

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025722-00003-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025722-00003-0000

Fecha: 2009-04-29 17:07:39 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

Re: P1.-ARRAY BIOPHARMA INC.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT "DERIVADOS DE ÁCIDO
FENOXIFENILACETICO 4- SUSTITUIDOS".-Clase C07C
233/87.-Expediente número 09-025.722.-

1. Me refiero al Oficio No. **3809** dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 27 de Marzo de 2009.

2. En respuesta a su comunicación arriba referida y estando dentro del tiempo establecido para ello, atentamente me permito allegar el recibo de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a la reivindicación 20, la cual deberá ser estudiada junto con la presente solicitud.

3. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo número 09-31.523, que acredita el pago de la tasa mencionada; y

(b) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por 16 reivindicaciones.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 31,523
FECHA : ABRIL 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025722-00003-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025722-00003-0000

Fecha: 2009-04-29 17:07:39 Dep: 2020 NUECREACION!
Tra: 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONAL
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

***** CONSIGNACI

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PROU	FECHA PAG	TOTAL PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464442	27/04/2009	13,735,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

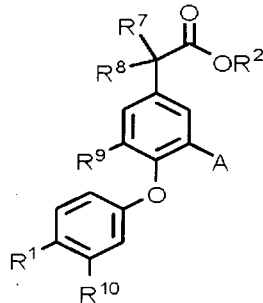
SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

o una sal del mismo, donde:

10 R^1 es $Ar^1-L^1-W-L^2-$;

L^2 es $-(CR^cR^d)_m-$;

W es $-CONR^{3a}-$ o $-NR^{3b}CO-$;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;

15 L^1 es $-(CR^aR^b)_n-$, $-(CH=CH)-$ o $-O(CR^aR^b)$, a condición de que cuando W es $-NR^3CO-$ entonces L^1 no es $-(CH=CH)-$;

n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente H, F, OH, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

20 Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , SF_5 , metilo, etilo, ciclopropilo, t-butilo o OMe o Ar^1 es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido
25 por metoxi,

a condición de que cuando Ar^1 es naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo entonces n es 0;

R^2 es H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, un residuo de un aminoácido o dipéptido o $\text{CHR}^e(\text{CH}_2)_q\text{R}^f$;

5 q es 1 a 6;

R^e es H, metilo o etilo;

R^f es NR^gR^h , en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están
10 unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

15 A es CN, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ o $\text{CH}_2\text{NR}^{4b}\text{SO}_2\text{R}^6$, Cl, OMe, (1-4C)alquilo, ciclopropilo, H, F, Br, $\text{CH}_2\text{NH}(1\text{-}4\text{C alquilo})$, $\text{CH}_2\text{N}(1\text{-}4\text{C alquilo})_2$, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO_2Me ;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;

20 R^5 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, hetAr^1 o Ar^2 ;

R^6 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})_2$, Ar^3 o hetAr^2 ;

hetAr^1 es un heteroarilo de 6 miembros que está sin
25 sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados

independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos
5 forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

hetAr² es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C₁-C₄ alquilo;

Ar² es fenilo que está sin sustituir o sustituido con
10 uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, CN, SF₅, ciclopropilo, un grupo C₁-C₄ alquilo, un grupo C₁-C₄ alcoxi y un grupo fluoro C₁-C₄ alquilo;

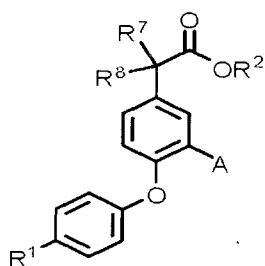
Ar³ es como se define para Ar²;

R⁷ y R⁸ son independientemente H, metilo o F;

15 R⁹ es H o metilo; y

R¹⁰ es H o F.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula Ia



Ia

25

caracterizado porque:

R^1 es $Ar^1-L^1-W-L^2-$;

L^2 es $-(CR^cR^d)_m-$;

W es $-CONR^{3a}-$ o $-NR^{3b}CO-$;

5 R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;

L^1 es $-(CR^aR^b)_n-$, $-(CH=CH)-$ o $-O(CR^aR^b)$, a condición de que cuando W es $-NR^{3b}CO-$ entonces L^1 no es $-(CH=CH)-$;

n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

10 cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente H, F, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ,
15 SF_5 , metilo, etilo y ciclopropilo, a condición de que cuando Ar^1 es naftilo entonces n es 0;

R^2 es H, C_1-C_6 alquilo, un residuo de un aminoácido o dipéptido o $CHR^e(CH_2)_qR^f$;

q es 1 a 6;

20 R^e es H, metilo o etilo;

R^f es NR^gR^h , en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 alquilo o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que
25 contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo

seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C₁-C₆ alquilo;

A es CN, CH₂NH₂, CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵ o CH₂NR^{4b}SO₂R⁶, Cl, OMe,
5 (1-4C)alquilo o ciclopropilo;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;

R⁵ es C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, hetAr¹ o Ar²;

R⁶ es C₁-C₆ alquilo, NH(C₁-C₆ alquilo), N(C₁-C₆
10 alquilo)₂, Ar³ o hetAr²;

hetAr¹ es un heteroarilo de 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de fórmula -NR^{5a}R^{5b}, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa
15 independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

hetAr² es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados
20 independientemente de C₁-C₄ alquilo;

Ar² es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, CN, SF₅, ciclopropilo, un grupo C₁-C₄ alquilo, un grupo C₁-C₄ alcoxi y un grupo fluoro C₁-C₄ alquilo;

25 Ar³ es como se define para Ar²;

R^7 y R^8 son independientemente H, metilo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, donde $-L^1-W-L^2-$ es seleccionado de $-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2-$, ciclopropiliden CH_2NHCO , $-\text{CH}_2\text{ONHCO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCO}-$ y $-\text{ciclopropilidinNHCO}-$.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Ar^1 es un grupo naftilo o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CF_3 , OMe, Me y t-Bu o un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido con OMe.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, donde Ar^1 es naftilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-ter-butilfenilo, 3-fluorofenilo y 4-metilfenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo o 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el grupo heteroarilo de 6 miembros

en hetAr^1 es un grupo piridilo y el heteroarilo de 5-6 miembros en hetAr^2 es un grupo imidazolilo o piridilo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, donde R^5 es C_1-C_6 alquilo; C_1-C_6 alcoxi; C_3-C_6 cicloalquilo; 5 piridilo que está sin sustituir o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo de fórmula $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ en el cual cada R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C)alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino; 10 o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos átomos de halógeno y R^6 es C_1-C_6 alquilo, $\text{NH}(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $\text{N}(C_1-C_6 \text{ alquilo})_2$, un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos átomos de halógeno, piridilo o imidazolilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo 15 C_1-C_3 alquilo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, donde R^5 es metilo, metoxi, ciclohexilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-amino-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo o 4-fluorofenilo y R^6 es metilo, 20 dimetilamino, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, pirid-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo o 6-dimetil-aminopirid-3-ilo.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde A es seleccionado de ciano, acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxycarbonil- 25 aminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo,

isonicotinamidometilo, 6-cloropirid-3-ilamidometilo, 6-aminopirid-3-ilamidometilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-dichlorofenil-sulfonamidometilo, 1-metilimidazol-5-ilsulfonamidometilo, pirid-3-ilsulfonamidometilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilaminometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido) acetamidometilo, dimetilaminometilo, (N-metilmetilsulfonamido)metilo, H, F, Br, Cl, metilo, etilo, ciclopropilo, CH_2NH_2 , CH_2NMe_2 , tienilo, fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, donde A es seleccionado de ciano, acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxycarbonil-aminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-dichlorofenil-sulfonamidometilo, pirid-3-ilsulfonamidometilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilaminometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido) acetamidometilo, dimetilaminometilo, (N-metilmetilsulfonamido)metilo, H, F, Br, Cl, metilo, etilo, ciclopropilo, CH_2NH_2 , CH_2NMe_2 , tienilo, SO_2Me , fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^2 es hidrógeno.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 11, donde R^7 y R^8 son H.

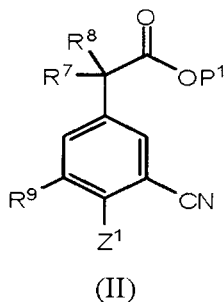
13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-12, donde R^9 es H.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 o 3-13, donde R^{10} es H.

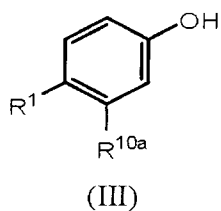
15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente
10 aceptable.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:

(a) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es CN,
15 R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H o F, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula:



20 en la cual P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo y Z^1 representa un átomo o grupo
25 saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula

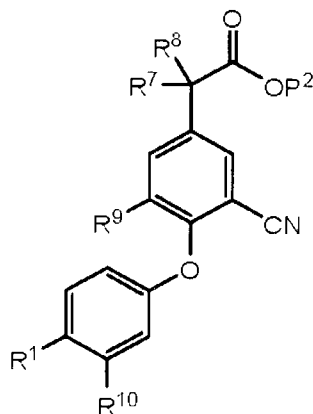


5

en la cual R^{10a} es H o F en presencia de una base; o

(b) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es -
 CH_2NH_2 , R^{10} es H y R^7 y R^8 son independientemente H o Me, reducir

10 un compuesto correspondiente de fórmula (IV)

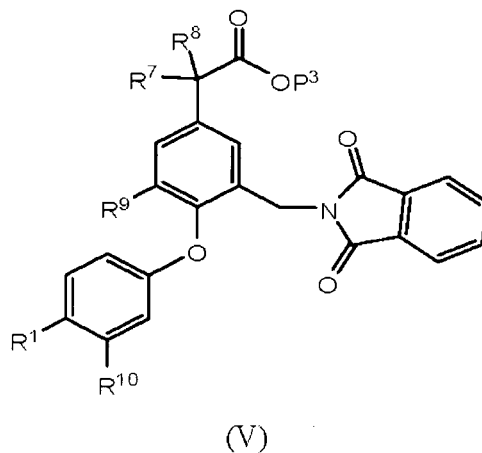


15

en la cual P^2 es como se define para P^1 ; o

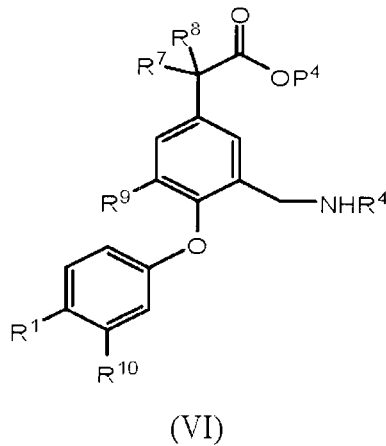
20 (c) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es -
 CH_2NH_2 , R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, escindir
 un compuesto correspondiente de fórmula (V)

25



10 en la cual P^3 es como se define para P^1 ; o

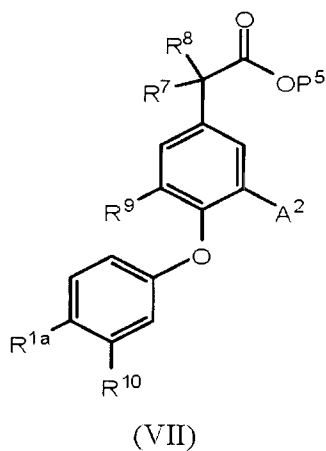
(d) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es $CH_2NR^4C(=O)R^5$ o $CH_2NR^4SO_2R^6$, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula (VI)



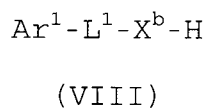
20 en la cual P^4 es como se define para P^1 ; con un compuesto de fórmula R^5COZ^2 o $R^6SO_2Z^3$, en las cuales Z^2 y Z^3 representa cada uno un átomo o grupo saliente; o

25

(e) para un compuesto de fórmula (I) en la cual R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto de fórmula (VII)



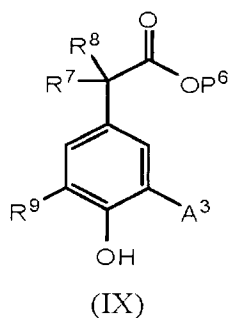
en la cual P^5 es como se define para P^1 , A^2 representa A o una forma protegida del mismo y R^{1a} representa $H-X^a-L^2-$ en la cual X^a representa HN o $OC(=O)$ o un derivado reactivo del mismo; con un compuesto de fórmula (VIII)



en la cual X^b representa $C(=O)O$ o NH o un derivado reactivo del mismo; o

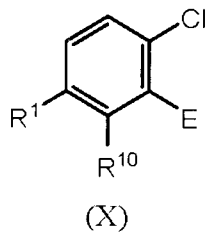
(f) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es H, F o Cl, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)

5



en la cual A^3 es H, F o Cl y P^6 es como se define para P^1 , con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X)

10

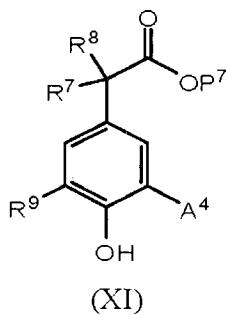


15

en donde E es un grupo extractor de electrones, en presencia de una base; y si se desea remover dicho grupo extractor de electrones; o

(g) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es OMe o (1-4C)alquilo, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)

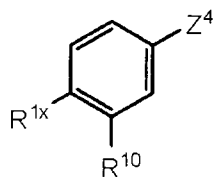
20



25

en la cual A^4 es OMe o (1-4C)alquilo, respectivamente y P^7 es como se define para P^1 , con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XII)

5

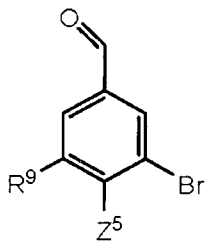


(XII)

10

en presencia de una base, en la cual Z^4 representa un átomo o grupo saliente y R^{1x} representa un grupo extractor de electrones convertible a un grupo R^1 ; o

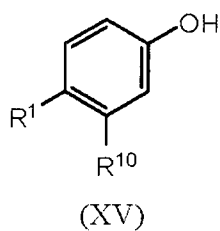
(h) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es Br o
15 ciclopropilo, R^7 y R^8 son H y R^{10} es H, acoplamiento de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIV)



(XIV)

20

en la cual Z^5 es un grupo o átomo saliente, con un
25 compuesto que tiene la fórmula (XV)

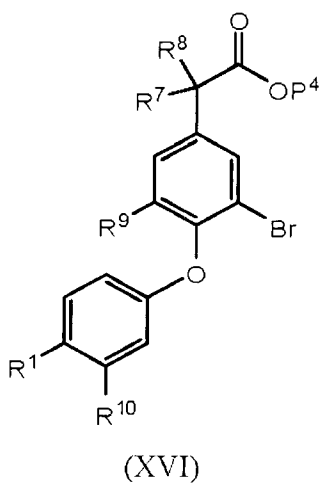


5

en presencia de una base, seguido de convertir el grupo carbonilo a un grupo carboxilo; o

(i) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es metilo, tienilo, fenilo o fenilo sustituido con SO₂Me, R⁹ es H, R⁷ y R⁸ son independientemente H o Me y R¹⁰ es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVI)

15



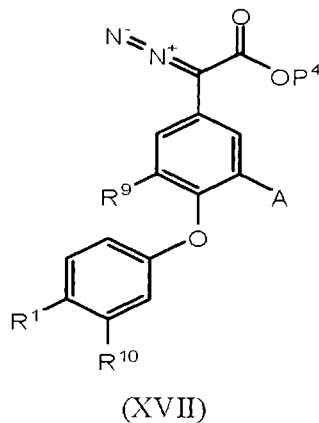
20

con un compuesto que tiene la fórmula A⁵-ZnX, en presencia de un catalizador de paladio (0) o con un compuesto que tiene la fórmula A⁵B(OH)₂ en presencia de una base y un catalizador de paladio (0), en donde A⁵ es metilo, tienilo,

fenilo o fenilo sustituido con SO_2Me y X es un haluro; o

(j) para un compuesto de fórmula (I) en la cual R^7 es F, R^8 es H y R^{10} es H, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVII)

5



10

con fluoruro de hidrógeno y

remover cualesquier grupo o grupos protectores y si

15 se desea, formar una sal.