

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**División de Nuevas Creaciones**

**E. S. D.**

**Ref: EXPEDIENTE N° 07-032013**

**Solicitud de Patente a nombre de**  
**NATCO PHARMA LIMITED**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 07-032013- -00007-0000**

Fecha: 2011-08-19 16:18:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 07-032013- -00007-0000**

Fecha: 2011-08-19 16:18:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Me refiero al Oficio N° 08301 notificado en el asunto de la referencia y al concepto técnico 839 allí contenido y al respecto los solicitantes tienen las siguientes observaciones.

**3. De la solilcitud de patente y claridad en las Reivindicaciones:**

El término "aroil" es un término adecuado. El mismo se refiere a un sustituyente en el acil carbono de, por ejemplo, ácido benzoico. En este caso el sustituyente es aroil porque es un ácido cloruro de un ácido benzoico

Definición de aroil: Cualquier radical univalente R-Co-derivado un ácido carboxílico aromático. El radical Rco, donde R es un aromático (benzoilo, naftoilo)

- En cuanto a las Reivindicaciones, se presenta un nuevo capítulo Reivindicatorio en el que la Reivindicación 23 se ha eliminado y en su lugar está la Reivindicación 23 correspondiente.

Las Reivindicaciones 29, 30 y 33 originales se han eliminado y en su lugar se han modificado por las que estan en el nuevo capítulo Reivindicatorio que no es una ampliación del objeto de la invención planteado.

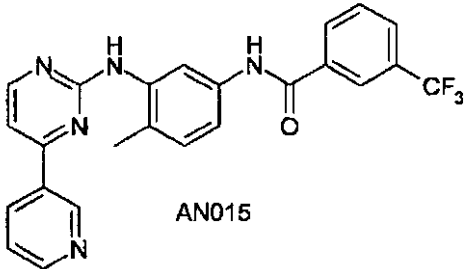
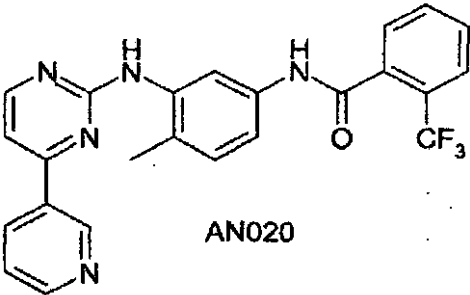
- Determinación del estado de la técnica

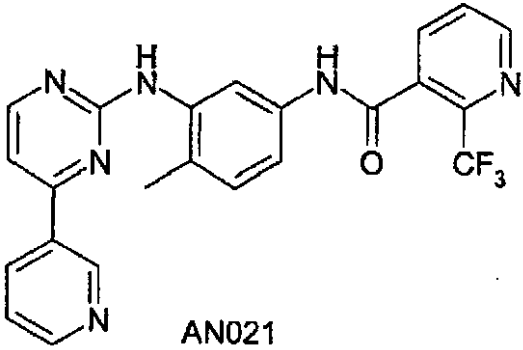
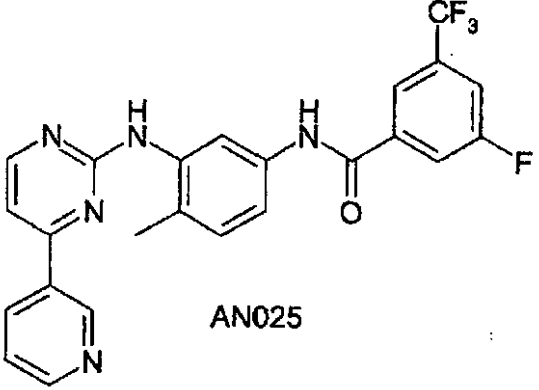
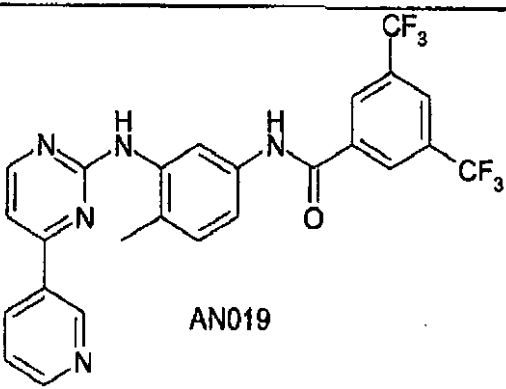
El Examinador sostiene que las reivindicaciones no son inventivas a la luz de un

documento que divulga un compuesto que incluye un grupo trifluorometilo, pero que requiere igualmente que uno de los dos  $R_1$  o  $R_2$ , radicales en el mismo anillo que el grupo trifluorometilo, tienen que ser  $NR_5R_6$ , una amina o una fracción nitrógeno sustituido.

Los solicitantes exponen respetuosamente a consideración que la actividad de los compuestos reivindicados actualmente es inesperadamente potente, comparada con los compuestos divulgados en el documento D1.

En primer lugar, el solicitante presenta los siguientes datos a consideración por el Examinador. Estos datos se discutirán de manera detallada a continuación.

| Compuesto                                                                                    | Breve Descripción de Radicales en el Anillo Arilo | IC <sub>50</sub> (nm) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|
| <br>AN015 | 3-mono-trifluorometilo                            | 18                    |
| <br>AN020 | 2-mono-trifluorometilo                            | 8,000                 |

| Compuesto                                                                                    | Breve Descripción de Radicales<br>en el Anillo Arilo | IC <sub>50</sub><br>(nm) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------|
| <br>AN021   | 2-mono-trifluorometilo, 3-<br>piridilo               | 24.000                   |
| <br>AN025  | 5-mono-trifluorometilo, 3-<br>fluoro                 | 2.000                    |
| <br>AN019 | 3,5-di-trifluormetilo                                | 4                        |

Documento D1 exige que la posición 5 del anillo arilo sea ocupada por R1, el cual es hidrógeno o  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , una amina o una fracción nitrógeno sustituido.

Como se muestra más arriba, una fracción trifluorometilo en esta posición – contrario a la divulgación o sugerencia de la referencia citada – resulta en un aumento dramático en la potencia (disminución en la  $IC_{50}$ ) para el compuesto reivindicado AN019.

Los compuestos en la Tabla, que no incluyen el trifluorometilo en la posición 5, tienen  $IC_{50}$  's micromolares, mientras que AN019 tienen una  $IC_{50}$  de únicamente 4 nanomolar – alrededor de una disminución de 1.000 veces. Tal aumento dramático en potencia es inesperado a la luz de la citada referencia.

Además, emparejar un grupo 5-trifluormetilo con un grupo 3-trifluorometilo sorpresiva e inesperadamente resultó en una intensificación dramática de la actividad (AN015: 18nm, AN019: 4nm).

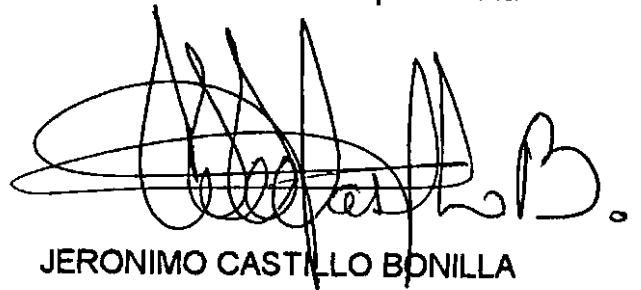
Los resultados anteriores sugieren la naturaleza inesperada e impredecible del perfil de estructura-actividad descubierto por los solicitantes para varios radicales. El documento citado no enseña datos de estructura-actividad y no menciona el patrón de estructura ilustrado por cualquiera de los compuestos ya citados.

Los solicitantes confían en que los datos anteriores y los razonamientos expuestos serán suficientes y útiles para que el Examinador reconsidere su

**Pedro Castillo Pineda & Asociados**  
ABOGADOS

posición con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud con respecto a la  
anterioridad citada (D1)

Atentamente,



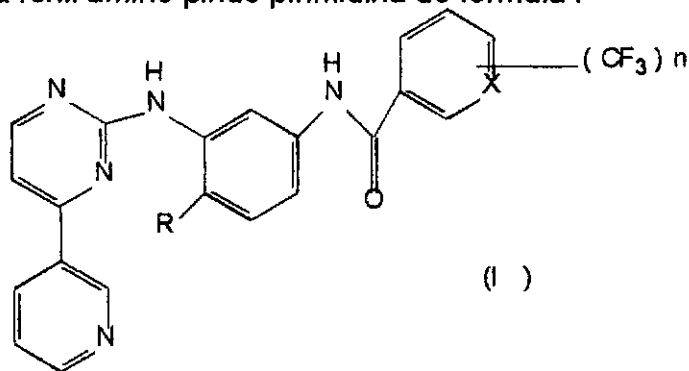
JERONIMO CASTILLO BONILLA

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 CH<sub>3</sub>; 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 CH<sub>3</sub>; 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 CH<sub>3</sub>; 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 CH<sub>3</sub>.

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;

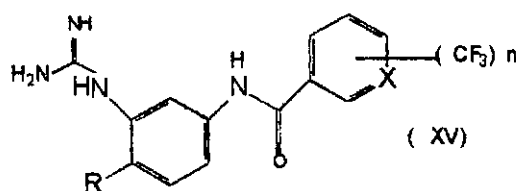
(6-trifluorometil)-N-(4-metil-3-nitro-fenil)-nicotinamida;

(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 CH<sub>3</sub>; 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;

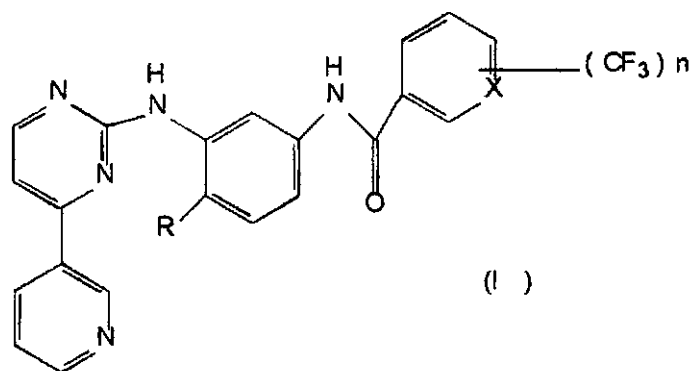
(6-trifluorometil)-N-(3-guanidino-4-metil-fenil)-nicotinamida;

(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.

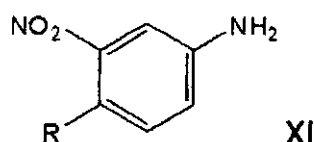
15. Un proceso de preparar la fenil amino pirido pirimidina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 de fórmula I.



donde X es CH o N, n=1 o 2, y R es H o CH<sub>3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

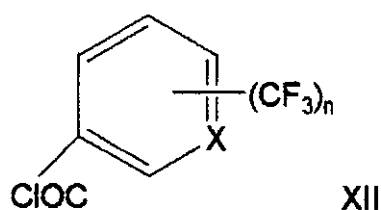
método que comprende:

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



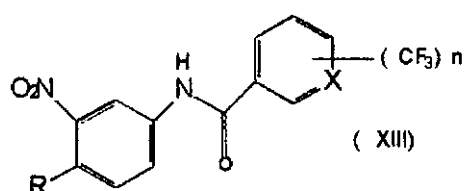
donde R es como ya se indicó;

con un cloruro de trifluorometil aroilo de fórmula XII;



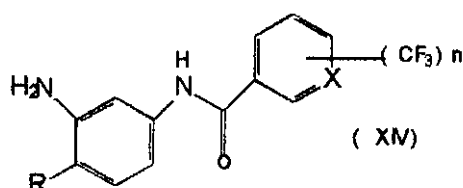
donde X y n son como ya se indicó;

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



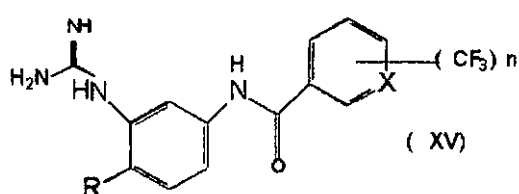
donde X, n, y R son como ya se indicó;

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



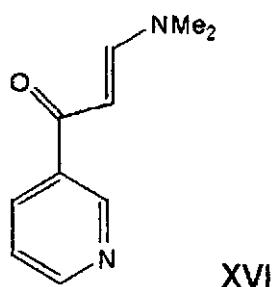
donde X, n, y R son como ya se indicó;

condensar el compuesto de fórmula XIV con cianamida (CNNH<sub>2</sub>) 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 disopropil amina, preferiblemente trietil amina.

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

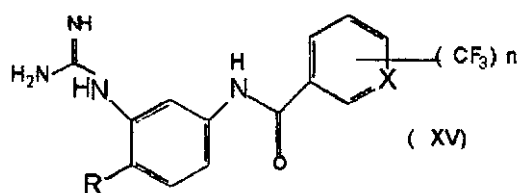
cloruro estannoso y HCl concentrado,

hierro y HCl concentrado, o

zinc y HCl concentrado,

preferiblemente, cloruro estannoso y HCl concentrado.

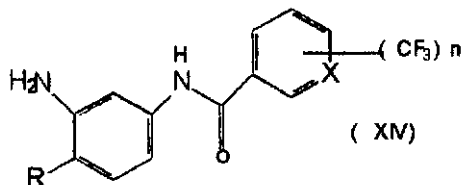
19. Un proceso de preparar una sal de la guanidino trifluorometil aroil amida de una cualquiera de las reivindicaciones 11-14 de fórmula XV



donde X es CH o N,  $n=1$  o 2, y R es H o  $\text{CH}_3$ ;

método que comprende:

condensar un compuesto de fórmula XIV



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

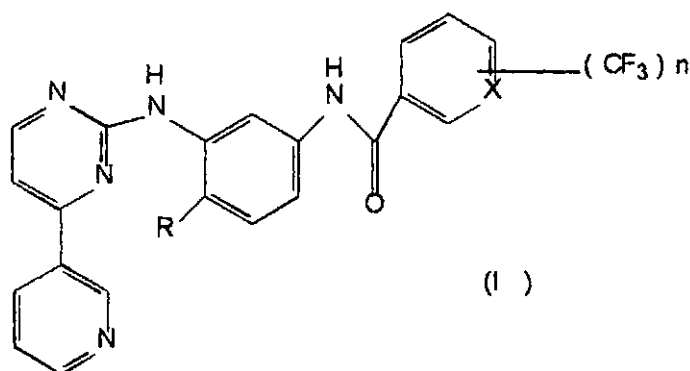
con cianamida ( $\text{CNNH}_2$ ) a una temperatura de 60 a 95° C en la presencia de un solvente polar y un ácido inorgánico para producir las sales intermedias de una guanidino trifluorometil aroil amida de fórmula XV.

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.

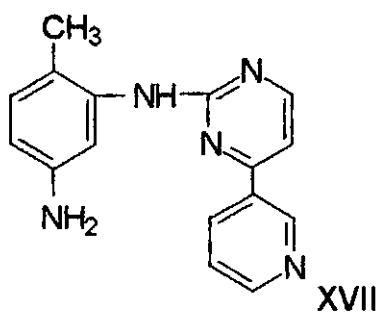
21. Un proceso de preparar la fenil amino pirido pirimidina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 de fórmula I



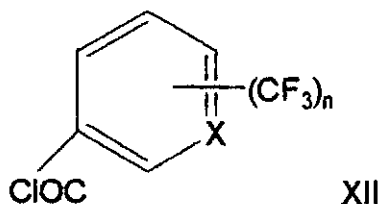
donde X es CH o N, n=1 o 2, y R es  $\text{CH}_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

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.

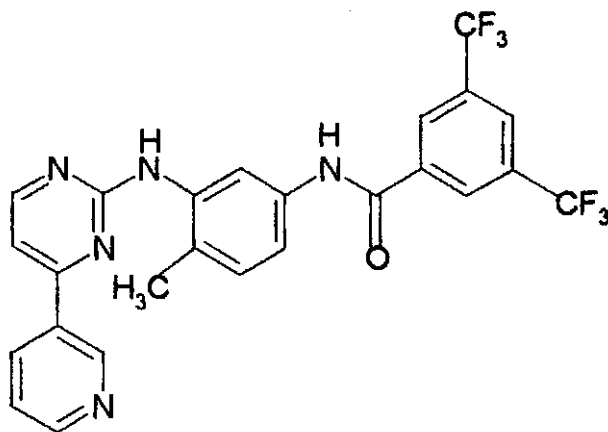
22. Una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemia, composición que contiene:

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, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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, mannitol, 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 alginico, carbómero, carboximetilcelulosa

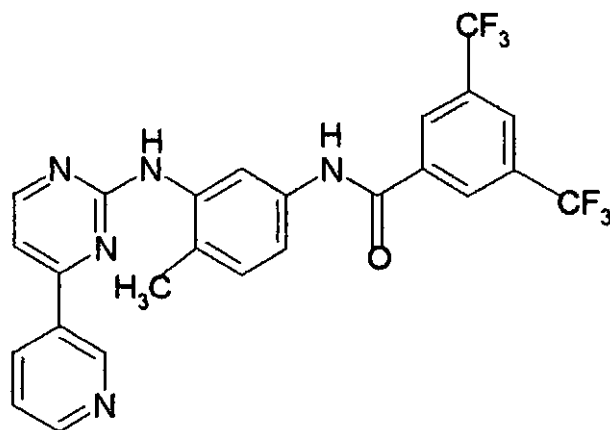
sódica, dextrina, etil celulosa, gelatina, goma de guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietil celulosa, hydroxypropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilato, povidona, almidón pre-gelatinizado, alginato 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. El uso de fenil amino pirido pirimidina de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento de la leucemia.

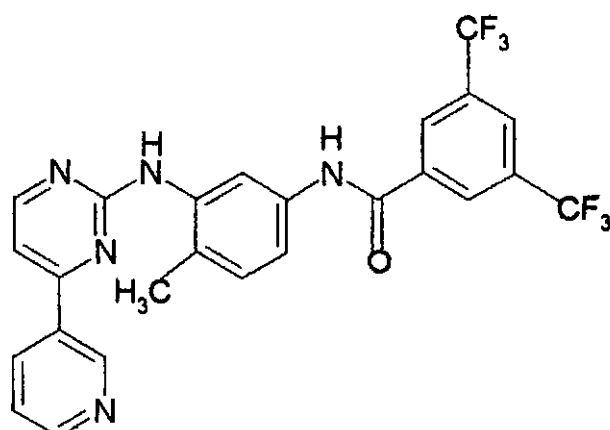
30. El uso de la Reivindicación 29, donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer positivo bcr-abl o de una enfermedad tumoral, comprendiendo la composición el fenil amino pirido pirimidina de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.

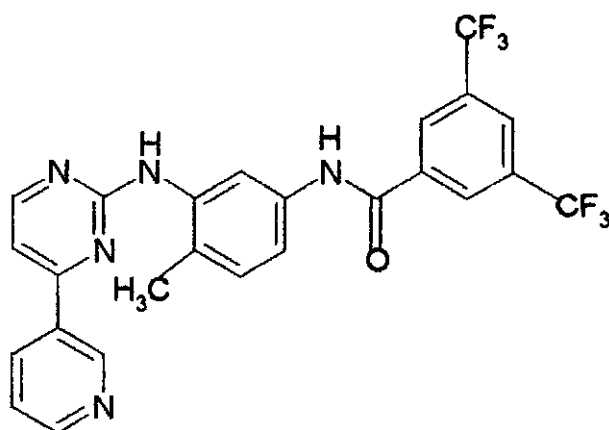
32. La composición farmacéutica de la Reivindicación 31, donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. El uso de fenil amino pirido pirimidina de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento del cáncer positivo bcr-abl o una enfermedad tumoral.

34. el uso de la composición de la Reivindicación, donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. Un compuesto de la fórmula I o XV, sustancialmente como se describe aquí.

36. Un proceso para la preparación de la fórmula I o de la fórmula XV sustancialmente como se describe aquí.

37. Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula I sustancialmente como se describe aquí.