

1

Am

LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-258855-00005-0000

Fecha: 2014-10-20 16:49:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI. -F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPUESTOS QUÍMICOS DERIVADOS DE FENIL-1H-PIRAZOL-CARBOXAMIDA CON AFINIDAD POR LOS RECEPTORES ASOCIADOS CON LAS AMINAS TRAZA (TAARs)**".- Clase **A61K 31/4245**. -Expediente número **13-258.855**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 29 de Julio de 2014.

2. Con el fin de responder a las objeciones de claridad expuestas por el Señor Examinador, atentamente me permito presentar las siguientes modificaciones en la solicitud de patente en cuestión, por medio de las cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **Título de la solicitud**

De acuerdo con el señor Examinador, el título de la solicitud se debe modificar de tal manera que mencione en forma más específica el grupo principal y los sustituyentes relevantes de los compuestos que se reclaman.

Atendiendo a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido reemplazar el título de la invención (Derivados de pirazol), por el nuevo título:

"Compuestos químicos derivados de fenil-1H-pirazol-carboxamida con afinidad por los receptores asociados con las aminos traza (TAARs)"

En efecto, dicho nuevo título se refiere de manera más específica a las características estructurales comunes a los compuestos revelados en la presente invención, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

4. Claridad del capítulo reivindicatorio

De otro lado, el señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio aduciendo que en dicho documento se presentan los siguientes términos que no son concisos: "*opcionalmente sustituido*", "*alquilo inferior*", "*alcoxi inferior*" y "*alcoxialquilo*".

Atendiendo a lo anterior me permito manifestar que el solicitante ha decidido reemplazar a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio la expresión '*...opcionalmente sustituido...*' por la expresión '*...no sustituido o sustituido por...*'.

Así mismo se han reemplazado las expresiones '*alquilo inferior*' y '*alcoxi inferior*' por las nuevas expresiones '*alquilo_{C1-7}*' y '*alcoxi_{C1-7}*', lo cual encuentra pleno sustento en, por ejemplo, la página 6 (último párrafo) de la descripción.

Finalmente y en vista de lo arriba mencionado me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión (*el cual está compuesto por 12 reivindicaciones*) cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la invención.

5. Conclusión

De conformidad con los argumentos presentados para demostrar la claridad de la solicitud y teniendo en cuenta que el señor Examinador ha reconocido el cumplimiento de los requisitos de novedad y nivel inventivo, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y que dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. Anexo me permito presentar Copia de las páginas **73 a 78** que corresponde al **Capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **12** reivindicaciones

LLOREDA CAMACHO & CO.

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

7. En vista de 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,



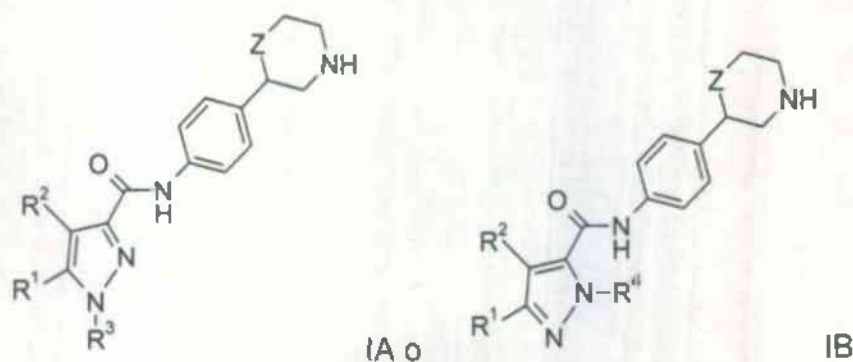
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las fórmulas:



en las que:

R^1 es hidrógeno o fenilo no sustituido o sustituido con halógeno, CN, alcoxi C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

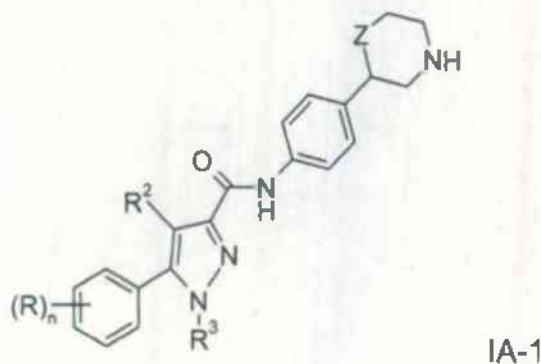
R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano o alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno, o es piridinilo no sustituido o sustituido por halógeno o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, o es pirimidinilo no sustituido o sustituido por alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, o es pirazinilo no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o fenilo;

Z es un enlace, $-CH_2-$ u $-O-$;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula IA-1 según la reivindicación 1:



en la que:

R es hidrógeno, halógeno, CN, alcoxiC₁₋₇ o alcoxiC₁₋₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₇;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₇;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

n es el número 1 ó 2; si n = 2, cada R podrá definirse con independencia entre sí;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula IA-1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, dichos compuestos son:

(S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

(S)-1-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

(S)-5-(3-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

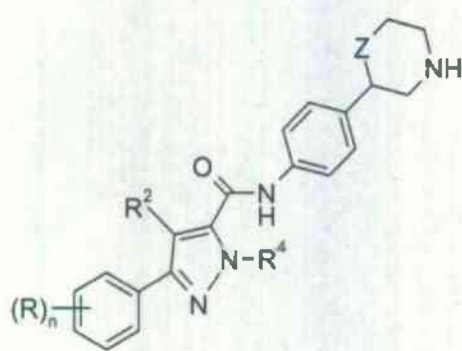
(S)-5-(3-cianofenil)-4-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(S)-5-(5-ciano-2-fluorfenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(S)-5-(3-ciano-4-fluorfenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida o

(S)-5-(3-(difluormetoxi)fenil)-1-etil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida.

4. Un compuesto de la fórmula IB-1 según la reivindicación 1:



IB-1

en la que:

R es hidrógeno, halógeno, CN, alcoxiC₁₋₇ o alcoxiC₁₋₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₇;

R⁴ es hidrógeno o alquiloC₁₋₇;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

n es el número 1 ó 2; si n = 2, cada R podrá definirse con independencia entre sí; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula IB-1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, dichos compuestos son:

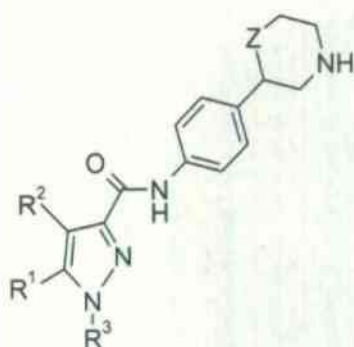
(S)-3-(3-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(4-fluorfenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-1-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-4-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(2-fluorfenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(2-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(2-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(R)-3-(4-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(R)-3-(2-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(4-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(R)-3-(3-clorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(R)-3-(3-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(3-clorofenil)-1-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(R)-1-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(4-cianofenil)-1-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(4-fluorfenil)-1-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(3-metoxifenil)-1-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(3-cianofenil)-1-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(3-cianofenil)-1-etil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(4-cianofenil)-1-etil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(3-cianofenil)-N-(4-(piperidin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(R)-3-(3-cianofenil)-N-(4-(piperidin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(rac)-3-(3-cianofenil)-N-(4-(pirrolidin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida
(S)-3-(3-(difluormetoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(S)-3-(3-(difluormetoxi)fenil)-1-etil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(S)-3-(3-ciano-2-fluorfenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida o

(S)-3-(3-(difluormetoxi)fenil)-1-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

6. Un compuesto de la fórmula IA-2 según la reivindicación 1:



IA-2

en la que:

R¹ es hidrógeno

R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₇;

R³ fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano o alcoxiC₁₋₇ sustituido por halógeno, o es piridinilo no sustituido o sustituido por halógeno o alquiloC₁₋₇ sustituido por halógeno, o es pirimidinilo no sustituido o sustituido por alquiloC₁₋₇ sustituido por halógeno, o es pirazinilo no sustituido o sustituido por halógeno, ciano o alquiloC₁₋₇ sustituido por halógeno;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula IA-2 según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, dichos compuestos son:

(S)-1-(4-fluorfenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(R)-1-(4-fluorfenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

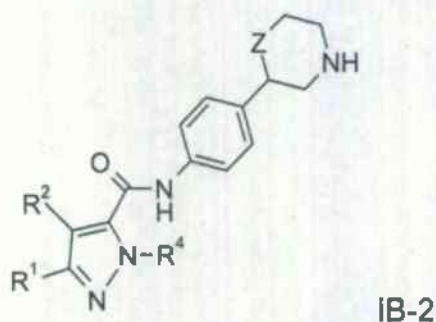
(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

(S)-1-(4-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(R)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (S)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (R)-1-(4-(difluormetoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (S)-1-(6-cloropirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (S)-1-(3-cloropirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (S)-1-(5-cloropirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluormetil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida
 (S)-1-(5-cianopirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida o
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida.

8. Un compuesto de la fórmula IB-2 según la reivindicación 1:



en la que:

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₇;

R⁴ es hidrógeno, alquiloC₁₋₇ o fenilo;

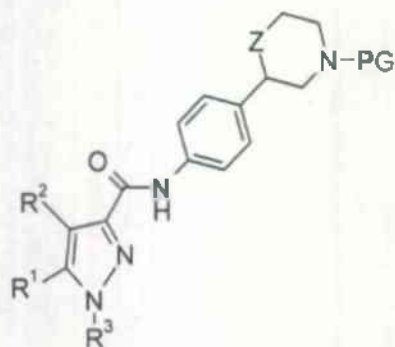
Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

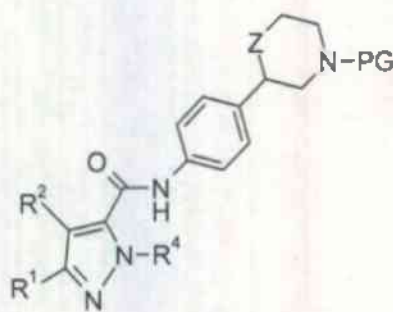
9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 u 8, dicho compuesto es la (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida.

10. Un proceso para la obtención de un compuesto de las fórmulas IA o IB, definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, dicho proceso consiste en:

a) eliminar el grupo protector de N de los compuestos de las fórmulas

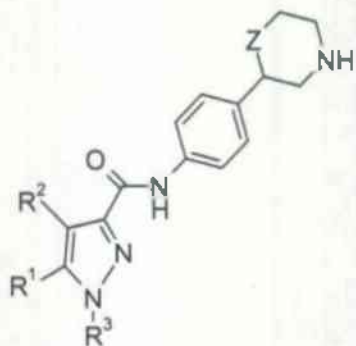


4-A o

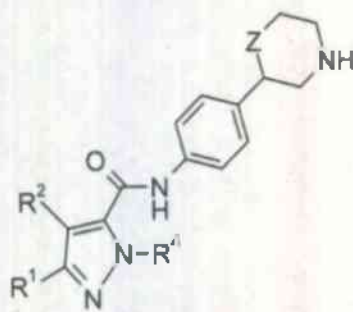


4-B

para formar un compuesto de las fórmulas



IA o



IB

en las que PG es un grupo protector de N, elegido entre -C(O)O-*tert*-butilo y las demás definiciones son las que se indican en la reivindicación y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, cuando se obtiene por el proceso según la reivindicación 10.

12. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.