

P-13177

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0004471**

Solicitud de patente 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 3, obrando como apoderada de la sociedad de **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**, domiciliada en Berlín, Alemania, Solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **7753** notificado electrónicamente el 25 de junio de 2018, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito informar que, 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, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Título

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el título con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada. De esta manera, el título ha sido modificado a: *“DERIVADOS DE 5-(HIROXIALQUILO)-1-FENIL-1,2,4-TRIAZOL, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN DICHOS COMPUESTOS, COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE VASOPRESINA V1A Y V2”*.

2. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de ocho (8) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 Se eliminaron los términos “*hidratos*” y “*solvatos*”.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el Examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

A pesar de que la presente solicitud aún se encuentra entre los dieciocho (18) meses para solicitar un nuevo examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 de 2016, me permito manifestar que no se presenta tasa por dicho concepto, toda vez que ha sido reconocida la patentabilidad de la presente invención y las objeciones realizadas están dirigidas a la claridad de la invención.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de cláusulas que el anteriormente presentado y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Claridad de la solicitud

El Solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico.

4.1 Se informa que se eliminaron los términos “*hidratos*” y “*solvatos*” de las reivindicaciones 1 a 5 y 7. De esta manera la objeción realizada ha sido subsanada.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye ocho (8) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Descripción

Su Despacho ha indicado que “[*l*]a descripción no divulga completamente la invención porque no enseña la mejor manera para obtener hidratos y solvatos, por lo que la persona versada en la materia no podría reproducirlos. Se sugiere restringir la solicitud a lo que se encuentra enteramente sustentado”. Tal como se manifestó en el ítem anterior, se eliminaron del capítulo reivindicatorio todas las expresiones que hacían referencia a “*hidratos*” y “*solvatos*”. Por lo tanto, se ha subsanado la objeción realizada.

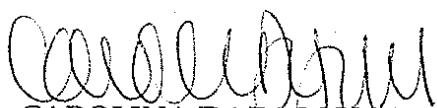
6. Novedad y Nivel Inventivo

De acuerdo con el oficio que se responde, una vez consultadas las bases de datos accedidas por la Oficina de Patentes, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la presente solicitud. De esta manera, la presente invención cumple las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486/00.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor Examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al Examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*”, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

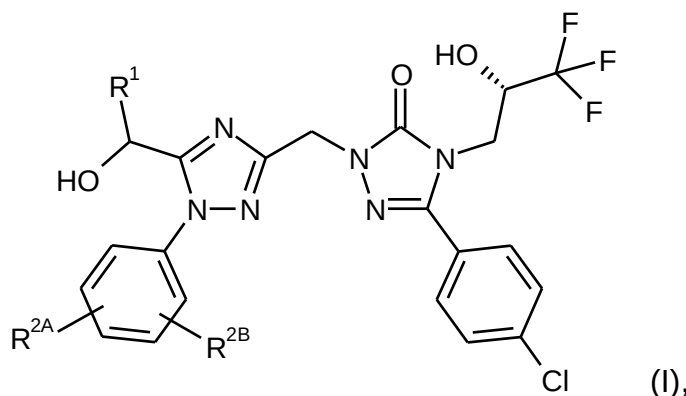
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

R^1 es hidrógeno o metilo,

y

R^{2A} y R^{2B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es hidrógeno o metilo,

y

R^{2A} y R^{2B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, metilo y metoxi, donde al menos uno de R^{2A} y R^{2B} es diferente de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

5-(4-clorofenil)-2-[[1-(3-clorofenil)-5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-[[1-(3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-[[5-(hidroximetil)-1-(2-metilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

2-({1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(1RS)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

2-{{1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(1-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (*diastereómero 1*);

2-{{1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(1-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (*diastereómero 2*);

2-({1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5-[(1RS)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

2-{{1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5-(1-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (*diastereómero 1*);

2-{{1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5-(1-hidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-5-(4-clorofenil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (*diastereómero 2*);

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-fluorofenil)-5-[(1RS)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-fluorofenil)-5-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-fluorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1RS)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(2-clorofenil)-5-[(1RS)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(2-clorofenil)-5-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

y

5-(4-clorofenil)-2-({1-(2-clorofenil)-5-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-fluorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-fluorofenil)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

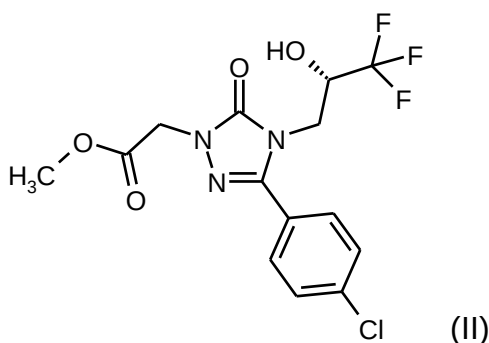
5-(4-clorofenil)-2-({1-(2-clorofenil)-5-[(1*RS*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

y

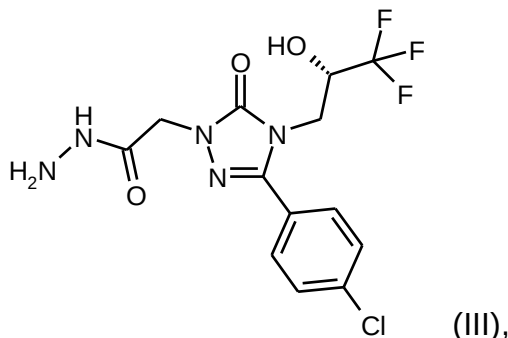
5-(4-clorofenil)-2-({1-(2-clorofenil)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

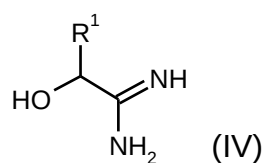
5. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



se hace reaccionar primero con hidrazina para proporcionar la hidrazida de fórmula (III)



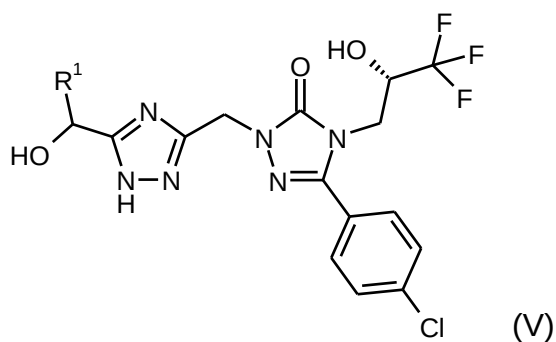
luego se condensa con una amidina de fórmula (IV)



o una sal de esta,

donde R¹ tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

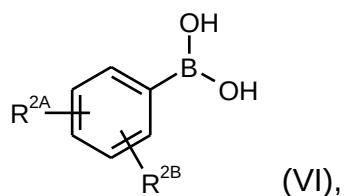
en presencia de una base para proporcionar un derivado de 1,2,4-triazol de fórmula (V)



y/o un tautómero de este,

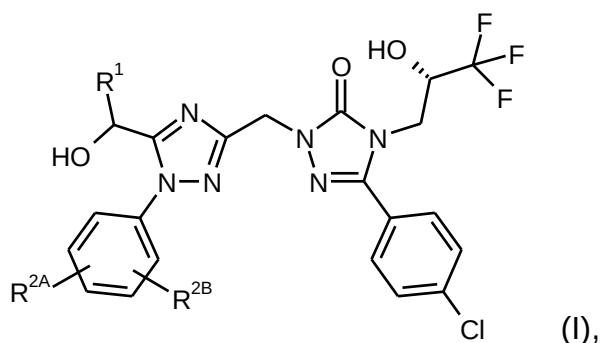
donde R¹ tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

y posteriormente se acopla con un ácido fenilborónico de fórmula (VI)



donde R^{2A} y R^{2B} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

en presencia de un catalizador de cobre y una base amina para proporcionar el compuesto diana de fórmula (I)



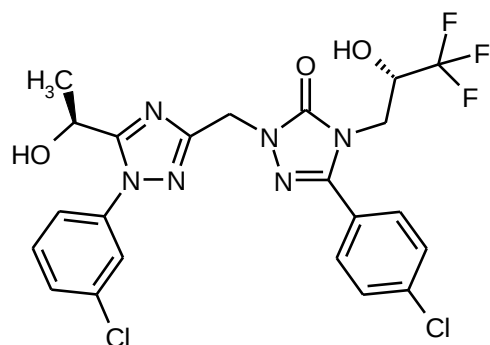
donde R¹, R^{2A} y R^{2B} tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

seguido de, opcionalmente, cuando fuera adecuado, (i) separar los compuestos de fórmula (I) obtenidos así en sus correspondientes diastereómeros, y/o (ii) convertir los compuestos de fórmula (I) en sus

correspondientes sales por tratamiento con los correspondientes solventes y/o ácidos o bases.

6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. 5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona, un compuesto que tiene la siguiente formula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto es 5-(4-clorofenil)-2-({1-(3-clorofenil)-5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona que tiene la siguiente formula

