

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062939- -00003-0000

Fecha: 2011-05-17 16:14:41

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 14

Re: PI. JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE QUINAZOL MACROCÍCLICOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN".-Clase C07D 498/08; A61K 31/529.-Expediente número 07-062.939.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 18 de Febrero de 2011.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **0085** en relación con los requisitos de Claridad de la Solicitud (título y capítulo reivindicatorio) y Novedad, así como por la presencia de reivindicaciones relacionadas con un uso, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

3.1. **Título**

Como primera observación dentro del análisis de patentabilidad realizado para la presente solicitud, el señor Examinador ha manifestado que "*Se recomienda ajustar el título, a lo que se desea proteger a través del capítulo reivindicatorio; ya que los usos de acuerdo a la normatividad vigente no son patentables*".

En relación con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que atendiendo a su recomendación, el solicitante ha decidido modificar al título de la invención eliminando la expresión originalmente presentada "*y su uso como MTKI*" e incluyendo la nueva expresión "*y composiciones farmacéuticas que los contienen*", la cual ha sido introducida teniendo en mente los objetos que se desean proteger en el capítulo reivindicatorio, de forma tal que el título tal como ha sido modificado se lee ahora tal como sigue:

**"DERIVADOS DE QUINAZOL MACROCÍCLICOS Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"**

En conexión con la modificación arriba señalada, me permito manifestar que mediante el nuevo título presentado se superan plenamente las observaciones realizadas en consideración al título original, de forma tal que en este aspecto la solicitud cumple con el requisito de claridad exigido por la Decisión Andina 486.

3.2. Capítulo reivindicatorio

Ahora bien, de conformidad con las objeciones expuestas en el Concepto Técnico arriba mencionado, el señor Examinador ha establecido que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con el requisito de claridad, toda vez que:

(i) *"Las Reivindicaciones 1 a 8: no son concisas, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones; solicitando un número demasiado grande de compuestos posibles reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (I).*

Además, las expresiones "formas estereoquímicamente isoméricas", "uno o más", "donde sea posible", no dan claridad a las reivindicaciones. Hacer la aclaración pertinente".

En relación con las anteriores afirmaciones y sugerencias, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido limitar en forma significativa el alcance de protección reclamado con fundamento en la mismas, de forma tal que en la reivindicación 1:

a) Se ha restringido la definición de Y a cuatro alternativas únicamente, a saber: **-alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-****alquilo-C₁₋₅, y -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-**; eliminando las siguientes opciones: -alqueno de C₂₋₉-, -alquilo-C₁₋₅alquilo-C₁₋₅-, -alquilo-C₁₋₆-NH-CO-, -NH-COalquilo-C₁₋₆-, -CO-alquilo-C₁₋₇-, -alquilo-C₁₋₇-CO-, -alquilo-C₁₋₆-CO-alquilo-C₁₋₆-, -alquilo-C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquilo-C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo-C₁₋₃-CO-, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-, -NR²²-CO-alquilo-C₁₋₃-NH-, -alquilo-C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, alquilo-C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, o -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-;

b) Se ha restringido la definición de X¹ a O y -O-alquilo-C₁₋₂-únicamente;

c) Se ha restringido la definición de X² a **un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, -CO-alquilo-C₁₋₂-, NR¹² o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-** únicamente, eliminando las siguientes posibilidades: O, -O-alquilo-C₁₋₂-, CO, y -O-N=CH-;

d) Se ha restringido la definición de R¹ a hidrógeno o halo únicamente;

- e) Se ha restringido la definición de R^2 a hidrógeno, ciano, halo, o alquínilo de C_{2-6} únicamente;
- f) Se ha restringido la definición de R^3 a hidrógeno únicamente;
- g) Se ha restringido la definición de R^4 a **alquiloxi de C_{1-4} o alquiloxi de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, alquiloxi de C_{1-4} , alquiloxi de C_{1-4} -alquiloxi de C_{1-4} , $NR^{37}R^{38}$ -carbonilo, NR^7R^8 , NR^9R^{10} -carbonilo, o Het^2** , eliminando las siguientes posibilidades: $-Ar^4$ -alquiloxi de C_{1-4} , o que R^4 represente alquiloxi de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, Het^5 -carbonilo, Het^3 -carbonilo, Het^{13} -oxi;
- h) Se ha restringido la definición de R^8 a **alquiloxicarbonilo de C_{1-4} ; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquiloxi de C_{1-4} ; o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, alquilcarbonilo de C_{1-4} , hidroxi-alquiloxi de C_{1-4} únicamente**, eliminando las opciones de cicloalquilo de C_{3-6} ; Het^6 -carbonilo; Het^7 -aminocarbonilo; Het^8 ; Het^9 -oxicarbonilo; Het^{10} -sulfonilo; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxi; o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de aminocarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxi de C_{1-4} -alquiloxi de C_{1-4} , y Het^{11} ;
- i) Se ha restringido la definición de R^9 a hidrógeno únicamente;
- j) Se ha restringido la definición de R^{10} a alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} únicamente;
- k) Se ha restringido la definición de R^{12} a hidrógeno o alquilo C_{1-4} únicamente;
- l) Se ha restringido la definición de R^{13} a Ar^6 -sulfonilo únicamente;
- m) Se han restringido las definiciones de R^{14} y R^{15} en forma independiente a hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , o Het^{15} -alquilo de C_{1-4} ;
- n) Se han restringido las definiciones de R^{16} y R^{17} en forma independiente a hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} ; o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;
- o) Se ha restringido la definición de R^{23} a alquilo de C_{1-4} sustituido con Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} únicamente;
- p) Se han restringido las definiciones de R^{27} y R^{28} en forma independiente a hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilcarbonilo de C_{1-4} , o alquiloxicarbonilo de C_{1-4} únicamente;
- q) Se han restringido las definiciones de R^{37} y R^{38} en forma independiente a hidrógeno o alquilo de C_{1-4} únicamente;

r) Se ha restringido la definición de Het² a un heterociclo seleccionado de piperazinilo, o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo o NR²⁷R²⁸-alquilo de C₁₋₄ únicamente;

s) Se ha restringido la definición de Het¹⁵ a un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄ únicamente;

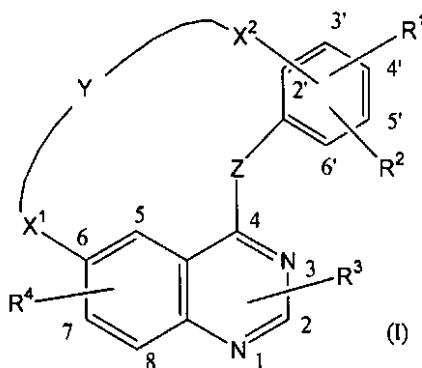
t) Se ha restringido la definición de Het²⁵ a morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo-C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄;

u) Se ha restringido la definición de Ar⁶ a fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro;

v) De conformidad con lo anterior, se han eliminado los grupos R¹¹, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁹, R⁴⁰, Het¹, Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰, Het¹¹, Het¹², Het¹³, Het¹⁴, Het¹⁶, Het²⁰, Het²¹, Het²², Het²³, Het²⁴, Ar⁴ y Ar⁵ de la reivindicación 1 modificada.

Sobre este particular, me permito resaltar que las modificaciones arriba expuestas han sido realizadas por el solicitante tomando como base las observaciones del señor Examinador y la información contenida en los ejemplos proporcionados en la memoria descriptiva, de forma tal que la reivindicación 1 ahora modificada deberá leerse en adelante como sigue:

"1. Un compuesto que tiene la fórmula



las formas de N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas, en donde

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O u -O-alquilo-C₁₋₂-;

X^2 representa un enlace directo, alquilo- C_{1-2} -, $-CO$ -alquilo- C_{1-2} -, NR^{12} o NR^{12} -alquilo- C_{1-2} ;

R^1 representa hidrógeno, o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, o alquínilo de C_{2-6} ;

R^3 representa hidrógeno;

R^4 representa alquiloxi de C_{1-4} o R^4 representa alquiloxi de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquiloxi de C_{1-4} , alquiloxi de C_{1-4} -alquiloxi de C_{1-4} , $NR^{37}R^{38}$ -carbonilo, NR^7R^8 , NR^9R^{10} -carbonilo, o Het^2 ;

R^7 representa hidrógeno, hidroxilo-alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ;

R^8 representa alquiloxicarbonilo de C_{1-4} ; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquiloxi de C_{1-4} ; o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, alquilcarbonilo de C_{1-4} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} ;

R^9 representa hidrógeno;

R^{10} representa alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

R^{12} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo;

R^{14} y R^{15} son cada uno seleccionados en forma independiente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , o Het^{15} -alquilo de C_{1-4} ;

R^{16} y R^{17} representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} ; o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} sustituido con Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo y alquilo de C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilcarbonilo de C_{1-4} , o alquiloxicarbonilo de C_{1-4} ;

R^{37} y R^{38} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4} ;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperazinilo, o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho Het^2 está sustituido opcionalmente con mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo o alquilo de C_{1-4} - $NR^{27}R^{28}$;

Het^{15} cada uno en forma independiente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^{15} está

opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄;

Het²⁵ representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo-oxi-C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄;

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro;

caracterizado adicionalmente en que ya sea

Y representa -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; o

R⁴ representa alquilo-oxi de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo-oxi de C₁₋₄, alquilo-oxi de C₁₋₄, NR³⁷R³⁸-carbonilo-oxi, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, o Het²-; en donde R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, NR²⁵R²⁶, alquilcarbonilo-oxi de C₁₋₄;

Het² representa un heterociclo seleccionado de piperazinilo sustituido con mono- o di(alquilo de C₁₋₄) aminocarbonilo;

o Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está opcionalmente sustituido con mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo".

Adicionalmente, me permito señalar que las reivindicaciones 2 a 5 actualmente presentadas han sido modificadas de conformidad con los cambios realizados a la reivindicación 1 independiente, de forma tal que se mantiene la coherencia y claridad de la materia reclamada a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, me permito manifestar que dada la significativa limitación realizada por el solicitante sobre la reivindicación 1 actualmente presentada de acuerdo con las sugerencias y observaciones planteadas en el Concepto Técnico No. **0085**, es completamente claro que tales objeciones han sido plenamente atendidas y superadas mediante las modificaciones arriba señaladas.

Ahora bien, frente a las diferentes expresiones resaltadas por el señor Examinador por no aportar claridad a las reivindicaciones, me permito manifestar que en opinión del solicitante las mismas no afectan la claridad del capítulo descriptivo, toda vez que son ampliamente conocidas y utilizadas por las personas versadas en la materia y, producto de dicha familiaridad, definen el alcance de la protección solicitada en forma adecuada y claramente identificable para el versado en la materia interesado en las revelaciones de la solicitud.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las páginas 23 y 24 de la memoria descriptiva de la presente invención, en las que el solicitante ha proporcionado una definición clara de lo que significa la expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" dentro del contexto de la presente solicitud, para de esta manera brindar una guía clara y definida acerca de las

implicaciones que dicha expresión tiene sobre la forma correcta de interpretar la invención e identificar sus límites.

Adicionalmente, gracias a la forma como se han empleado expresiones como "uno o más" o "donde sea posible" dentro de las reivindicaciones, la persona versada en la materia reconocería sin dificultad alguna que en ciertos casos algunos sustituyentes particulares pueden o no estar sustituidos a su vez por uno o más grupos sustituyentes, dependiendo de la forma de unión del sustituyente principal al núcleo común representado por la fórmula general (I).

En este sentido, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que de acuerdo con las modificaciones realizadas, en el capítulo reivindicatorio ahora presentado se ha limitado el número de veces que estas expresiones aparecen, restringiendo su aparición únicamente a aquellos casos en los que resulta aconsejable su permanencia tanto para aportar a la claridad del alcance de la invención, como para no introducir restricciones injustificadas al mismo, toda vez que con base en los ejemplos proporcionados se puede apreciar que existen modalidades en las que un grupo específico puede o no estar sustituido por uno o más sustituyentes, lo que, me permito repetir, corresponde a una situación que es completamente clara y familiar para la persona versada en ciencias químicas.

Por todo lo anterior, me permito manifestar que las objeciones señaladas han sido plenamente superadas a través de las significativas limitaciones realizadas sobre el texto de las reivindicaciones, toda vez que se ha podido definir de manera mucho más clara y concisa el alcance de protección solicitado, de forma tal que no existen dudas para la persona versada en la materia acerca del verdadero alcance de protección solicitado.

(ii) Finalmente, el señor Examinador ha señalado que:

"La reivindicación 7; desea proteger un compuesto inhibidor de cinasa de fórmula (I); el cual no se encuentra definido de manera inequívoca por sus características técnicas esenciales y no se presenta en esta ni siquiera la estructura química; además siendo un inhibidor de cinasa debe hacerse dependiente de la reivindicación 1. La misma no se acepta.

La Reivindicación 8; desea proteger un compuesto de fórmula (I), el cual no se encuentra definido por sus características técnicas esenciales sino por su uso. La misma no se acepta".

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que las reivindicaciones 7 y 8 del capítulo reivindicatorio actualmente estudiado han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio ahora modificado, acogiendo así las recomendaciones expuestas en el Concepto Técnico No. **0085** y superando de esta forma tales objeciones.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO**

De otra parte, el señor Examinador ha manifestado en su Concepto Técnico que *"La reivindicación 9, reclama usos, y de acuerdo con la legislación Colombiana, los usos reclamados no se consideran para protección por patente"*.

Sobre este particular, me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 9 actualmente presentada, superando de esta forma la objeción arriba señalada.

Como consecuencia de los cambios anteriormente mencionados, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio ahora presentado queda constituido por **7** reivindicaciones únicamente, en las que se ha corregido la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes en concordancia con las modificaciones realizadas, de forma tal que la reivindicación 10 actualmente presentada corresponde ahora a la reivindicación 7 del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto a la presente respuesta.

Sobre este particular, me permito manifestar que las anteriores modificaciones **no amplían** en forma alguna el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, ya que por el contrario corresponden a una clara limitación del alcance de protección pretendido con respecto a la materia actualmente reivindicada, siendo una restricción que tiene un sustento adecuado en la memoria descriptiva, particularmente en los ejemplos de la misma.

En consecuencia, tanto el título de la solicitud como el capítulo reivindicatorio tal como han sido modificados son totalmente claros en la definición y alcance del objeto de la invención, superando de ésta forma las observaciones expuestas en el Concepto Técnico No. **0085** en relación con la claridad de la solicitud, cumpliendo así con las disposiciones de los Artículos 28 y 30 de la Decisión Andina 486 de 2000. De igual forma, mediante la eliminación de la reivindicación 9, se cumplen a cabalidad las exigencias de los artículos 14 y 21 de la mencionada decisión 486 respecto de la no patentabilidad de materia relacionada con un uso.

5. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD – NOVEDAD

Finalmente, el señor Examinador ha establecido que la Novedad de las reivindicaciones 1 a 10 de la presente invención se ve afectada por la existencia de las enseñanzas de la solicitud de patente colombiana CO 2005/119403, argumentando para ello que *"D1 divulga macrocilcos de quinazolina, los cuales poseen una actividad anti-proliferativa, tal como una actividad anti-cáncer y los cuales se usan en la preparación de medicamentos para tratar trastornos hiperproliferativos tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer"*, estableciendo a continuación que a partir de una comparación estructural entre el compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud y el compuesto de fórmula general (I) de D1 se observa que *"Las características esenciales del compuesto de fórmula (XV) (sic) que se encuentran descritas en la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en D1, es decir: los significados para los radicales R1, R2, R3, R4, X1, X2, Y y Z... Por lo tanto el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 y sus dependientes, con sus respectivas composiciones farmacéuticas, no son nuevos"*.

Frente al análisis de novedad realizado por el señor Examinador, me permito dirigir su atención al hecho de que las reivindicaciones han sido modificadas de forma tal que ahora resultan mucho más específicas y restringidas, pero más importante aún, me permito remitir al señor Examinador al hecho de que tal como ha sido consignado al final de la reivindicación 1, se ha señalado que los compuestos de la invención se caracterizan "... adicionalmente en que ya sea...", haciendo a los compuestos de la invención novedosos frente a las enseñanzas de D1, tal como me permito demostrar a continuación.

En efecto, esta caracterización adicional de carácter limitante indica a la persona versada en la materia que al menos uno de Y o R⁴ es bien sea Y como **-alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-** o R⁴ como un grupo **alquiloxi de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente**, lo que significa que **al menos una de estas restricciones está presente en los compuestos de acuerdo con la forma como han sido definidos en la reivindicación 1.**

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que ninguno de los compuestos en D1 presenta una restricción de forma tal que presente ya sea un grupo Y tal como **-alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-** o un grupo R⁴ del tipo **alquiloxi de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente**, situación que se puede comprender mejor mediante el siguiente ejemplo: tomemos como referencia el compuesto 25 del documento D1, en donde, de acuerdo con la nomenclatura de la reivindicación 1, Y = alquilo C₃₋₉, X¹ = O, X² = O, R¹, R² y R³ = H y R⁴ = alquiloxi C₁₋₄ **no sustituido**.

De acuerdo con lo anterior, un compuesto como el compuesto 25 de D1 no cumple con los requerimientos de la presente invención, toda vez que $Y = \text{alquilo } C_{3-9}$ y $R^4 = \text{alquiloxi } C_{1-4}$ **no sustituido** y, por lo tanto, no está cubierto por el alcance de la presente solicitud, puesto que de acuerdo con la restricción impuesta al final de la reivindicación 1 cuando Y es cualquier grupo diferente a ***-alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-***, entonces el grupo R^4 **debe corresponder a *alquiloxi de C_{1-4} sustituido*** con al menos uno de los sustituyentes listados al final de la reivindicación 1.

De manera análoga, cuando el grupo R^4 no tiene el significado de ***alquiloxi de C_{1-4} sustituido con al menos un sustituyente***, entonces el grupo Y debe corresponder a ***-alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-***, siendo ésta una condición estructural que de ninguna forma se observa o presenta en las enseñanzas del documento citado.

De conformidad con el anterior análisis, es claro entonces que dadas las restricciones que han sido realizadas por parte del solicitante a las definiciones de los sustituyentes que hacen parte de la fórmula (I) de la reivindicación 1 modificada, particularmente en relación con los grupos Y y R^4 , se evita cualquier tipo de superposición o coincidencia con los compuestos que se pueden derivar de la fórmula general (I) del documento D1, superando de esta forma las objeciones expuestas en el Concepto Técnico No. **0085** en contra del requisito de Novedad de la presente solicitud.

En consecuencia, dados los diversos cambios efectuados sobre el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, es posible afirmar que la materia objeto de la presente invención tal como ha sido ahora reclamada cumple con los requisitos de Claridad y Novedad exigidos en los Artículos 28, 30 y 16, respectivamente, de la Decisión Andina 486 de 2000, superando así en forma clara y contundente las objeciones que al respecto fueron señaladas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **0085**, de forma tal que se pueda avanzar en el presente trámite en forma positiva para los intereses del solicitante.

6. Anexo me permito presentar copia de las nuevas páginas 135 a 142 correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza al actualmente presentado, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

7. 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 CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPUBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con C.C. 39690713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 Q. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 38)

06 MAYO 2011


ALICIA LLORED RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



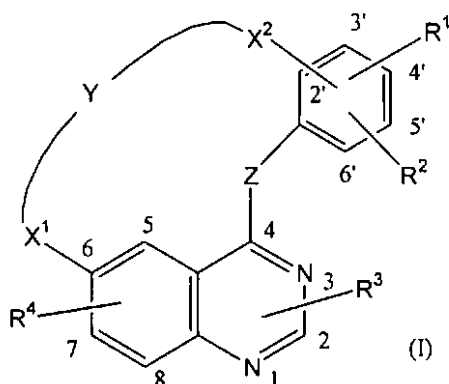




Jonny Nolasco
Monica Bohorquez
C.C. 15.975.013
Vot

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



las formas de N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas, en donde

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O u -O-alquilo-C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, -CO-alquilo-C₁₋₂-, NR¹² o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, o halo;

R² representa hidrógeno, ciano, halo, o alquilo de C₂₋₆;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ o R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, NR³⁷R³⁸-carbonilo, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, o Het²-;

R⁷ representa hidrógeno, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄;

R^8 representa alquiloxicarbonilo de C_{1-4} ; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquiloxi de C_{1-4} ; o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, alquilcarboniloxi de C_{1-4} , hidroxi-alquiloxi de C_{1-4} ;

R^9 representa hidrógeno;

R^{10} representa alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

R^{12} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo;

R^{14} y R^{15} son cada uno seleccionados en forma independiente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , o Het^{15} -alquilo de C_{1-4} ;

R^{16} y R^{17} representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} ; o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} sustituido con Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxi y alquiloxi de C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilcarbonilo de C_{1-4} , o alquiloxicarbonilo de C_{1-4} ;

R^{37} y R^{38} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4} ;

Het² representa un heterociclo seleccionado de piperazinilo, o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo o alquilo de C₁₋₄-NR²⁷R²⁸;

Het¹⁵ cada uno en forma independiente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄;

Het²⁵ representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo-oxi-C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄;

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro; caracterizado adicionalmente en que ya sea

Y representa -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; o

R⁴ representa alquilo-oxi de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo-oxi de C₁₋₄-alquilo-oxi de C₁₋₄, NR³⁷R³⁸-carbonilo-oxi, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, o Het²-; en donde R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, NR²⁵R²⁶, alquilcarbonilo-oxi de C₁₋₄;

Het² representa un heterociclo seleccionado de piperazinilo sustituido con mono- o di(alquilo de C₁₋₄) aminocarbonilo;

o Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está opcionalmente sustituido con mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X^1 representa O, -O-alquilo- C_{1-2} ;

X^2 representa un enlace directo, -alquilo- C_{1-2} , CO-alquilo de C_{1-2} o NR^{12} -alquilo- C_{1-2} ;

R^1 representa hidrógeno o halo;

R^2 representa hidrógeno, halo o alquilo de C_{2-6} ;

R^3 representa hidrógeno;

R^4 representa alquilo de C_{1-4} , o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , NR^7R^8 o Het²;

R^7 representa hidrógeno, hidroxialquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ;

R^8 representa alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o $NR^{25}R^{26}$;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar⁶-sulfonilo;

R^{14} y R^{15} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{16} y R^{17} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con Het²⁵; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilcarbonilo de C_{1-4} ;

Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} -NR²⁷R²⁸; o Het² representa piperazinilo sustituido con alquilo de C_{1-4} -NR²⁷R²⁸;

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperazinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4} ; o

Ar⁶ representa fenilo sustituido opcionalmente con nitro;

adicionalmente caracterizado en que ya sea

Y representa -alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; o

R⁴ representa alquilo de C_{1-4} sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , NR⁷R⁸ o Het².

3. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2 donde:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C_{3-9} , -alquilo- C_{1-5} -NR¹³-alquilo- C_{1-5} , -alquilo- C_{1-5} -NR¹⁴-CO-alquilo- C_{1-5} , -alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O, -O-alquilo- C_{1-2} ;

X² representa un enlace directo, -alquilo- C_{1-2} - o NR¹²-alquilo- C_{1-2} ;

R¹ representa hidrógeno o halo;

R² representa hidrógeno, halo, alquilo de C_{2-6} ;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo de C_{1-4} , o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxialquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , NR⁷R⁸ o Het²;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^8 representa alquilocarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , o $NR^{25}R^{26}$;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo;

R^{14} y R^{15} representan hidrógeno;

R^{16} y R^{17} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con Het^{25} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

Het^2 representa 1,1-dioxotiomorfolinilo, o piperazinilo donde dicho Het^2 está sustituido opcionalmente con alquilo de C_{1-4} - $NR^{27}R^{28}$;

Het^{25} representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperazinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} o polihidroxialquilo de C_{1-4} ;

Ar^6 representa fenilo sustituido opcionalmente con nitro;

adicionalmente caracterizado en que ya sea

Y representa $-alquilo-C_{1-2}-NR^{23}-CO-CR^{16}R^{17}-NH-$; o

R^4 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , NR^7R^8 o Het^2 .

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones

1 a 3, caracterizado además porque:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O o -O-alquilo-C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, o NR¹²-alquilo-C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno o halo;

R² representa halo;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de Het², NR⁷R⁸, hidroxilo y alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄-;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con NR²⁵R²⁶ o alquilsulfonilo de C₁₋₄;

R¹² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo;

R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno;

R¹⁶ y R¹⁷ representan hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o R¹⁶ y R¹⁷ tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R²³ representa alquilo de C₁₋₄;

R²⁵ y R²⁶ cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C₁₋₄;

R²⁷ y R²⁸ cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C₁₋₄;

Het² representa piperazinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con alquilocarbonilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄-NR²⁷R²⁸;

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅- o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O;

X² representa un enlace directo o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno;

R² representa halo;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄-;

R¹² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo;

R¹⁶ y R¹⁷ tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R²³ representa alquilo de C₁₋₄;

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el sustituyente X² está en posición 2', el sustituyente R¹ representa hidrógeno o halo y está en posición 4', el sustituyente R² representa halo y está en posición 5', el sustituyente R³ está en posición 2 y el sustituyente R⁴ en posición 7 de la estructura de fórmula (I).

7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad efectiva inhibidora de cinasa de un compuesto como el que se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.