

E. S. D.

Referencia	:	Expediente No. NC2016/0004987
Asunto	:	Solicitud de Patente para: “1H-1, 8-NAFTIRIDIN-2-ONAS COMO COMPUESTOS ANTIPROLIFERATIVOS”
Solicitante	:	NATCO PHARMA LIMITED
Fecha de solicitud	:	05 de diciembre de 2016

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

2. Se han incluido las nuevas reivindicaciones 2 y 3, las cuales están dirigidas a compuestos específicos que están plenamente soportados en la descripción de la presente solicitud.
3. Se ha modificado la nueva reivindicación 4, de manera que se ha eliminado la referencia a “o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo” de los compuestos allí reivindicados.
4. Se ha modificado la nueva reivindicación 6, en donde se ha especificado que L2 es un conector que forma un triple enlace C-C o doble enlace C-C y podría ser -NHC(O)-, -C(O)NH- con el fin de darle mayor claridad.
5. Se han modificado las reivindicaciones 8 y 9, de manera que se indica en qué consiste el proceso reivindicado y el producto a obtener.
6. Se han eliminado las reivindicaciones 9 y 10, de manera que el nuevo pliego reivindicatorio no se encuentra referido a métodos de tratamiento.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LAS OBJECIONES DE SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción formulada a la reivindicación 1 dado que se incluye que *“El anillo A incluye pero sin limitarse a...”*, se desea poner de presente que dicha reivindicación se modificó de manera que se ha limitado el alcance de las posibles opciones que pueden abarcar el anillo A. Considerando las modificaciones realizadas, esta objeción se debe tener por superada.

2. Con respecto a la objeción frente a la reivindicación 4 (actualmente reivindicación 6), se desea poner de presente que claramente el proceso contiene el paso de “hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) con un [...] compuesto de fórmula (III)”. De esta manera, una persona normalmente versada en la materia entendería de manera apropiada las condiciones para llevar a cabo tal reacción. Considerando lo anteriormente expuesto, esta objeción se debe tener por superada.

3. Con respecto a la objeción frente a la reivindicación 5 (actualmente reivindicación 6), se desea poner de presente que una persona normalmente versada en la materia podría ser consciente de qué catalizadores y disolventes serían útiles en la realización de la reacción indicada en el método reivindicado, de manera que no se hace necesario en esta etapa mencionar catalizadores o disolventes específicos en la reivindicación 7. Considerando lo anteriormente expuesto, esta objeción se debe tener por superada.

4. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 9 y 10 por referirse a métodos de tratamiento, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. En consecuencia, esta objeción se debe tener por superada.

III. EN CUANTO A LAS OBJECIONES RELACIONADAS CON EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 9 Y 10 por estar referidas a métodos de tratamiento, cabe resaltar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio por lo que dicha objeción se debe tener por superada.

IV. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que

tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

V. ANEXOS

- 1.** Pliego reivindicatorio modificado conformado por **13** reivindicaciones
- 2.** Pago en línea correspondiente a **03** reivindicaciones adicionales

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

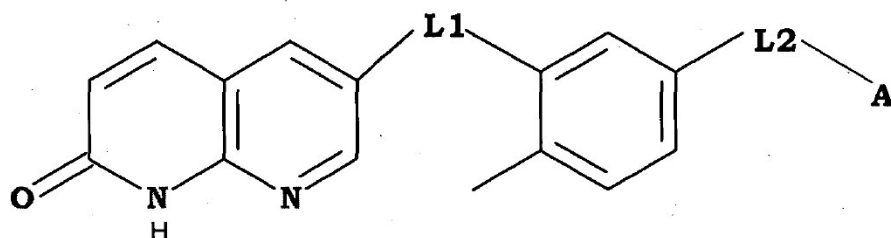
C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908 del C.S.J.

COLO-17766-0841-0004-2
DPG\DPG\ID-294991\WPC17766
No. M-2017-294991\DPG

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de la fórmula (I), o un N-óxido o su sal farmacéuticamente aceptable:



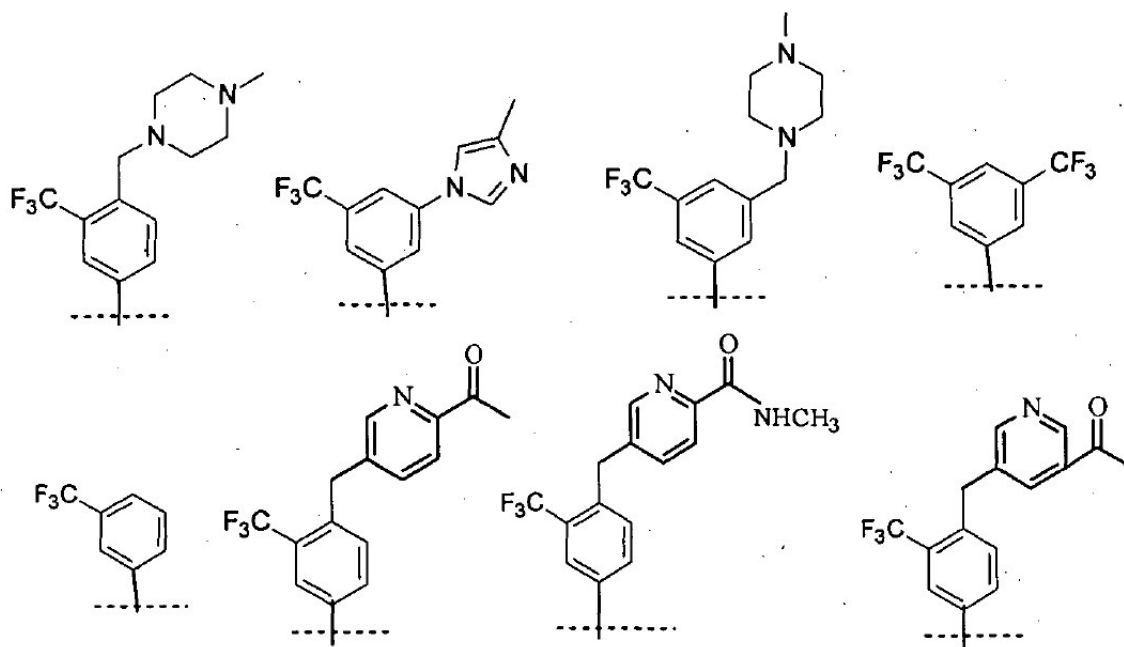
Fórmula (I)

en donde:

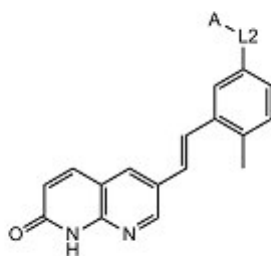
L1 es un conector seleccionado de un enlace triple carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono;

L2 es un conector seleccionado de -NHC(O)-, -C(O)NH-; y

A se selecciona del grupo conformado por:

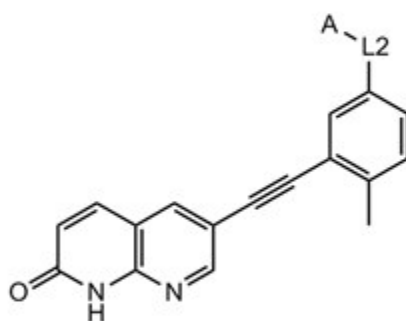


2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido o su sal farmacéuticamente aceptable, compuesto que es un compuesto de la fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido o su sal farmacéuticamente aceptable, compuesto que es un compuesto de la fórmula (Ib):



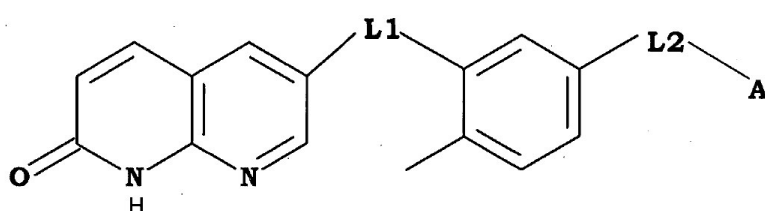
Fórmula (Ib)

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido o su sal farmacéuticamente aceptable, compuesto que se selecciona del grupo conformado por:
- 4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etinil]benzamida;
 - 4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(E)-2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)vinil]benzamida;
 - N-[4-metil-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etinil]fenil]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)benzamida;
 - 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etinil]benzamida;

- e. 4-metil-N-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]benzamida;
- f. N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]benzamida;
- g. N-[4-metil-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]fenil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
- h. 4-metil-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida; y
- i. N-[4-metil-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]fenil]-3-(trifluorometil)benzamida.

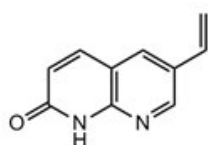
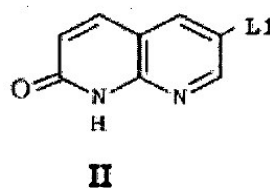
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, compuesto que es 4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]benzamida.

6. Un proceso para la síntesis de un compuesto de la fórmula (I)

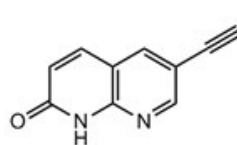


Fórmula (I)

o un N-óxido o sus sales farmacéuticamente aceptable, proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa) o la fórmula (IIb)

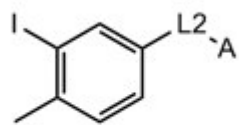


Fórmula (IIa)



Fórmula (IIb)

con un compuesto de la fórmula III:



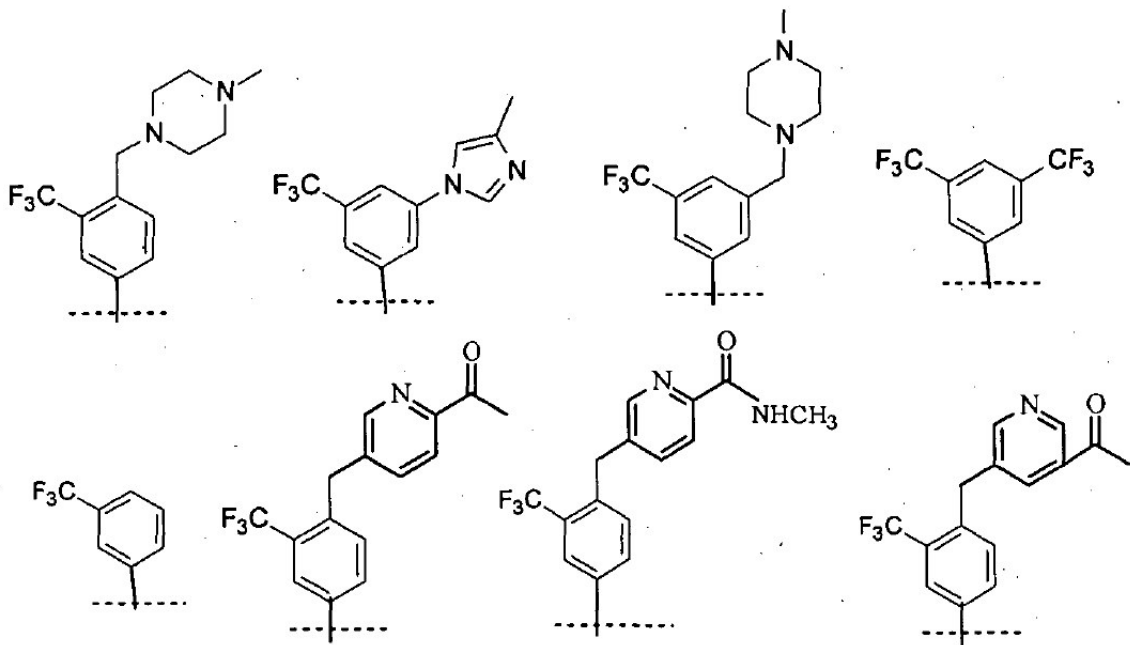
Fórmula (III)

en donde:

L1 es un conector seleccionado de un enlace triple carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono;

L2 es un conector seleccionado de -NHC(O)-, -C(O)NH-; y

A se selecciona del grupo conformado por:



7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 para la síntesis de 4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]benzamida o su sal farmacéuticamente aceptable, proceso que comprende hacer reaccionar 3-halo-4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida con 6-etnil-1H-1,8-naftiridin-2-ona en presencia de un catalizador y solvente apropiado.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el proceso comprende además convertir 4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]benzamida en una sal farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un N-óxido o su sal farmacéuticamente aceptable y (ii) un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica acuerdo con la reivindicación 9, composición farmacéutica que comprende (i) 4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]benzamida o su sal farmacéuticamente aceptable y (ii) un portador farmacéuticamente aceptable.
11. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o un N-óxido o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto es 4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il)etnil]benzamida o su sal farmacéuticamente aceptable.
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde el desorden proliferativo se selecciona del grupo conformado por leucemia, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico, melanoma, tumores de células germinales, tumor estromal gastrointestinal (GIST), cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC), mastocitosis, neuroblastoma, glioblastoma, astrocitoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de células renales, cáncer de mama, esclerosis sistémica cutánea, cáncer de próstata, cáncer colorrectal y remisiones de diabetes.