

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0004481**

Solicitud de Patente de Invención titulada: “Inhibidores de las tirosina cinasas de Bruton (Btk) derivados de la 1H-indol-7-carboxamida”.

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 6260. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio:

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 y con el fin de atender a las objeciones presentadas por este Despacho en su oficio N° 6260, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 12 reivindicaciones en donde se limita y se precisa mejor la invención.

Específicamente, se redujo significativamente el alcance de la solicitud. Tal como se podrá observar los compuestos de la invención fueron limitados, por ejemplo en este capítulo reivindicatorio modificado, los compuestos son indoles en donde siempre X es CR₄ y R₃ es F o Cl.

2. Respuesta a las Objeciones del Examinador

2.1 Título de la Solicitud

El examinador solicita incluir características estructurales de los compuestos ya que también comprenden un heterociclo central de pirrolo[2,3-c]piridina.

Primeramente, frente a lo anterior me permito mencionar que en respuesta a la Acción Oficial de Forma el título fue modificado a *"Inhibidores de las tirosina cinasas de Bruton (Btk) derivados de la 1H-indol-7-carboxamida y 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida"* por sugerencia del examinador, por lo que el título al momento del examen de fondo sí divulgaba completamente las características de la invención.

Ahora, debido a las limitaciones hechas al capítulo reivindicatorio el heterociclo central (estructura base) de los compuestos ahora reclamados sólo corresponde a un indol, esto debido a que X es CR₄. Por lo tanto, el título ha sido modificado a:

"Inhibidores de las tirosina cinasas de Bruton (Btk) derivados de la 1H-indol-7-carboxamida".

De esta forma se da por superada la anterior observación.

2.2 Suficiencia de la Descripción y Sustento de las Reivindicaciones

El examinador afirma que: *"La descripción no divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención, ya que la persona versada en la materia no podría, partiendo de los conocimientos divulgados en la solicitud, sintetizar compuestos que comprendan -CN y -CH₃ en el sustituyente R₃ ni F, -OH, -O(alquilo C1-4), -O(alquilo C1-4)-O-, -O(alquilo C1-2), -O(CH)1-3(fenilo),), -O(CH)1-3(metoxifenilo) o), -O(CH)1-3(morfolino) en el sustituyente R₄."*

Por lo anterior el examinador afirma que las reivindicaciones 1, 2 y 4 no se encuentran enteramente sustentadas porque de la descripción no se evidencia el desarrollo de compuestos que comprendan los anteriores grupos funcionales.

Frente a lo anterior, me permito mencionar al examinador que el solicitante ha realizado una limitación significativa del alcance de las reivindicaciones, en donde la materia de la anterior reivindicación 3 ha sido incorporada a la nueva reivindicación 1 ($X = CR_4$).

Adicionalmente R_3 ahora es F y Cl. Por su parte, los grupos funcionales del sustituyente R_4 han sido limitados a: H, F, -OH, -O (alquilo C_{1-2}), -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂(fenilo), -OCH₂(metoxifenilo), o -OCH₂CH₂(morfolinilo).

Como el examinador podrá observar R_3 ya no comprende los grupos funcionales -CN y -CH₃.

Por su parte, sustento para los grupos funcionales de R_4 pueden ser hallados en los siguientes ejemplos:

- R_4 como F: Ejemplo 208
- R_4 como -OH: Ejemplo 71
- R_4 como -O(alquilo C_{1-2}): Ejemplo 72
- R_4 como -OCH₂CH₂OCH₃: Ejemplo 76
- R_4 como -OCH₂(fenilo): Ejemplo 74
- R_4 como -OCH₂(metoxifenilo): Ejemplo 61
- R_4 como -OCH₂CH₂(morfolinilo): Ejemplo 75

De esta manera queda demostrado que la descripción es suficiente para que una persona versada en la materia pueda sintetizar los compuestos de la invención.

Los compuestos del capítulo reivindicatorio modificado hallan pleno sustento en la descripción tal como fue originalmente presentada.

2.3 Novedad y nivel inventivo

Su Despacho reconoce la novedad y el nivel inventivo de la solicitud en estudio, teniendo en cuenta que no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO

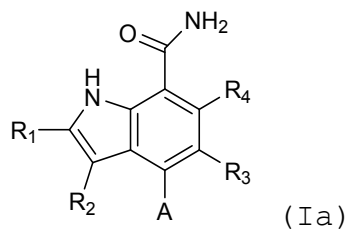
C.C. 80416654 de Bogotá

T.P. 80.677

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 12 reivindicaciones.
 - Pago de examen de patentabilidad

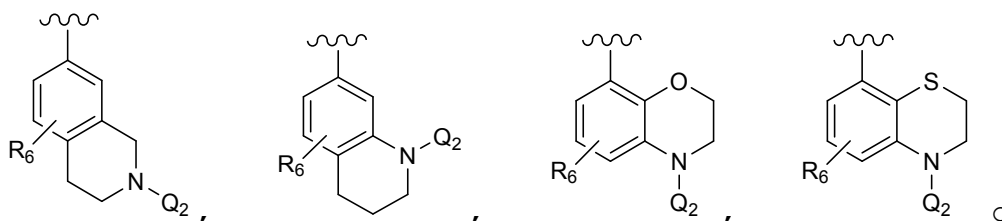
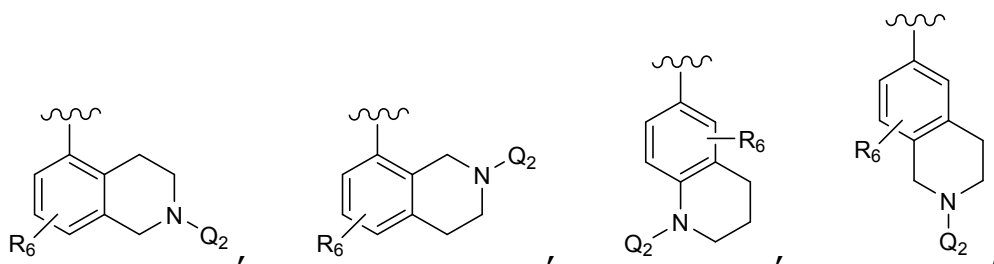
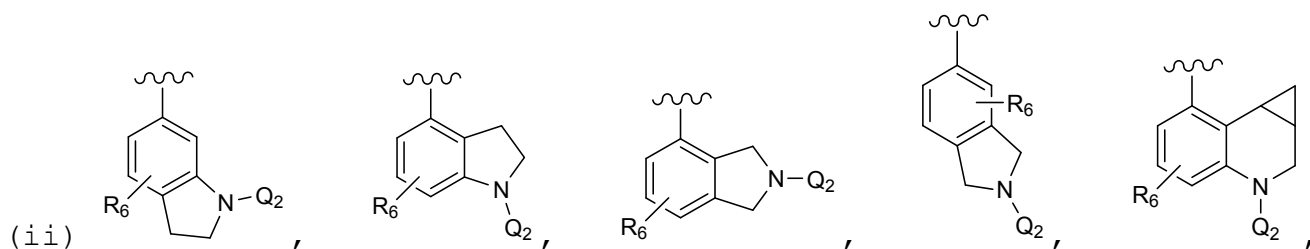
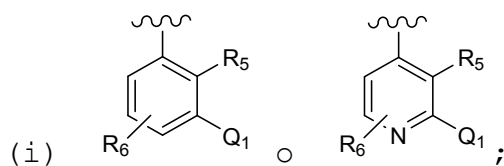
REIVINDICACIONES MODIFICADAS (AGOSTO 2018)

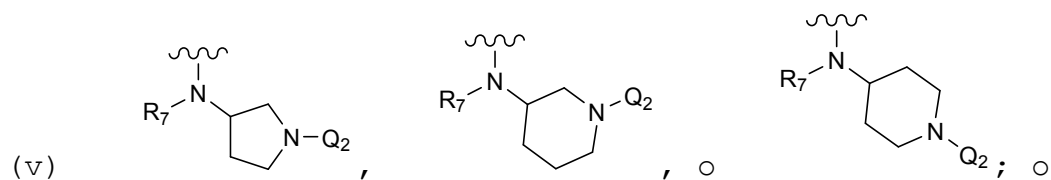
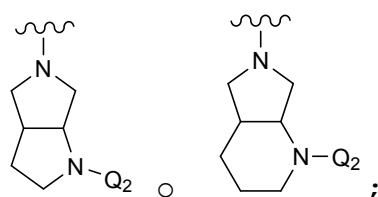
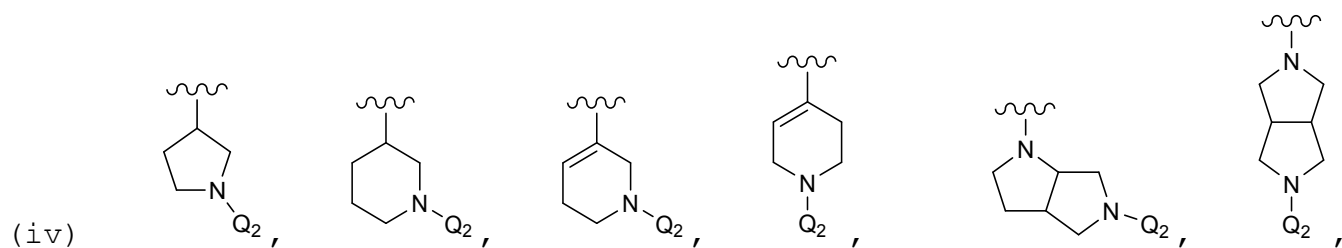
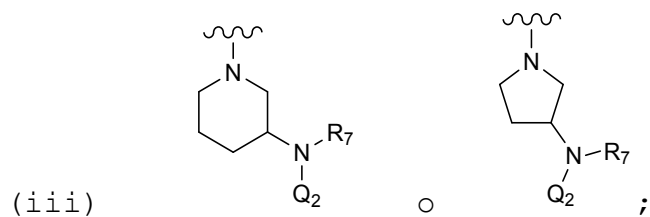
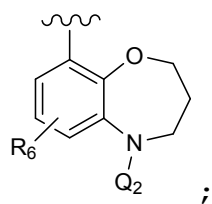
1. Compuesto de la fórmula (Ia):



o una de sus sales, caracterizado porque:

A es:





(vi) $-\text{CHR}_8(\text{piridinilo})$ en donde cada piridinilo está sustituido con R_6 y R_9 ;

R_1 es H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} ;

R_2 es H , $-\text{CH}_3$, ciclopropilo, o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} ;
siempre que cero o uno de R_1 y R_2 es fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}
y además siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-\text{CH}_3$;

R_3 es F , o Cl ;

R_4 es H , F , $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-2})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2(\text{fenilo})$, -

OCH₂(metoxifenilo), o -OCH₂CH₂(morfolinilo);

R₅ es H, F, o -CH₃;

R₆ es H o F;

R₇ es H o alquilo C₁₋₃;

R₈ es H o -CH₃;

R₉ es -CH=CH₂ o -C≡CCH₃;

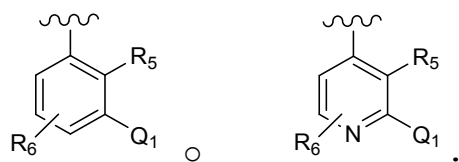
Q₁ es -N(CH₃)C(O)CH=CH₂, -N(CH₃)S(O)₂CH=CH₂, -C(O)NHCH₂CN, -C(CH₃)₂NHS(O)₂CH=CH₂, -CH₂NHC(O)CH=CH₂, -CH₂NHS(O)₂CH=CH₂, -NHC(O)CH₂CN, -NHC(O)CH₂CH₃, -NHC(O)CH=CH₂, -NHC(O)C(CH₃)=CH₂, -NHC(O)CH=C(CH₃)₂, -NHC(O)CH=CHCH₃, -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)(ciclohexenilo), -NHC(O)(ciclopropilo), -NHC(O)(cianociclopropilo), -NHS(O)₂CH=CH₂, -S(O)₂CH=CH₂, -CH=C(CN)S(O)₂CH₃, -NH(diclorotriazinilo), -NH(fluoroquinazolin-4-il), 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo, o un grupo cíclico seleccionado de 1H-pirrol-2(5H)-on-1-ilo, isoindolin-1-on-2-ilo, quinazolin-4(3H)-on-3-ilo, y quinazolin-2,4(1H, 3H)-dion-3-ilo, cada grupo cíclico sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de F, Cl, -CH₃, -CN, y -OCH₃;

Q₂ es -CN, -C(O)CH=CH₂, -S(O)₂CH=CH₂, -C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -C(O)C≡CH, -C(O)C≡CCH₃, -C(O)C≡CCH₂CH₃, -C(O)C≡CCH₂CH₂CH₃, -C(O)C≡C(CH₃)₂OH, -C(O)C≡CSi(CH₃)₃, -C(O)C≡C(ciclopropilo), o -C(O)C≡C(fenilo);

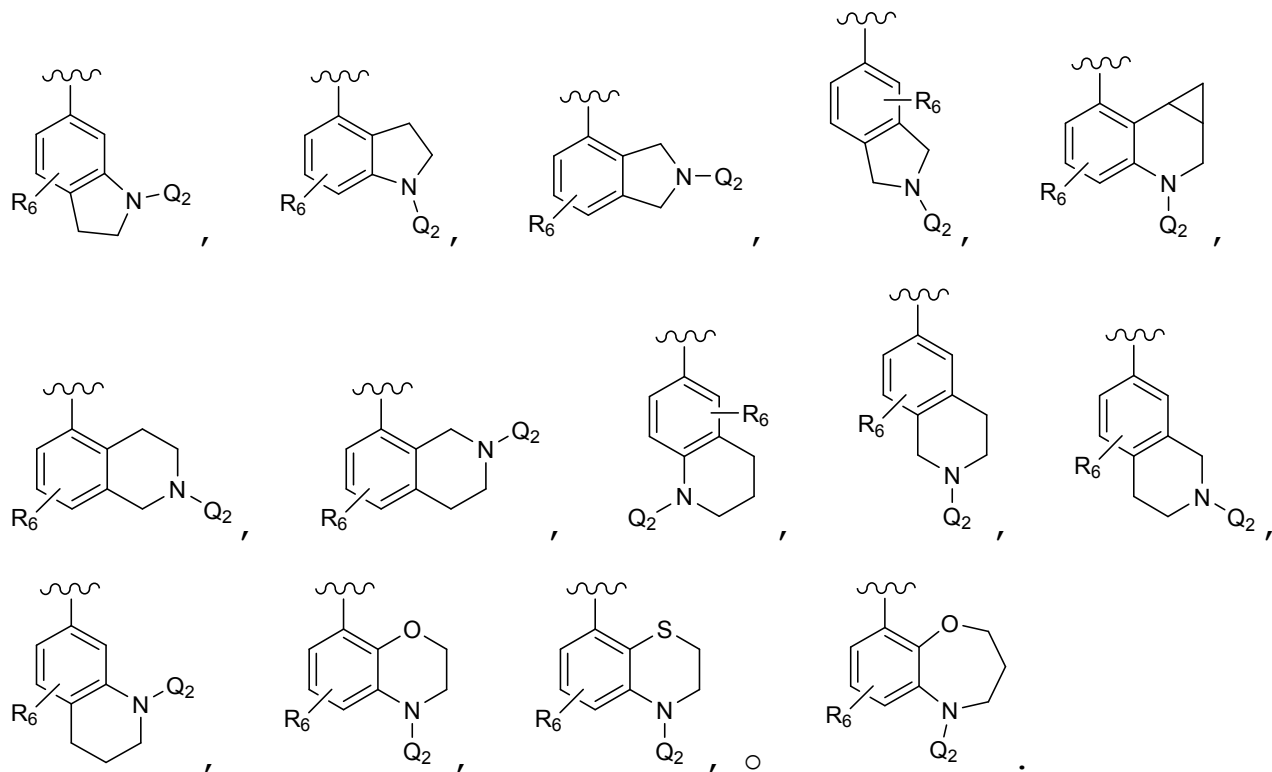
R₁₂ es F, Cl, -CN, -CF₃, o alcoxi C₁₋₃.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque R₃ es F.

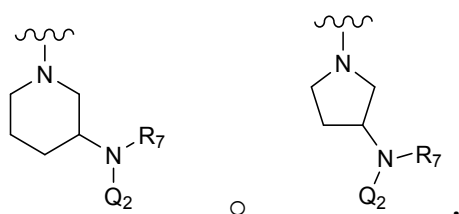
3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una de sus sales, caracterizado porque A es:



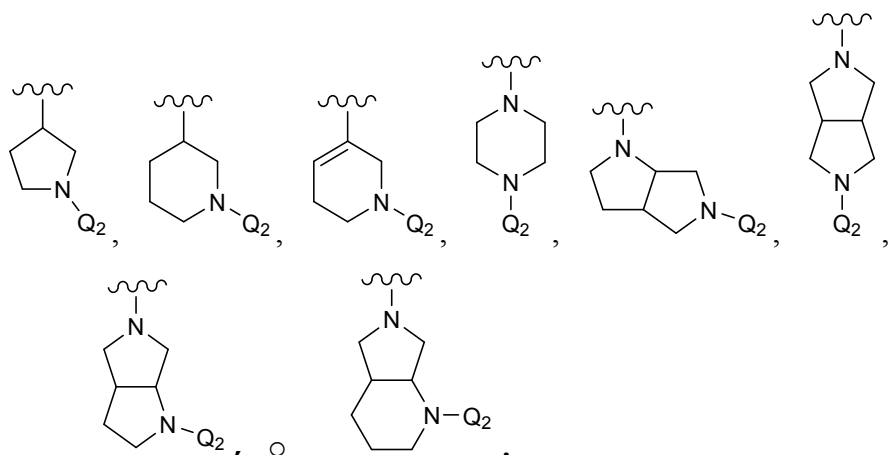
4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una de sus sales, caracterizado porque A es:



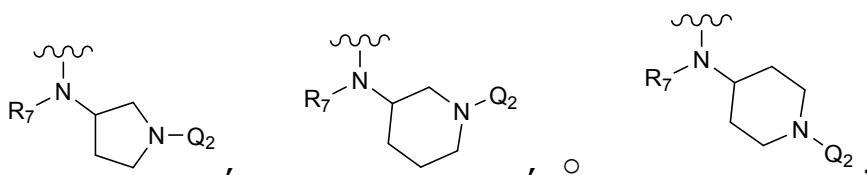
5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una de sus sales, caracterizado porque A es:



6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una de sus sales, caracterizado porque A es:

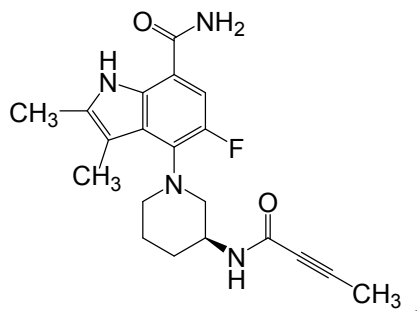


7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una de sus sales, caracterizado porque A es:

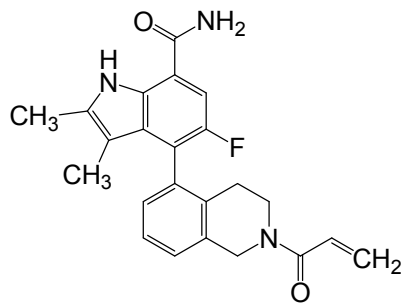


8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una de sus sales, caracterizado porque A es -CHR₈(piridinilo) en donde cada piridinilo está sustituido con R₆ y R₉.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque el compuesto se selecciona de: 45-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilacrilamido)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (3); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (26); 5-cloro-2,3-dimetil-4-(3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (27); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (37); (S)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (88); (S)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (89); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-

dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (92); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (95); (S)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il) (metil) amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (96); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (97); *cis*-4-(5-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (98); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (99); (S)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (100); 4-(2-acriloilisoindolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (101); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (102); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il) amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (122); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (123); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (125); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido) piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (126); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (127); (S)-5-fluoro-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (128); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (129); (S)-4-(3-(*N*-etilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (130); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

carboxamida (131); (RS)-4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (132); (RS)-4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (133); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (134); (S)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (135); (S)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido) piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (136); 4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (137); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (146); (S)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (147); (S)-4-(3-cianamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (150); 4-((1-cianopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (151); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (152); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (153 y 154); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (155 y 156); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (157 y 158); *cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (159 y 160); *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-

fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (161 a 164); 4-(5-acriloilhexahidropirrolo [3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (165 y 166); 4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (167 y 168); 4-(2-acriloil-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (169 a 172); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (173 y 174); 4-(5-(but-2-inoil) hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (175 y 176); 4-(1-(but-2-inoil)hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (177 y 178); *cis*-4-(1-cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (179 y 180); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (181); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (182); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (183 y 184); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (185); (*RS*)-4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (186); 4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (187 y 188); (*RS*)-4-(2-acriloil-7-

fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (189); 4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (190 y 191); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (192); (RS)-4-(1-acriloilindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (193); (RS)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (194); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (195 y 196); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (197); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (198 y 199); (S)-4-(3-(N-ciclopropilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (200); 4-(4-(but-2-inoil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (201); 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (202); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (203); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (204); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (205 y 206); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (207); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-

il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (212);
 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-
 fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (213
 y 214); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-
 fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (215); 4-(1-
 acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-
 indol-7-carboxamida (216); (RS)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-
 2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (217); 4-(1-acriloilpiperidin-3-
 il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples
 (218 y 219); (RS)-4-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-
 dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (220); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-
 vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (221); 5-fluoro-4-((5-
 fluoro-6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida
 (222); y (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-
 1*H*-indol-7-carboxamida (223).

12. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende
 un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-
 11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un portador
 farmacéuticamente aceptable.