

SEÑOR MINISTRO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.

EXPEDIENTE

16 103900

SOLICITANTE

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

SOLICITUD DE PATENTE EN FASE NACIONAL (PCT)

RESPUESTA A REQUERIMIENTO DE INFORMACION

El suscrito GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA, abogado en ejercicio, con C.C. N° 19'397.479 de Bogotá y T.P. N°38.422 del C.S. de la J. actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad Eisai R&D Management Co., Ltd., por el presente, doy respuesta a su Oficio N°9685 del 29 de Junio de 2017, en los siguientes términos:

1. En relación con el punto cuarto del Oficio dice el Examinador:

“Título”

“ El título es muy general y no provee información sobre el contenido y objeto de la solicitud. Se sugiere incluir una descripción más detallada del tipo de compuestos solicitados y su actividad farmacológica, por lo cual se sugiere al solicitante la corrección necesaria”

Se propone el siguiente título de la invención con el objeto de ajustarse a lo requerido por el Señor Examinador;

“ Derivados de 4-azaindol y composiciones farmacéuticas de los mismos que son moduladores del receptor de acetilcolina muscarínico (mAChR M1) y su uso para el tratamiento sintomático de los déficits cognitivos en la demencia de tipo Alzheimer (AD) y la demencia con cuerpos de Lewy (DLB)”

- 1.2. En relación con el ítem “Reivindicaciones(...)” afirma el Señor Examinador

“(…)Las reivindicación 2 y 3 no son concisas porque las definiciones de R1, R2, R4, R4a, R4b, R4c y R4d abarcan un elevado número de variables que dan lugar a una elevada cantidad de modificaciones estructurales para las cuales no existe evidencia suficiente en la descripción que permita concluir que estos sean una solución al problema planteado y que realmente hayan sido desarrollados por la solicitante, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos

que ha sido sintetizado y probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados(...)"

"(...)Es importante aclarar que, si bien es cierto que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado corresponde a una generalización de carácter especulativo, que además involucra una extrapolación a un elevado número de compuestos, de la evidencia técnica exhibida por un grupo limitado de agentes ensayados. (...)"

1.3 En relación con el punto 6 Oficio, afirma el Señor Examinador:

"(...) Los requisitos de patentabilidad de la actual reivindicación independiente 1, al igual que sus reivindicaciones dependientes, no se encuentran afectados. Sin embargo, se requiere que el solicitante haga las correcciones o aclaraciones necesarias a las objeciones realizadas en el numeral 4 del presente requerimiento para continuar su trámite(...)"

2. A los requirements del Señor Examinador respondemos así;

Presentamos nuevo capítulo reivindicatorio al final de este escrito con el objeto de ajustarnos a lo requerido por ese Despacho.

2.1. Como quiera que el Señor Examinador objetó la claridad de las reivindicaciones 2 y 3, porque el alcance de los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (IA) y (IB) se extiende más allá de lo divulgado en la solicitud como fue originalmente radicada, presentamos los siguientes ajustes a dichas reivindicaciones:

2.2. La reivindicación 2 se corrigió para limitar los compuestos de Fórmula (IA) a los sustituyentes específicos R¹ y R⁴.

Las correcciones arriba mencionadas están respaldadas en la página 33, líneas 7 a 13 de la Descripción presentada el 25 de Abril de 2016.

2.3.. La reivindicación 3 se corrigió para limitar los compuestos de Fórmula (IB) a los sustituyentes específicos R¹ y R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d}.

Las correcciones arriba mencionadas están respaldadas en la página 34, líneas 2 a 11 de la Descripción presentada el 25 de Abril de 2016.

- 3.. Las reivindicaciones 4 a 10 también se corrigieron para convertirse en dependientes de la reivindicación
4. Se han incorporado al Capítulo Reivindicatorio las nuevas reivindicaciones 11, 12 y 13 respaldadas por los compuestos indicados en los Ejemplos 84, 85 y 87 de la Descripción de la presente solicitud de invención.
- 4.1. Como resultado de ello, la reivindicación 14 como queda corregida (anterior reivindicación 11), es ahora dependiente de las reivindicaciones 1 a 13.

ANEXOS

1. Nuevo Capítulo Reivindicatorio.
2. Recibo de pago por concepto de solicitud de nuevo examen de patentabilidad.
3. Recibo de pago por concepto de cuatro reivindicaciones adicionales.

De esta manera dejo contestado el requerimiento solicitando se conceda la patente de invención de la referencia por ajustarse a los requisitos legales de la Decisión 486,

Sin otro particular me suscribo del Señor Ministro.

Cordialmente,



GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA
C.C. N° 19'397.479 de Bogotá
T.P. N° 38.422 del C.S. de la J.
Código 3667
+

Reivindicaciones

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque es

N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(3,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(2,5-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(2-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-clorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(2,4-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-2-hidroxicicloheptil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-ciano-1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-(*trans*-4,4-difluoro-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-ciano-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-(*trans*-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-ciclohexil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

(S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(piperidin-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

(S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

(R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-bromobencilo)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-clorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(3-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxi-3-metilbencil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-1-((6-cianopiridin-3-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

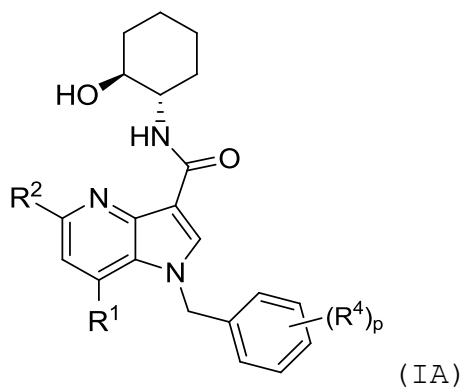
7-cloro-1-(3-fluorobencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida; o

7-cloro-1-(4-fluorobencil)-N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

2. Un compuesto de la fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



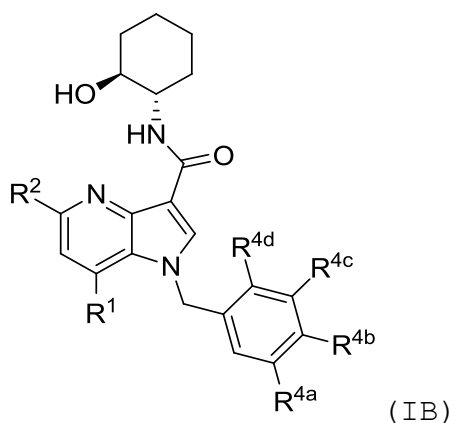
caracterizado porque

R^1 es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi ;

R^2 es hidrógeno;

p es 1 o 2 y cada R^4 se selecciona en forma independiente de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi.

3. Un compuesto de la fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



caracterizado porque

R^1 es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi ;

R^2 es hidrógeno;

R^{4a} es hidrógeno o fluoro;

R^{4b} es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi.

R^{4c} es hidrógeno, fluoro, metilo, metoxi o trifluorometilo ; y

R^{4d} es hidrógeno o fluoro,

en el que por lo menos uno de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} es distinto de hidrógeno y no más de dos de R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es 1-(4-fluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es 1-(4-fluoro-3-metilbencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S,2S)-2-hidrox ciclohexil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es 1-(4-fluorobencil)-N-((1S, 2S)-2-hidrox ciclohexil)-7-metil-1H-pirrol [3,2- b]piridina-3-carboxamida.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es 1-(2,3-difluorobencil)-N-((1S, 2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-1-(4-metoxibencil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es 1-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-7-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es 7-cloro-1-(4-metoxibencil)-N-(*trans*-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina-3-carboxamida.

14. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un componente activo en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16103900
Recibo: 17-89953
Fecha: 09/11/2017

GERMAN ALONSO CUBILLOS MENDOZA
CC: 19.397.479
Pago PSE No: 127711
CUS: 293341696

Patente PCT
DERIVADOS DE 4- AZAINDOL

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional (A partir de de undécima reivindica	4	\$ 36,000	\$ 144,000
TOTAL					\$ 144,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400