

P-2016/11479

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-086.746**
Solicitud de patente de Invención a nombre de **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad solicitante **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**, en respuesta al oficio No. **6690** notificado por fijación en lista el 14 de junio de 2016, relacionado con el resultado de examen de forma, me permito presentar la siguiente información:

1. En relación con las objeciones a **las reivindicaciones**, me permito informar lo siguiente:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial, un nuevo pliego reivindicatorio que comprende 13 reivindicaciones, en donde únicamente se realizaron modificaciones por concepto de claridad, en un esfuerzo por acelerar el trámite. Se adjunta a este memorial el pago de la tasa correspondiente a 1 reivindicación adicional ya que el capítulo originalmente presentado consta de 12 reivindicaciones.

2. Excepción a la patentabilidad

Con respecto a dicha objeción, se le informa al presente Despacho que se han eliminado las reivindicaciones 11 y 12 que hacían referencia a un método de tratamiento. Por tanto, se ve superada esta objeción.

3. Uso

Con respecto a dicha objeción, se le informa al presente Despacho que se han eliminado las reivindicaciones 6 a 8 que hacían referencia a uso. Por tanto, se ve superada esta objeción.

4. Descripción

En dicho respecto, se le informa al presente Despacho que se ha realizado la corrección del nombre IUPAC para el compuesto del Ejemplo 15 de acuerdo con las sugerencias del señor examinador, el cual es 6-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

Con el fin de dar claridad a la presente solicitud, se anexa al presente memorial una copia del capítulo descriptivo modificado.

5. Claridad

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece:

***Artículo 30.-** Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

5.1 La nueva reivindicación 1 está basada en las características de la antigua reivindicación 2 con el fin de restringir la solicitud de acuerdo con los Ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo.

El soporte de los radicales de las nuevas reivindicaciones 1 y 2 se encuentra así:

- R¹: Ejemplos 1, 84, 24, 87, 150;
- R²: Ejemplos 18, 60, -(n-propilo no se ejemplifica, pero debe ser plausible para una persona experta, ya que el etilo e isopropilo se ejemplifican), 64, 106, 61, 1, 62;
- Ar: Ejemplos 1, 4, 6, 8, 14 y 15;
- R^{4A}: Ejemplos 1, 51, 50;
- R^{4B}: Ejemplos 1, 51, 50, 100, 46;
- R^{4A} y R^{4B} juntos: Ejemplo 49;
- R^{9A}: Ejemplos 62, 65, 66;
- R³: Ejemplos 1, 3, 134; 2, 58, 59 para la sustitución de flúor casi todos los Ejemplos, para el intercambio de CH₂ por O o S ver Ejemplos 56, 57, 78;
- A: Ejemplos 1, 23, 72, 26, 73;
- R⁵: Ejemplos 1, 21, 22, 68, 112;
- R^{6A}, R^{6B}: Ejemplos 26, 38, 39, 40;
- R^{10A}: Ejemplo 73.

5.2 Se modificó la antigua reivindicación 4 (nueva reivindicación 12), en donde se incluyeron las características de la antigua reivindicación 5 y se definieron los términos como “base” y “fosfina”, en donde las diferentes expresiones se han definido de acuerdo con la descripción de las etapas A-1, A-2 y B, así como las bases adecuadas para la preparación de (II-C). Dichas modificaciones se encuentran debidamente sustentadas en las Páginas 28, 30 y 32 del capítulo descriptivo.

Además, se eliminaron los términos “grupo saliente” y “ácido de Lewis fuerte”, y se definieron los radicales X1 y X2.

5.3 Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 3 a 11, las cuales se dirigen a compuestos simples debidamente sustentados en los Ejemplos 18, 86, 97, 102, 111, 62, 100, 122 y 129 del capítulo descriptivo.

5.4 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 1 y 10.

De esta manera, se considera que se ha respondido a las observaciones hechas por el señor Examinador en este respecto, por tanto, se superan las objeciones planteadas y en consecuencia, el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud, cumple a cabalidad con este requisito.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. 6690 solicito atentamente sea tomada en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,

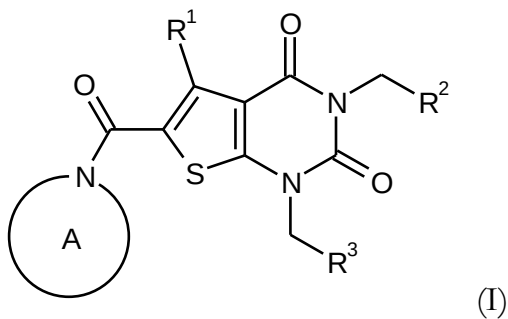

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo descriptivo y nuevo capítulo reivindicatorio coonformado por 13 reivindicaciones.
- Pago correspondiente a la Tasa por 1 reivindicación adicional.

REIVINDICACIONES

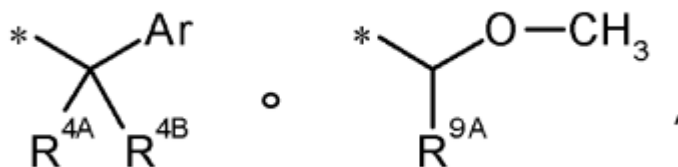
1. Compuesto de la fórmula (I)



en la cual

R¹ representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo o 1-fluoroetilo,

R² representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 3,3-difluoroalilo o propargilo o
representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH₂,

Ar representa fenilo o piridilo,

donde fenilo y piridilo pueden ser sustituidos por flúor, cloro, metilo o metoxi,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo o metoxi,

o

R^{4A} y R^{4B} se unen entre sí y junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo,

y

R^{9A} representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R³ representa alquilo (C₂-C₄), alqueniilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆),

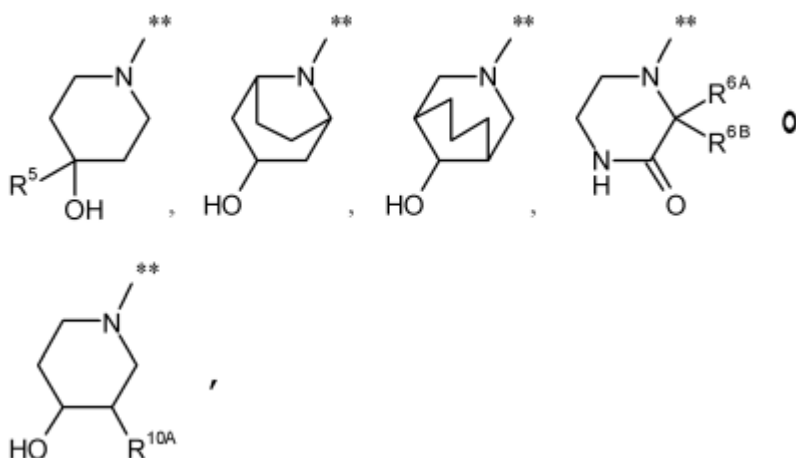
donde alquilo y alqueniilo pueden ser sustituidos hasta tres veces y cicloalquilo puede ser sustituido hasta dos veces por flúor

y

donde en alquilo y cicloalquilo un grupo CH₂ se puede reemplazar por -O- o -S-, con la condición de que haya al menos dos átomos de carbono entre dicho heteroátomo y el átomo N¹ del uracilo,

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

R^{6A} y R^{6B} independientemente uno del otro representa hidrógeno, metilo o etilo,

y

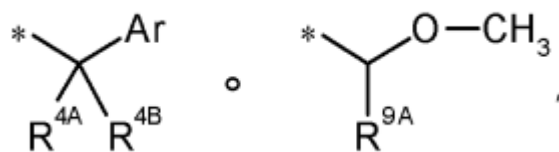
R^{10A} representa metilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual

R¹ representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R² representa metilo, etilo, isopropilo o propargilo o representa un grupo de la fórmula



en la cual * indica el punto de unión con el grupo CH₂,

Ar representa fenilo, 3-piridilo o 4-piridilo,

donde fenilo puede ser sustituido en la posición *meta*- o *para*- por flúor o en la posición *orto*- por flúor, cloro o metilo,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo o metoxi,

o

R^{4A} y R^{4B} se unen entre sí y junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo ciclopropilo,

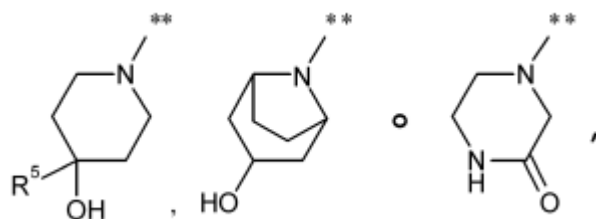
y

R^{9A} representa metilo o trifluorometilo,

R³ representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3-difluoroprop-2-en-1-ilo, metoximetilo, (trifluorometoxi)metilo o [(trifluorometil)sulfanil]metilo,

y

el anillo A representa un aza heterociclo de la fórmula



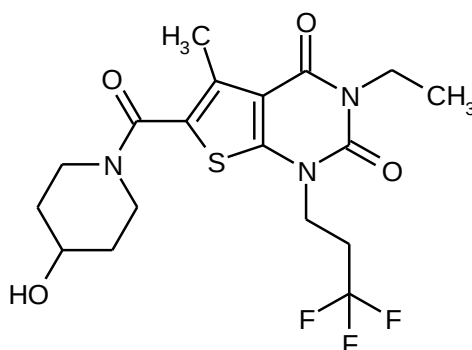
en la cual ** indica el punto de unión con el grupo carbonilo,

y

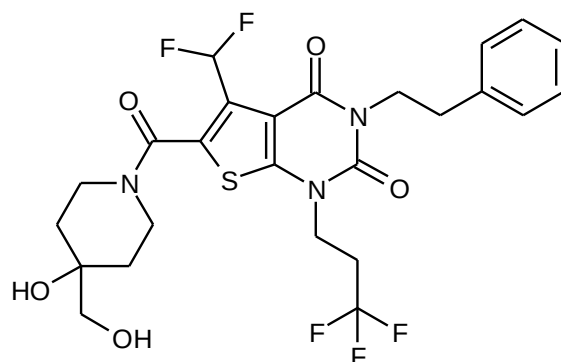
R⁵ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

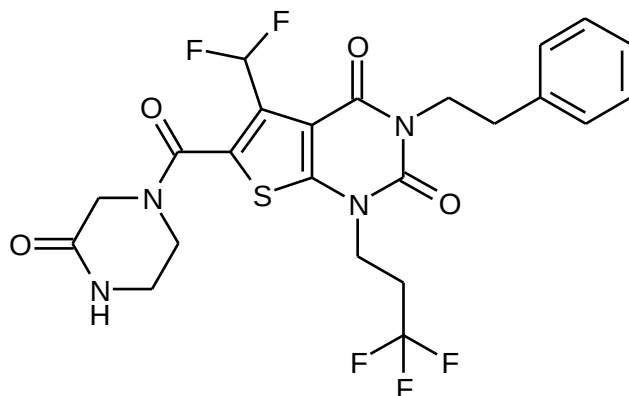
3. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona de la fórmula



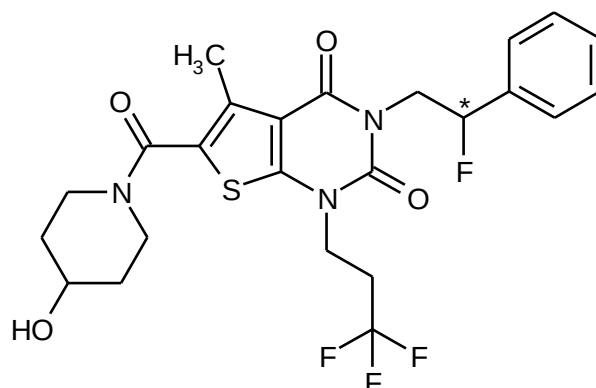
4. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 5-(difluorometil)-6-{[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



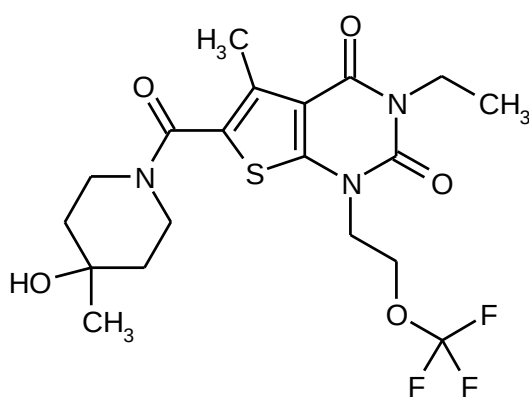
5. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 5-(difluorometil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



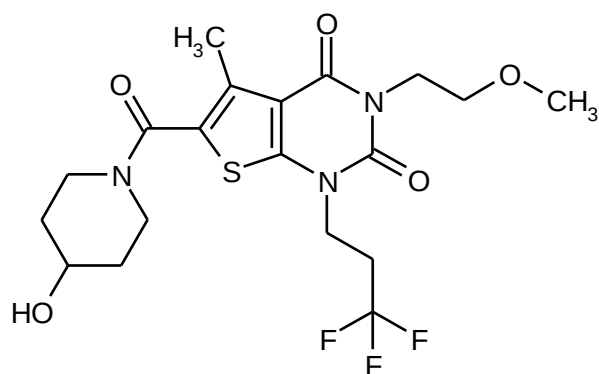
6. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 3-(2-fluoro-2-feniletíl)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*enantiómero 1*) de la fórmula



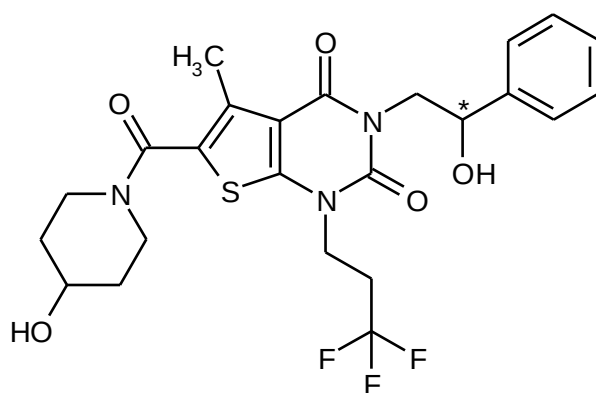
7. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 3-etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



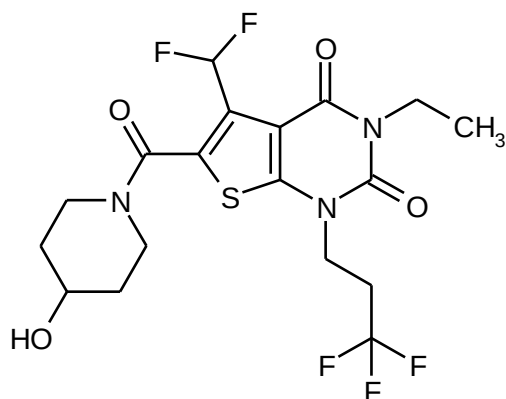
8. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-3-(2-metoxietil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



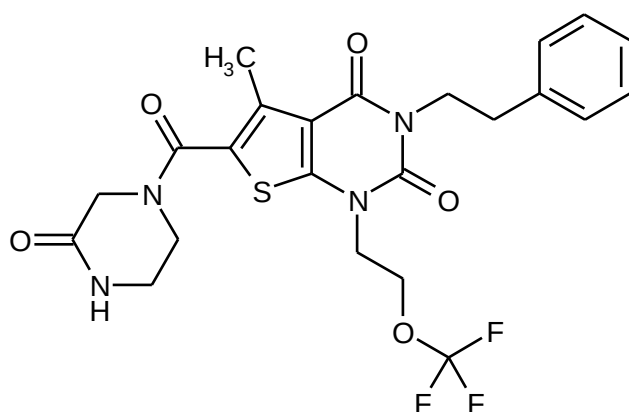
9. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 3-(2-hidroxi-2-fenilet)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*enantiómero 1*) de la fórmula



10. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 5-(difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula

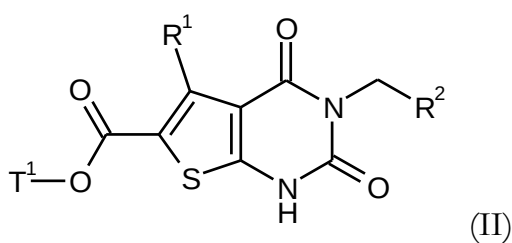


11. Compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2, el cual es 5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la fórmula



12. Proceso de preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque cualquiera

[A-1] un compuesto de la fórmula (II)

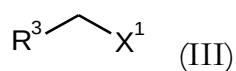


en la cual R¹ y R² tienen los significados dados en las reivindicación 1 o 2

y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo

es alquilado en la presencia de una base, seleccionada de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un compuesto de la fórmula (III)

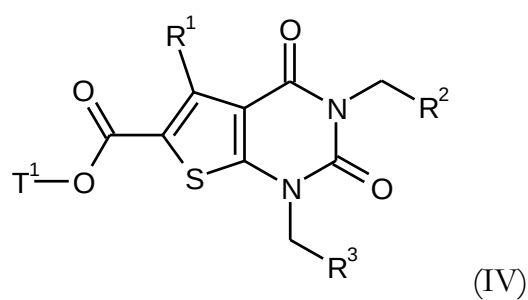


en la cual R^3 tiene el significado dado en la reivindicación 1 o 2

y

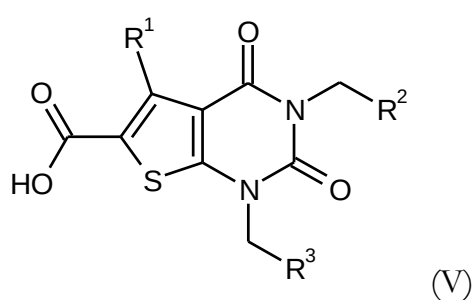
X^1 representa cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

para dar un compuesto de la fórmula (IV)



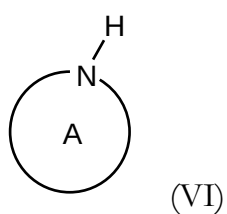
en la cual R^1 , R^2 , R^3 y T^1 tienen los significados dados anteriormente,

a continuación, el radical T^1 del éster se escinde y el ácido carboxílico de la fórmula (V) obtenido de esta manera



en la cual R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados dados anteriormente

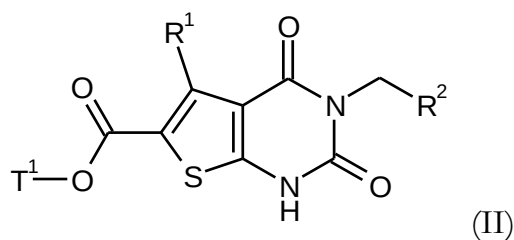
a continuación, es acoplado con activación de la función carboxilo con una amina de la fórmula (VI)



en la cual el anillo A tiene el significado dado en la reivindicación 1 o 2,

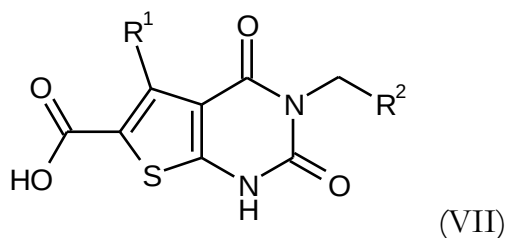
o

[A-2] el compuesto de la fórmula (II)



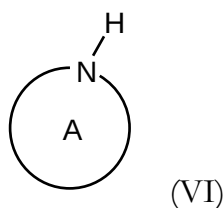
en la cual R^1 , R^2 y T^1 tienen los significados dados anteriormente

inicialmente se convierte por escisión del radical T^1 del éster en el ácido carboxílico de la fórmula (VII)



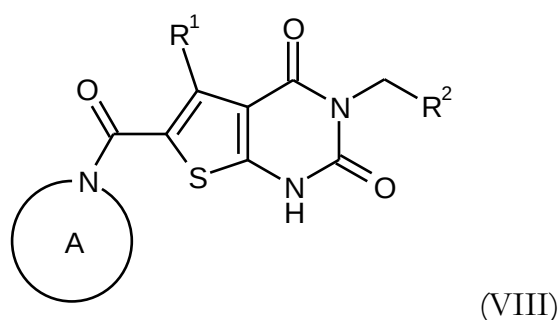
en la cual R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente,

a continuación, es acoplado con activación de la función carboxilo con una amina de la fórmula (VI)



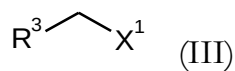
en la cual el anillo A tiene el significado dado anteriormente

para dar un compuesto de la fórmula (VIII)



en la cual R^1 , R^2 y el anillo A tiene los significados dados anteriormente

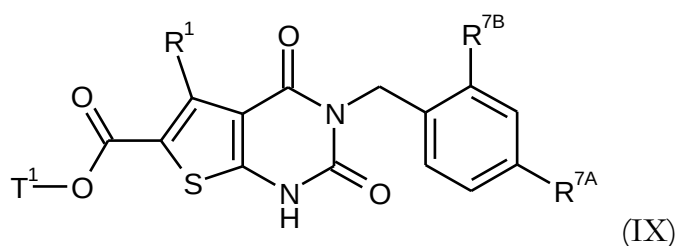
y este a continuación, es alquilado en la presencia de una base, seleccionada de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un compuesto de la fórmula (III)



en la cual R^3 y X^1 tienen los significados dados anteriormente

o

[B] inicialmente un compuesto N^3 protegido de la fórmula (IX)

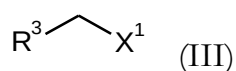


en la cual R¹ y T¹ tienen los significados dados anteriormente

y

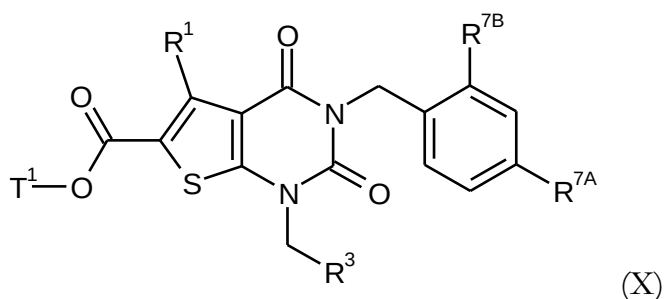
R⁷A y R⁷B independientemente uno del otro representa hidrógeno o metoxi

es alquilado en la presencia de una base, seleccionada de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un compuesto de la fórmula (III)



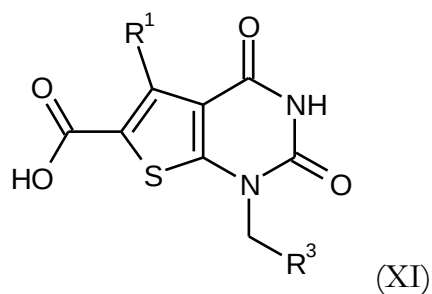
en la cual R³ y X¹ tienen los significados dados anteriormente

para dar un compuesto de la fórmula (X)



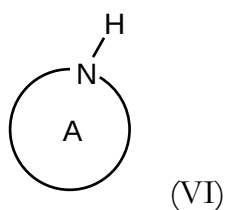
en la cual R¹, R³, R⁷A, R⁷B y T¹ tienen los significados dados anteriormente,

el grupo N³-bencilo y el radical T¹ del éster a continuación, son escindidos simultáneamente por tratamiento con tricloruro de aluminio, el ácido carboxílico de la fórmula (XI) obtenido de esta manera

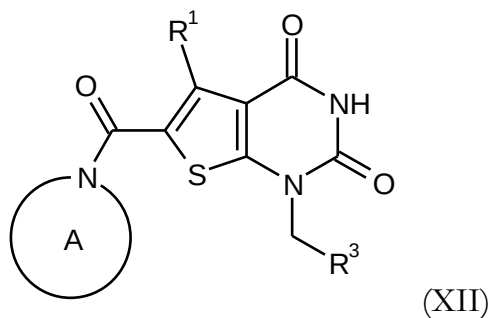


en la cual R¹ y R³ tienen los significados dados anteriormente,

a continuación, es acoplado con activación de la función carboxilo con una amina de la fórmula (VI)

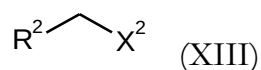


en la cual el anillo A tiene el significado dado anteriormente
para dar un compuesto de la fórmula (XII)



en la cual R¹, R³ y el anillo A tienen los significados dados anteriormente

y el último a continuación, se hizo reaccionar ya sea (a) en la presencia de una base, seleccionada de hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un compuesto de la fórmula (XIII)

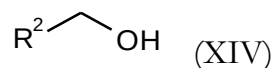


en la cual R² tiene el significado dado anteriormente

y

X² representa cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

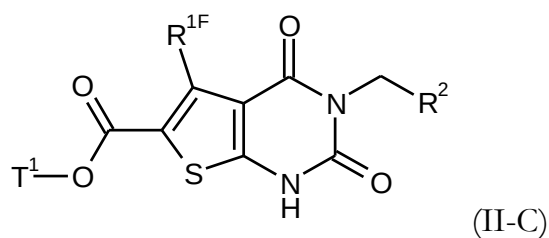
o (b) en la presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato con un compuesto de la fórmula (XIV)



en la cual R² tiene el significado dado anteriormente,

y los compuestos de la fórmula (I) preparados de esta manera opcionalmente se convierten con los (i) solventes y/o (ii) ácidos apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales;

en donde los compuestos de la fórmula (II-C)



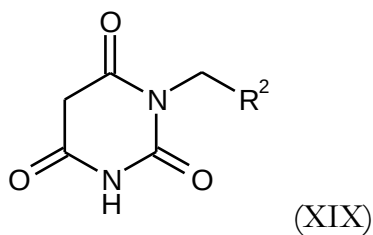
en la cual R² tiene el significado dado en cualquiera de la reivindicación 1 o 2

R^{1F} representa difluorometilo o trifluorometilo

y

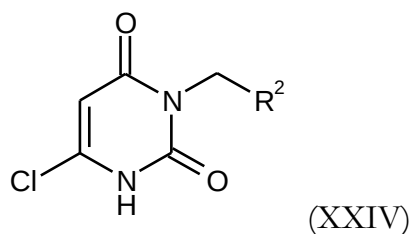
T¹ representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

son preparados por un proceso, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (XIX)



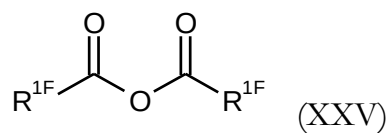
en la cual R² tiene el significado dado anteriormente,

se convierte con oxicloruro de fósforo en un compuesto de la fórmula (XXIV)



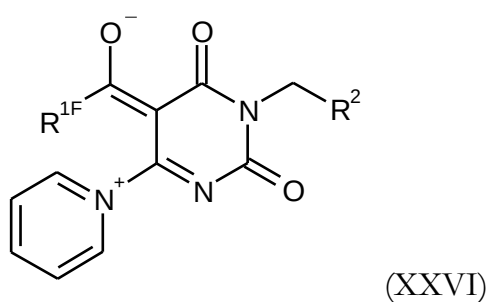
en la cual R² tiene el significado dado anteriormente,

a continuación, en la presencia de exceso de piridina se hizo reaccionar con un anhídrido de la fórmula (XXV)



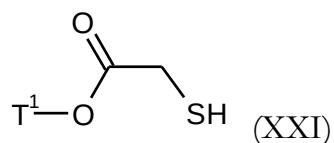
en la cual R^{1F} tiene el significado dado anteriormente

para dar un compuesto betaina de la fórmula (XXVI)



en la cual R^{1F} y R² tienen los significados dados anteriormente

y a continuación, estos se condensan en la presencia de una base, seleccionada de carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, *tert*-butóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, con un éster α -mercaptoacético de la fórmula (XXI)



en la cual T¹ tiene el significado dado anteriormente

para dar el compuesto (II-C).

13. Medicamento que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados.