



No. 08-080917- -00005-0000

Fecha: 2012-10-10 16:39:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

As. 107.898

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

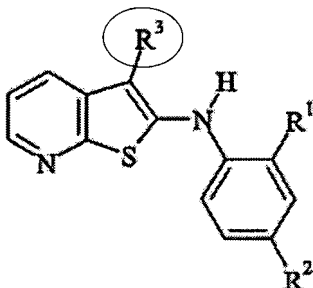
REF: Expediente No. **08-80917**– solicitud de patente de invención a favor de **UCB PHARMA S.A.** Título **DERIVADOS DE TIENO-PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE MEK.**

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 número 12518 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 18 de Julio de 2012.

Con la intención de subsanar las objeciones emitidas por el señor Examinador, nos permitimos presentar a su consideración un nuevo pliego reivindicatorio, compuesto por (10) diez reivindicaciones, el cual reemplaza el pliego anterior, y presenta un alcance significativamente limitado, encontrándose plenamente sustentado en la descripción.

De esta manera, en la reivindicación 1 se ha realizado una restricción correspondiente a R^3 en la formula (I), el cual específicamente se encuentra representado por $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, considerando que el soporte de dicha selección se encuentra debidamente consignado en la descripción.



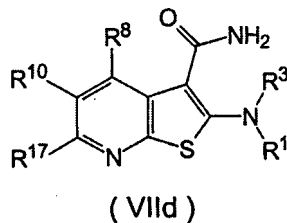
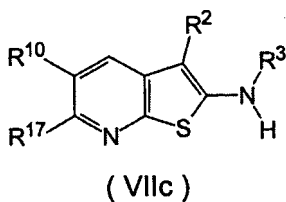
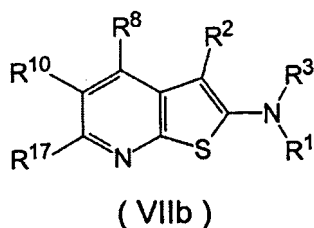
Con relación a la objeción de claridad presentada con respecto a la expresión "pudiendo estar cualquier de dichos grupos sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes", referida concretamente a los posibles sustituyentes del grupo cíclico $-NR^bR^c$, nos permitimos indicar que dichos sustituyentes han sido especificados, de acuerdo con lo argumentado en la descripción, y dicho grupo cíclico puede encontrarse sustituido por uno o dos de los compuestos citados.

En lo que respecta a excepciones de patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso citadas por su despacho, ponemos en manifiesto del señor Examinador que las reivindicaciones originales 9 y 10 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio con el fin de superar las objeciones pertinentes.

En conclusión, consideramos que el alcance de las nuevas reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la totalidad de las enseñanzas de la descripción por la cual solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

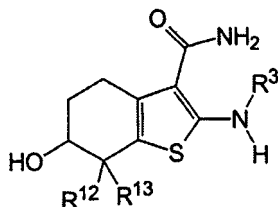
Con relación a las objeciones que conciernen a la ausencia de nivel inventivo, expondremos los argumentos que defienden tal característica de la invención frente a los documentos citados por el señor Examinador.

En lo que respecta a D1, concordamos con el señor examinador en que la formula Markush descrita en D1 abarca genéricamente los derivados tieno [2,3-b] sustituidos de la presente invención, específicamente los compuestos VIIb, VIIc y VIId de D1 cuyas formulas químicas exponemos continuación:



No obstante la formula reivindicada se encuentra descrita de forma genérica en D1, ninguno de los compuestos denominados como A1-A122, B1-B286, o C1-C53 revelados en D1 incorporan el núcleo tieno[2,3-b]piridina característico de los compuestos de la presente invención.

Otra de las diferencias con respecto a D1, se encuentra en el radical R³ de la presente invención. Este radical R³ de la invención corresponde al radical R² de D1. Dicho radical R² en D1 corresponde a un residuo -CO-NH-R⁴ el cual contrasta con la definición de R³ en la presente invención que corresponde a -CO-NR^bR^c en donde NR^bR^c representa una molécula seleccionada de azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazin-1-ilo. Para resaltar aún más dicha diferencia traemos no de los compuestos descritos en D1:



(Ile)

Compuesto de D1

En la anterior formula vemos que efectivamente R² es un sustituyente -CO-NH-R⁴ y de acuerdo a las definiciones genéricas de R⁴ en la descripción de D1, ninguna de dichas definiciones corresponde a la definición de la presente invención en donde NR^bR^c es una molécula cíclica seleccionada de azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazin-1-ilo. Eso nos permite concluir que efectivamente el compuesto de la nueva reivindicación 1 se encuentra por fuera del alcance de la formula Markush de D1.

Otra de las diferencias, entre la invención y D1 se encuentra en el problema técnico a resolver por la presente invención. En D1 por ejemplo, los compuestos allí revelados son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas e inflamación, sin embargo, notamos que D1 no revela en ninguna parte que se haga referencia al mecanismo de acción de los compuestos descritos, particularmente, D1 no hace ninguna referencia a que los compuestos allí revelados sean útiles como inhibidores MEK. Por lo tanto, una persona

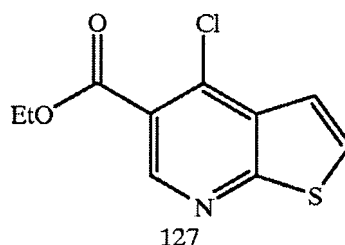
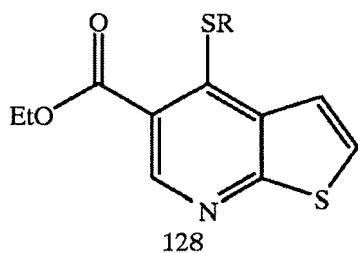
versada en la materia no tomaría D1 como punto de partida para el desarrollo de nuevos compuestos inhibidores de MEK.

Por otra parte, reiteramos que ninguno de los compuestos incluidos en D1 incorpora el núcleo tieno[2,3-*b*]piridina, motivo por el cual consideramos que éste aspecto corresponde a una falta de motivación para el versado en la materia que pretende enfocarse en el núcleo tieno[2,3-*b*]piridina para la búsqueda de compuestos capaces de solucionar el problema técnico planteado.

Insistimos nuevamente en que las diferencias entre el radical R³ de la presente invención que corresponde al radical R² de D1. En D1 se presenta una molécula no cíclica representada por la fórmula -CO-NH-R⁴ mientras que en la presente invención el sustituyente R³ representado como -CO-NR^bR^c representa claramente una molécula cíclica en donde R^b y R^c se unen junto con el átomo de nitrógeno de la amida para formar compuestos como azetidin-1-il, pyrrolidin-1-il, etc, descritos en la reivindicación 1.

En este sentido consideramos que una persona versada en la materia no se habría guiado por las enseñanzas de D1 para alcanzar los compuestos de la presente invención.

En lo que respecta a D2 también concordamos con el señor examinador con el hecho de que los compuestos revelados en dicho documento abarcan de manera general los derivados tieno[2,3-*b*]piridina de la presente invención. Específicamente, hacemos referencia a los compuestos 127 a 134 de D2 de donde extremos las siguientes dos fórmulas químicas:

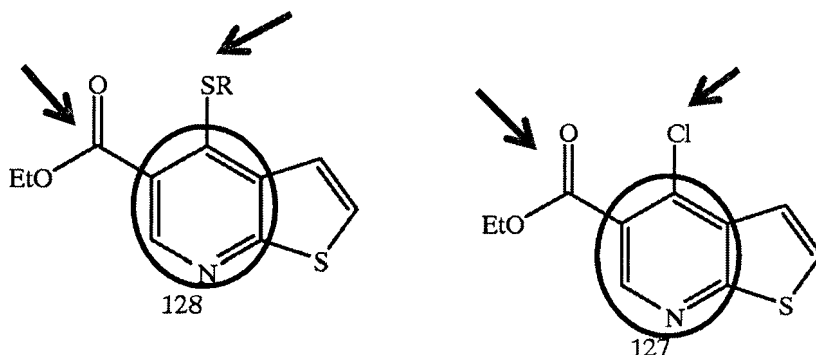


En las dos fórmulas químicas descritas, aunque presentan el núcleo tienopiridina característico de los compuestos de la invención, notamos que los patrones de sustitución específica de los compuestos reivindicados no se encuentran revelados en D2. En

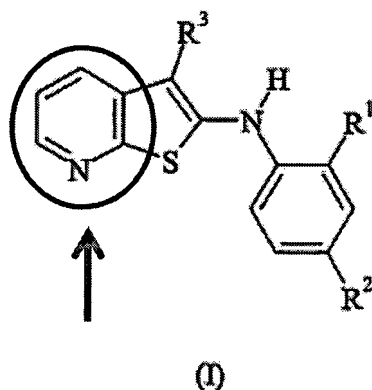
particular, en D2 observamos un grupo éster y un átomo de azufre los cuales no se encuentran en las definiciones de la presente invención.

Adicionalmente, si bien es cierto D2 revela cerca de 340 compuestos, los únicos ejemplos que incorporan el núcleo tieno [2,3-b]piridina son los revelados en los ejemplos 132-134 y 136 a 137.

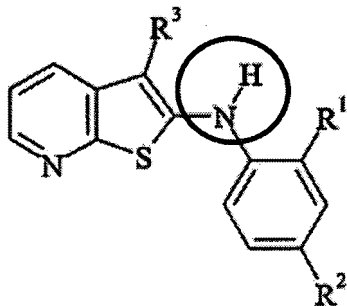
Volviendo a los ejemplos 127 y 128, vemos que sus estructuras no se relacionan de ninguna manera con los compuestos de la invención. Por ejemplo, todos los compuestos de D2 (formulas 127 a 134 y ejemplos 132 a 134) se encuentran sustituidos en el anillo de piridina tal como exponemos a continuación:



Las anteriores sustituciones sobre el anillo de piridina del documento D2 contrastan en gran medida con el patrón de sustitución de los compuestos de la presente invención en donde el anillo de piridina NO se encuentra sustituido.



Adicionalmente, los compuestos revelados en D2 no se encuentran sustituidos en la posición 2 del anillo de tiofeno con un grupo anilino.



(I)

De igual manera, deseamos resaltar que el sustituyente $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ correspondiente a R^3 en la presente invención tampoco se encuentra revelado en el correspondiente radical R^4 de D2. De manera particular, el versado en la materia no habría reemplazado la amida no cíclica de D2 representada por la formula $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_A\text{R}_B$ con el compuesto cíclico de la invención representado por la formula $-\text{CONR}^b\text{R}^c$

Esta diferencia junto con las expuestas previamente hace evidente que el compuesto reivindicado se encuentra totalmente por fuera del alcance del documento D2.

Además, notamos que mientras los compuestos revelados en D2 son usados en el tratamiento de desórdenes inflamatorios, es absolutamente claro que los compuestos generan su actividad mediante la inhibición de la expresión de e-selectina e ICAM-1. Como es bien sabido por el señor Examinador, los compuestos reivindicados en la presente solicitud son inhibidores potentes y selectivos de enzimas MEK. De esta manera, encontramos que D2 revela compuestos con un mecanismo de acción que difiere significativamente en el mecanismo por el cual actúan los compuestos de la presente invención.

En conclusión hemos demostrado que existen enormes diferencias entre los compuestos de la invención y los compuestos de D1 y D2 por lo que una persona versada en la materia no habría podido desarrollar los compuestos de la invención con los patrones de sustitución específicos a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

En este orden de ideas, la conclusión del examinador según la cual

“Un versado en la materia seleccionaría derivados tieno[2,3-b]piridina sustituido en la posición 2 por un grupo anilino definidos en los documentos D1 y D2 para obtener compuestos inhibidores específicas de MEK”

no es posible en vista de las evidentes diferencias estructurales entre los compuestos de la invención y el arte previo, sumado lo anterior a la diferencia de mecanismos de acción descritos en el arte previo.

A raíz 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

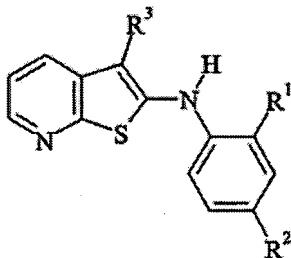
T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o *N*-óxido del mismo:



en donde

R^1 representa hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;

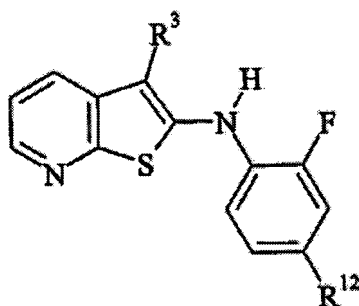
R^2 representa halógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^3 representa $-CONR^bR^c$

R^b y R^c , cuando se toman junto el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazin-1-ilo, pudiendo estar cualquiera de dichos grupos sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo(C_{1-6}), alcoxi(C_{1-6}), hidroxí, hidroxialquilo(C_{1-6}), aminoalquilo(C_{1-6}), aminohidroxialquilo(C_{1-6}), halógeno, oxo, alquilcarbonilo(C_{2-6}), carboxi, alcoxycarbonilo(C_{2-6}), di-alquilhidracinilcarbonilo(C_{1-6}), amino, alquilamino(C_{1-6}), di-alquilamino(C_{1-6}), alquilcarbonilamino(C_{2-6}), aminocarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo(C_{1-6}), di-alquilaminocarbonilo(C_{1-6}), aminosulfonilo, alquilsulfonilo(C_{1-6}), alquilaminocarbonil C_{1-6} alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} alquilo(C_{1-6}), carboxialquilo(C_{1-6}), alcoxycarbonil C_{2-6} alquilo(C_{1-6}), alcoxycarbonilamino(C_{2-6}) y alcoxi C_{2-6} carbonilaminoalquilo(C_{1-6}).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la molécula cíclica $-NR^bR^c$ representa azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo, pudiendo estar cualquiera de dichos grupos sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes como está definido en la reivindicación 1.
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los sustituyentes sobre la molécula cíclica $-NR^bR^c$, se seleccionan de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo(C_{1-6}), hidroxí, hidroxí-alquilo(C_{1-6}), amino, amino-alquilo(C_{1-6}), carboximetilo, alcoxycarbonilo C_{2-6} , alcoxycarbonil C_{2-6} -alquilo(C_{1-6}), di-alquilamino(C_{1-6}), alcoxycarbonilamino C_{2-6} y alcoxycarbonilamino C_{2-6} -alquilo(C_{1-6}).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los sustituyentes en el resto cíclico -NR^bR^c se seleccionan de metilo, metoximetilo, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, amino, aminometilo, carboximetilo, ter-butoxicarbonilo, etoxycarbonilmetil, dimetilamino, ter-butoxicarbonilamino y ter-butoxicarbonilaminometilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el resto cíclico -NR^bR^c representa 3-hidroxiacetidin-1-ilo, 3-aminoacetidin-1-ilo, 3-(aminometil)acetidin-1-ilo, 3-(terc-butoxicarbonilamino)acetidin-1-ilo, 3-(terc-butoxicarbonilaminometil)acetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-(metoxometil)pirrolidin-1-il, 3-hidroxipirrolodin-1-il, 3-aminopirrolidin-1-ilo, 3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)-piperidin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 4-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2-(hidroximetil)morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 2-(hidroximetil)piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(terc-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-ilo, 4-(etoxycarbonilmetil)piperazin-1-ilo u homopiperazin-1-ilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y *N*-óxidos del mismo:



(II)

en donde

R¹² representa halógeno; y

R³ es como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R¹² representa bromo o yodo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R¹² es yodo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:
N-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;

N-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;

[2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-ilo](pirrolidin-1-il)metanona;
éster terc-butílico del ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}piperidin-4-il)-carbámico;

diclorhidrato de (4-aminopiperidin-1-il)amida del ácido 2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico;

éster terc-butílico del ácido(1-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}azetidin-3-ilmetil) carbámico;

[3-(aminometil)azetidin-1-il]-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-metanona;

éster terc-butílico del ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-(3R)-pirrolidin-3-il) carbámico;

éster terc-butílico del ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-(3S)-pirrolidin-3-il) carbámico;

éster terc-butílico del ácido (1-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-azetidin-3-il)-carbámico;

[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-metanona;

[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-metanona;

(3-aminoazetidin-1-il)-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-(3-hidroxiacetidin-1-il)-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[2-(hidroximetil)-piperidin-1-il]-metanona;

{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(3S)-3-(hidroximetil)-morfolin-4-il]-metanona;

éster terc-butílico del ácido 4-{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-3-carbonil}-(3R)-3 (hidroximetil)piperazina-1-carboxílico;

2-[4-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)piperazin-1-il]etanol;

3-(1,4-diazepan-1-ilcarbonil)-N-(2-fluoro-4-yodofenil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;

N-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(piperazin-1-ilcarbonil)tieno[2,3-*b*]piridin-2-amina;

etil[4-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)-piperazin-1-il]acetato;

ácido [4-({2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}carbonil)piperazin-1-il]acético;

{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(2R)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona; y

{2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tieno[2,3-*b*]piridin-3-il}-[(2R)-2-(hidroximetil)-piperazin-1-il]-metanona.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato o *N*-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.