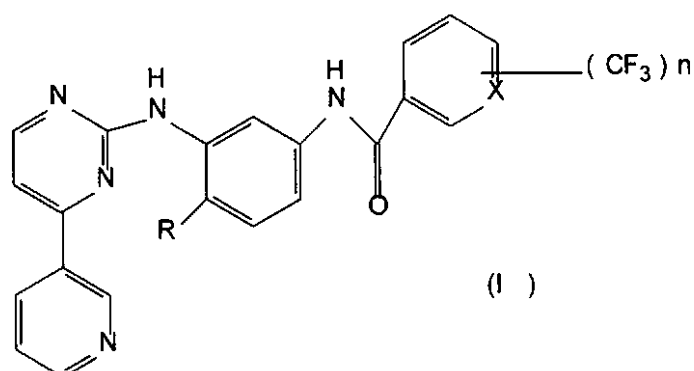
con cianamida (CNNH_2) a una temperatura de 60 a 95 °C en la presencia de un solvente polar y un ácido inorgánico para producir las sales intermedias de una guanidino trifluorometil aroil amida de fórmula XV.

20. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 15-19, en donde:

el solvente polar incluye n-propanol, isopropanol, etanol, n-butanol, o una mezcla de los anteriores, preferiblemente, n-butanol; y/o

la temperatura empleada para condensar el compuesto de fórmula XIV con cianamida es 90 a 95 °C.

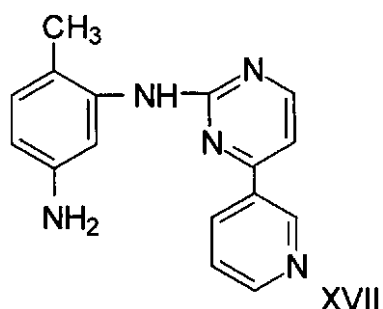
21. Un proceso de preparar la fenil amino pirido pirimidina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 de fórmula I



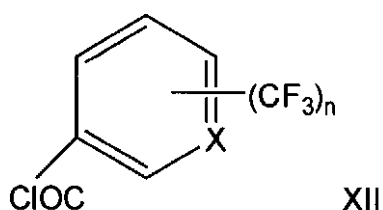
donde X es CH o N, n=1 o 2, y R es CH_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

método que comprende:

condensar una N-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3-piridil)-2-pirimidin amina de fórmula XVII



con un cloruro de trifluoro metil aroilo de fórmula XII



para producir el compuesto de fórmula I.

22. Una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemia, composición que contiene:

la fenil amino pirido pirimidina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9;
y
un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde:

El vehículo farmacéuticamente aceptable es apropiado para administración tópica, parenteral, o enteral (v.g., oral o rectal); y/o

el vehículo farmacéuticamente aceptable es inorgánico, orgánico, sólido, líquido, o una combinación de los anteriores.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 o 23, que contiene además un excipiente, un coadyuvante, un diluyente, un aglutinante, un agente saborizante, un potenciador de sabor, un colorante farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los anteriores.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde el diluyente está constituido por celulosa micro-cristalina, celulosa micro-fina, lactosa, almidón, almidón pre-gelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextrato, dextrina, dextrosa, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilato, cloruro de potasio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol, talco, o una mezcla de los anteriores.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde el aglutinante contiene acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etil celulosa, gelatina, goma de guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietil celulosa, hydroxypropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilato, povidona, almidón pre-gelatinizado, alginato de sodio, almidón, o una mezcla de los anteriores.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde el agente saborizante o el potenciador de sabor incluye maltol, vainilla, etil vainilla, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol, ácido tartárico, o una mezcla de los anteriores.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que contiene el compuesto de fórmula I, polivinilpirrolidona, lactosa, talco, crospovidona, estearato de magnesio, y laurel sulfato de sodio.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde la leucemia es leucemia mieloide crónica o leucemia linfoblástica aguda.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde la leucemia es leucemia mieloide crónica.

31. Un compuesto de fórmula I o fórmula XV sustancialmente como se describe en esta especificación.

32. Un proceso de preparar un compuesto de fórmula I o fórmula XV sustancialmente como se describe en esta especificación.

33. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I sustancialmente como se describe en esta especificación.