



No. 07-090213- -00004-0000

Fecha: 2011-11-22 17:28:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

As. 104858

Señor

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

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 07 090213 solicitud de patente de invención a favor de **ASTRAZENECA AB.** Título **DERIVADOS DE PIRAZOLILAMINOPIRIDINA UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASA**

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 concepto técnico numero 01570 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 15 de julio de 2011.

Presento a consideración el señor examinador, un nuevo pliego reivindicatorio en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

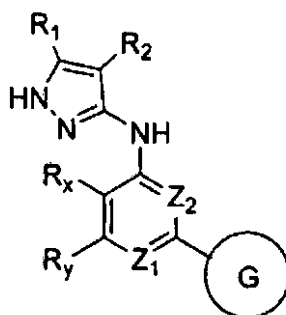
Las variables X^1 , X^2 , X^3 y X^4 en la reivindicación 1 han sido modificadas por las variables CR^8 , CR^9 , CR^{10} y N respectivamente. Estas modificaciones se encuentran debidamente sustentadas toda vez que en el pliego inicial se establecía que uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 era = N-, y los otros tres se seleccionaban independientemente de CR^8 , CR^9 , y CR^{10} .

El radical R^3 ha sido remplazado por hidrógeno y la variable A ha sido eliminada del compuesto de fórmula (I). Estos cambios se encuentran debidamente sustentados en la descripción. De igual manera, las estructuras de los intermediarios de formula (II), (V), (VI), (VIII) y (X) han sido modificadas reemplazando las variables X^1 , X^2 , X^3 y X^4 con CR^8 , CR^9 , CR^{10} y N respectivamente.

Los radicales R^8 , R^9 y R^{10} sobre el anillo de piridina corresponden a hidrogeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil y alquilo C_{1-6} según la nueva reivindicación 1.

Novedad

En cuanto al a novedad del compuesto de fórmula (I), deseamos resaltar que los radicales R^8 , R^9 y R^{10} ya no corresponden a anillos carbocíclico o heterocíclicos. Contrario a la presente invención, en el compuesto revelado en D1, el anillo G, el cual se encuentra unido covalentemente al anillo central se define como un anillo carboxílico o heterocíclico. Por lo tanto, en D1, el anillo central debe estar sustituido directamente con un anillo carbocíclico o heterocíclico.

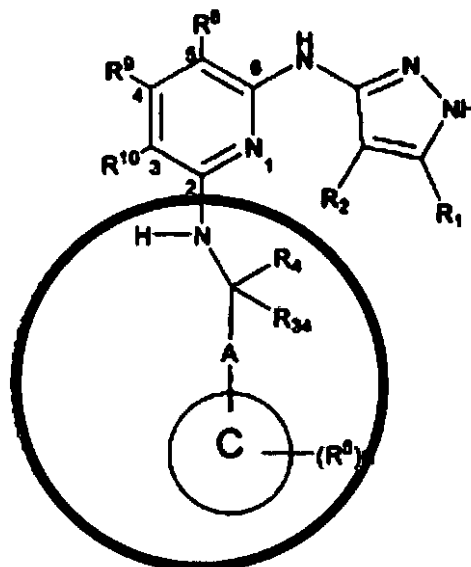


Compuesto de D1

Contrario a D1, el anillo de piridina del compuesto de formula (I) reivindicado no se encuentra covalentemente unido a un anillo carbocíclico o heterocíclico. En efecto, el anillo de piridina se encuentra sustituido por radicales distintos a carbociclo o heterociclo tal como se observa en la nueva reivindicación 1.

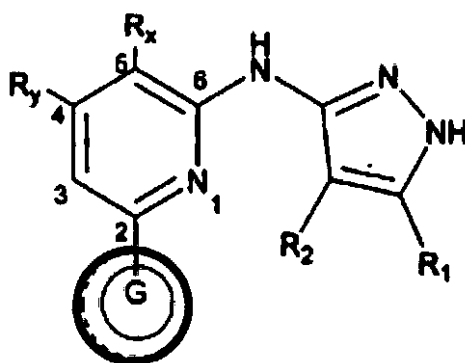
Por otra parte, deseamos hacer notar al señor examinador otra diferencia sustancial en el compuesto de formula (I) reivindicado frente al compuesto revelado en D1.

El compuesto de la presente invención presenta un grupo pirazol 3-il amino en la posición 6 del anillo de piridina (ver formula abajo). De igual manera, presenta un grupo **-NR3-C(R4)(R34)-A-(anillo C)-(R5)n** en la posición 2 del anillo de piridina tal como se observa a continuación:



Compuesto de formula (I) reivindicado

Por su parte, en el compuesto de D1, asumiendo que Z_2 sea un átomo de nitrógeno y Z_1 un átomo de carbono, entonces tendríamos que el sustituyente en la posición 2 del anillo de piridina sería el anillo G el cual necesariamente es un anillo heterociclo o carbociclo.



Compuesto revelado en D1

COMPUESTO DE D1	COMPUESTO REIVINDICADO

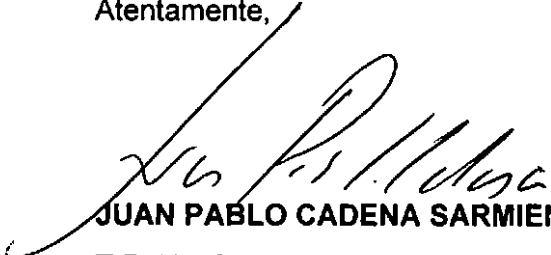
De lo anterior queda claro que los sustituyentes sobre la posición 2 del anillo de piridina tanto en la invención como en D1 son claramente diferentes. Por las anteriores razones, consideramos que se ha demostrado la novedad del compuesto de la presente invención sobre el compuesto de D1.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

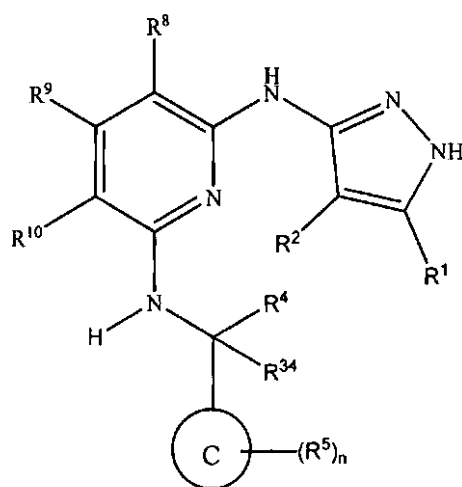
T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



(I)

en donde:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, , alcoxiC₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquilC₁₋₆)₂amino, alcanilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquil C₁₋₆S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcóxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo y alquilsulfonilamino C₁₋₆;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, el cual puede ser opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más grupos hidroxi;

R³⁴ es H o alquilo C₁₋₆, el cual puede ser opcionalmente sustituido en un carbono por uno o más grupos hidroxi;

el anillo C es fenilo, piridilo o pirimidinilo;

R⁵ se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquilC₁₋₆S(O)_a en donde a es 0 a 2, alcóxicarbonilo C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, y alquilsulfonilamino C₁₋₆;

n es 0, 1, 2, o 3;

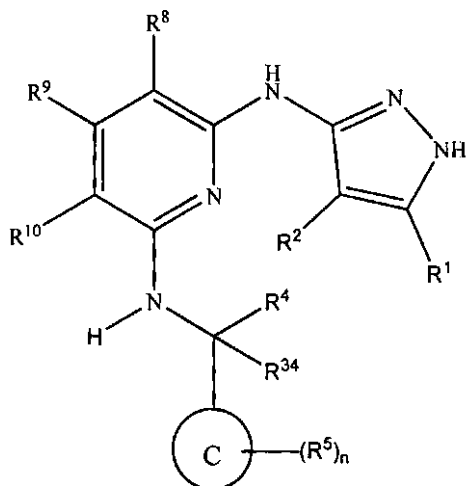
R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrogeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, y C₁₋₆alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^1 es isopropoxi.
3. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^1 es ciclopropilo.
4. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^1 es *t*-butil.
5. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^2 es hidrogeno.
6. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^4 es metilo.
7. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^{34} es hidrogeno.
8. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anillo C es piridilo.
9. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el anillo C es 2-piridilo.
10. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el anillo C es 3-piridilo.
11. Un compuesto de formula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^5 es halo.
12. Un compuesto de formula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^5 es flúor.
13. Un compuesto de formula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde *n* es 1 o 2.

14. Un compuesto de formula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica la reivindicación 13, en donde n es 1.

15. Un compuesto de formula (I) como se reivindica en la reivindicación 1:



(I)

seleccionado de:

(S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)-4-(metilamino)nicotinonitrilo;

(S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)nicotinonitrilo;

(S)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo;

(S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)-4-(isopropilamino)nicotinonitrilo;

(S)-5-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)nicotinonitrilo;

6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-[(1S)-1-(3,5-difluoropiridin-2-il)etil]amino)-5-fluoronicotinonitrilo;

(S)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo;

(S)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil) etilamino)nicotinonitrilo;

(R)-6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino)nicotinonitrilo; y

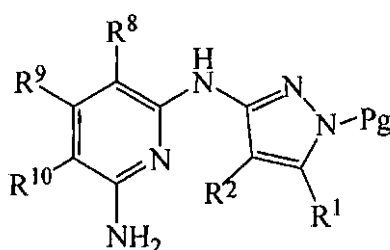
(R)-5-fluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (S)-5-fluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etilamino)-6-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-ilamino)nicotinonitrilo o su sal farmacéuticamente aceptable.

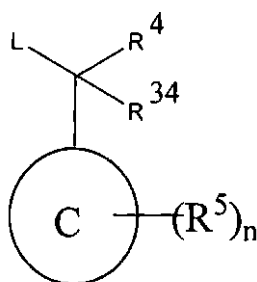
17. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 1, dicho proceso comprende:

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



(II)

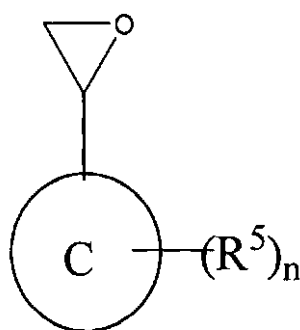
en donde Pg es un grupo protector nitrógeno; con un compuesto de fórmula (III):



(III)

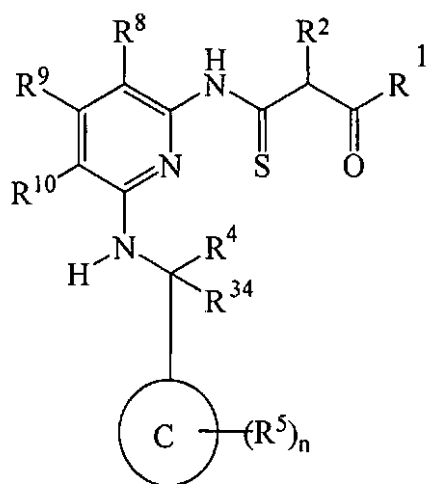
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso b) para compuestos de fórmula (I) en donde R⁴ es hidroximetilo y R³⁴ es hidrógeno; reacción de un compuesto de fórmula (II) con un epóxido de fórmula (IV):



(IV);

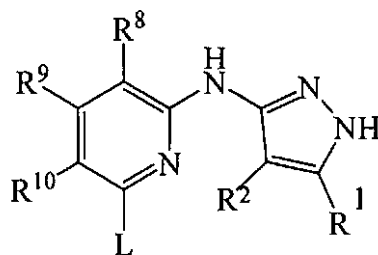
Proceso c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

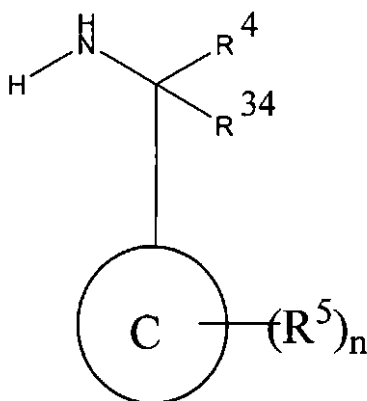
con hidrazina;

Proceso d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



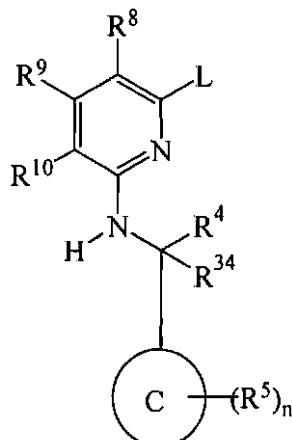
(VI)

en donde L es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (VII):



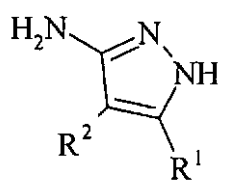
(VII);

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



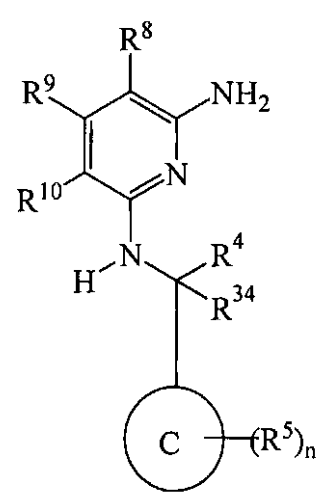
(VIII)

en donde L es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (IX):



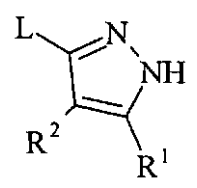
(IX);

Proceso f) hacer reaccionar una amina de fórmula (X):



(X)

con un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

- en donde L es un grupo desplazable;
y, después, si es necesario:
i) retirar cualquier grupo protector;
ii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-16, junto con por lo menos una sustancia portadora, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable