



No. 07-092923- -00003-0000

Fecha: 2011-05-27 16:53:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

As. 104859

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **07 092923**– solicitud de patente de invención a favor de **AZTRAZENECA AB.** Título **DERIVADOS DE PIRAZOL UTILES EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DE NEOPLASIAS MALIGNAS, PROCESO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS COMPRENDEN**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio No. 04031 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 4 de marzo de 2011.

1. Excepciones de patentabilidad y usos

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 14 reivindicaciones. En dicho pliego se han eliminado las reivindicaciones 14 a 20 y 22 a 28 objetadas por comprender materia no patentable.

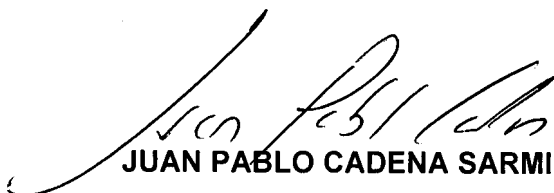
Teniendo en cuenta entonces que el nuevo pliego reivindicatorio contiene materia patentable y que el señor Examinador ha reconocido la novedad y nivel inventivo del compuesto reivindicado, solicito la concesión de privilegio de patente a la presente invención.

2. Anexos

2.1. Nuevo pliego reivindicatorio

Del Señor Director

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

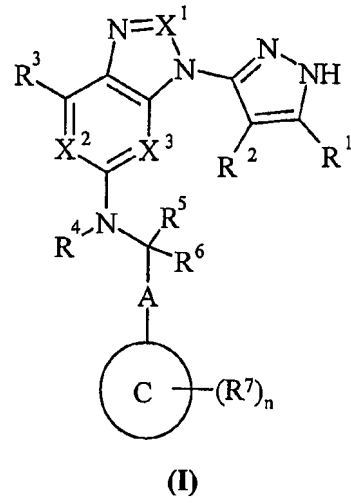
Calle 70 A No. 4 - 41

Bogotá, 26 de mayo de 2011

3

Reivindicamos:

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R¹ y **R²** se seleccionan independientemente de hidrógeno halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde **R¹** y **R²** independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más **R⁸**; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de **R⁹**;

X¹, **X²** y **X³** son independientemente =N- o =CR¹⁰-;

R³ y **R¹⁰** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil-R¹¹- o heterociclil-R¹²-; en donde **R³** y **R¹⁰** independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más **R¹³**; y en donde, si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de **R¹⁴**;

R⁴ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido; en donde dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de uno o más **R¹⁵**;

4

R⁵ y **R⁶** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; en donde **R⁵** y **R⁶** independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más **R¹⁶**; y en donde, si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de **R¹⁷**;

A es un enlace directo o C₁₋₂alquileno; en donde dicho C₁₋₂alquileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más **R¹⁸**;

Anillo C es carbociclilo o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de **R¹⁹**;

R⁷ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil o heterociclil; en donde **R⁷** puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más **R²⁰**; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de **R²¹**;

n es 0, 1, 2 ó 3; en donde los valores de **R⁷** pueden ser los mismos o diferentes;

R⁸, **R¹³**, **R¹⁵**, **R¹⁶**, **R¹⁸** y **R²⁰** se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil-**R²²**- o heterociclil-**R²³**-; en donde **R⁸**, **R¹³**, **R¹⁵**, **R¹⁶**, **R¹⁸** y **R²⁰** independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más **R²⁴**; y en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de **R²⁵**;

R⁹, **R¹⁴**, **R¹⁷**, **R¹⁹**, **R²¹** y **R²⁵** se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde **R⁹**, **R¹⁴**, **R¹⁷**, **R¹⁹**, **R²¹** y **R²⁵** independientemente entre sí pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más **R²⁶**;

5

R^{24} y R^{26} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$, $C_{1-6}alquilsulfonilamino$, carbocicliil o heterocicliil; en donde R^{24} y R^{26} independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^{27} ; y en donde si dicho heterocicliil contiene una fracción $-NH-$, ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^{28} ;

R^{11} , R^{12} , R^{22} y R^{23} se seleccionan independientemente de un enlace directo, $-O-$, $-N(R^{29})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{30})C(O)-$, $-C(O)N(R^{31})-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^{32})-$ o $-N(R^{33})SO_2-$; en donde R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y s es 0-2;

R^{27} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N -metil- N -etilamino, acetilamino, N -metilcarbamoilo, N -etilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, N -metil- N -etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfínilo, etilsulfínilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo o N -metil- N -etilsulfamoilo; y

R^{28} se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, $C_{1-6}alquilsulfonilo$, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, carbamoilo, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

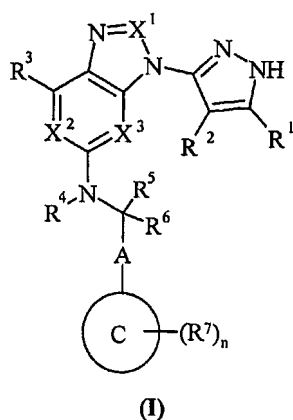
o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 1 en donde R^1 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y carbocicliil.

3. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2 en donde R^2 es hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, carbamoilo, C_{1-6} alquilo y $C_{1-6}alcoxycarbonilo$; en donde R^3 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{13} ; y R^{13} es hidroxí.

- 6
5. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R^4 es hidrógeno.
 6. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse de manera opcional en carbono por uno o más R^{16} ; en donde R^{16} es hidroxilo.
 7. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde A es un enlace directo o C_{1-2} alquileno; en donde dicho C_{1-2} alquileno puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{18} ; en donde R^{18} es hidroxilo.
 8. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde Anillo C es fenilo, piridilo, 1,3-benzodioxolilo o 1H-indolilo.
 9. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde R^7 se selecciona de halo y C_{1-6} alquilo; en donde R^7 puede sustituirse opcionalmente por uno o más R^{20} ; en donde R^{20} es halo.
 10. Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde n es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes.
 11. Un compuesto de fórmula (I) :



R^1 se selecciona de metil, isopropoxi y ciclopropilo;
 R^2 es hidrógeno;
 X^1 , X^2 y X^3 son independientemente =N- o =CR¹⁰-;

7

R^3 se selecciona de hidrógeno, ciano, carbamoilo, metilo, hidroximetilo y metoxycarbonilo;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, carbamoilo, metilo, aminometilo y acetilaminometilo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo o hidroximetilo;

R^6 se selecciona de hidrógeno o hidroximetilo;

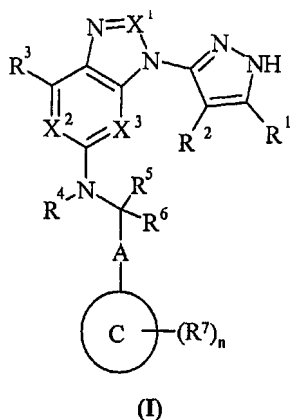
A es un enlace directo, metileno o hidroximetileno;

Anillo C es fenilo, pirid-2-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo o 1H-indol-3-ilo

R^7 es trifluorometilo y fluoro; y

n es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R^7 pueden ser los mismos o diferentes; o su sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (I):



seleccionado de:

(2R)-2-[9-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metil-9H-purin-2-ilamino]-2-(4-fluorofenil)etanol;

(2R)-2-[[9-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-9H-purin-2-il]amino]-2-(4-fluorofenil)etanol;

N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-9-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-9H-purin-2-amina;

3-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-3H-imidazo [4,5-b]piridin-5-amina;

3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-(piridin-2-il)etil)-3H-imidazo [4,5-6]piridin-5-amina;

N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo [4,5-b]piridin-5-amina;

(2R)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-6]piridin-5-ilamino)etanol;

6-cloro-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina;

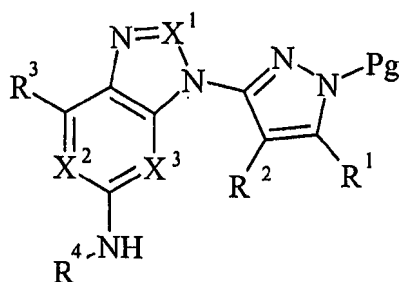
3-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-[(*S*)-1-(4-fluorofenil)etil]-3*H*-benzo [d]imidazol-5-
amina; y

N-((1-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((*S*)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-1*H*-
benzo[d]imidazol-5-il)metil)acetamida;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

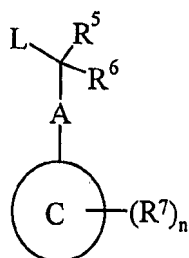
13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, proceso que, en donde grupos variables son, a menos que se especifique lo contrario, como se define en la reivindicación 1, comprende:

Proceso a) reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

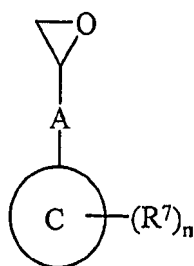
en donde Pg es un grupo protector nitrógeno, con un compuesto de fórmula (III):



(III)

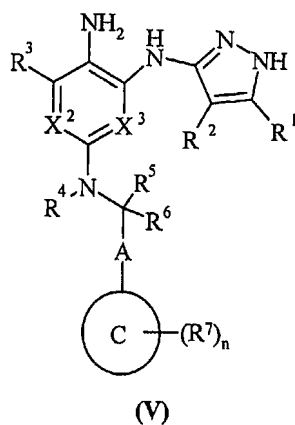
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso b) para compuestos de fórmula (I) en donde R⁵ es hidroximetilo y R⁶ es hidrógeno; reacción de un compuesto de fórmula (II) con un epóxido de fórmula (IV):

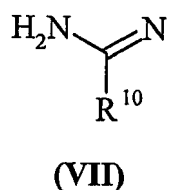


(IV)

Proceso c) para compuestos de fórmula (I) en donde X¹ es =CR¹⁰-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

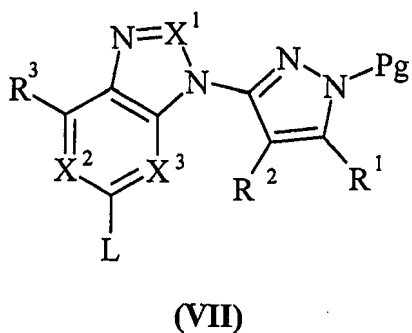


(V) con un compuesto de fórmula (VI):

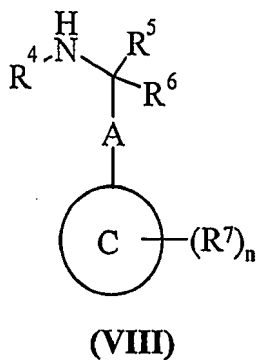


Proceso d) para compuestos de fórmula (I) en donde X^1 es =N-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con una solución de NaNO_2 acuoso;

Proceso e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



en donde L es un grupo desplazable y Pg es un grupo protector nitrógeno; con una amina de fórmula (VIII):



y, después, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) retira cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.