

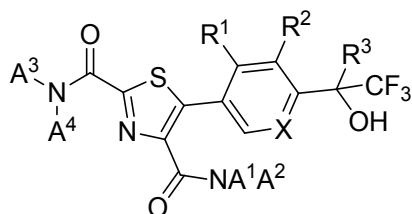
P-13442

Nuevo capítulo reivindicatorio

Agosto 3, 2018

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

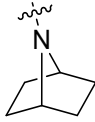
en donde

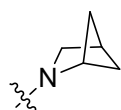
X es CH o N;

A¹ es alquilo de C₍₁₋₂₎;

A² es ciclobutilo o alquilo de C₍₁₋₄₎, en donde el alquilo de C₍₁₋₄₎ está no sustituido o sustituido con OCH₃ o hasta tres átomos de flúor;

o A¹ y A² se consideran conjuntamente con su nitrógeno unido para formar un anillo

seleccionado del grupo que consiste en azetidino, piperidino, pirrolidino,  y



; en donde ese anillo está no sustituido o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, CF₃, CH₃, -CN, y CH₂OH;

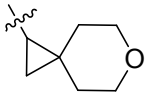
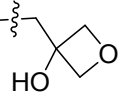
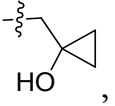
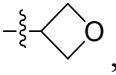
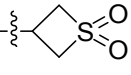
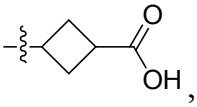
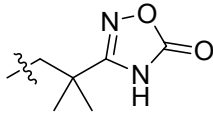
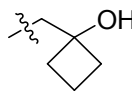
R¹ es Cl, C(CH₃)₃, CH₂CH₃, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂, OCHF₂, OCH₃, F, o CH₃;

R² es H, F, o Cl;

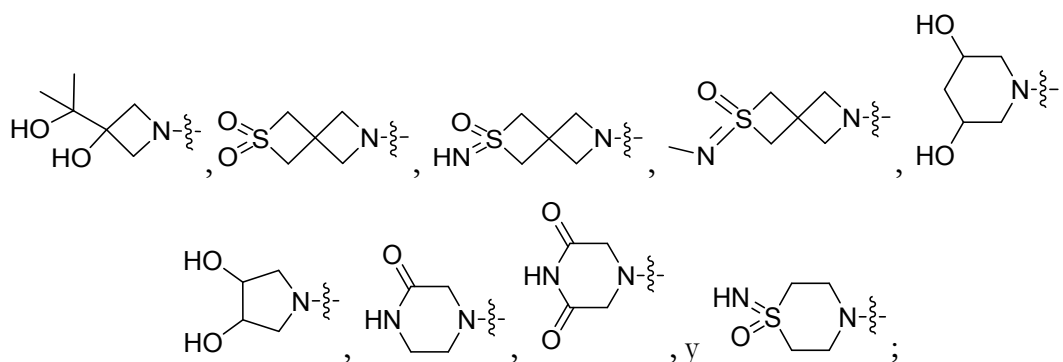
o R¹ y R² pueden considerarse conjuntamente con su fenilo unido para formar un grupo naftalenilo o quinolinilo;

R³ es CF₃, o CH₂CH₃;

A³ es H;

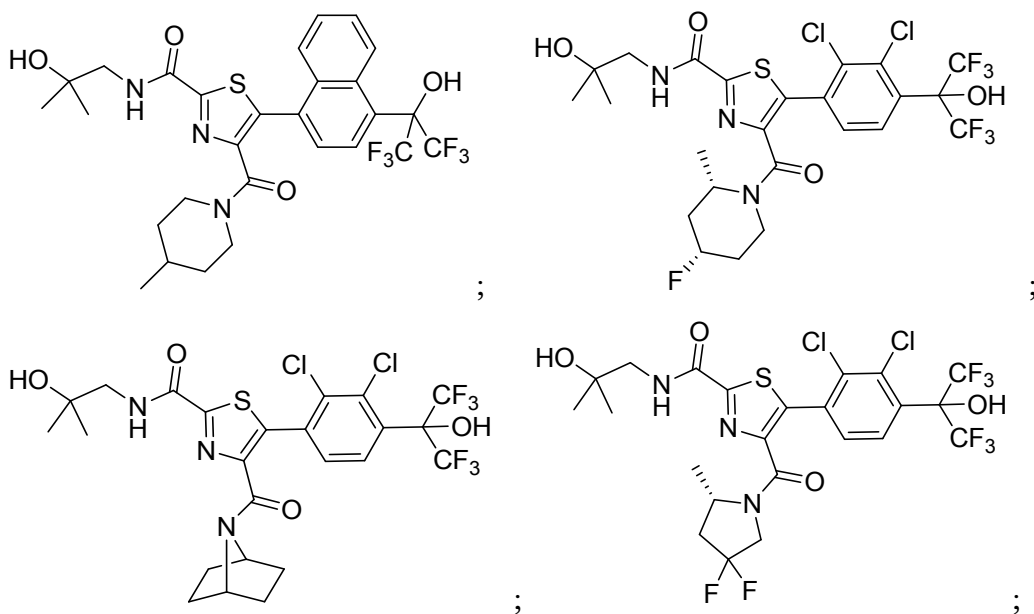
A⁴ es H, alquilo de C₍₁₋₅₎, , , , , ,
, , o ; en donde el alquilo de C₍₁₋₅₎ está no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de CONH₂, -CN, y OH;

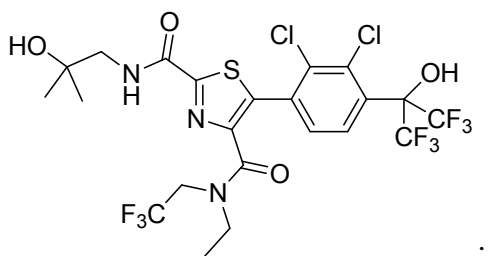
o A³ y A⁴ pueden considerarse conjuntamente con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en



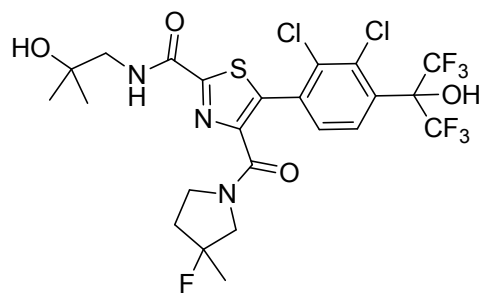
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

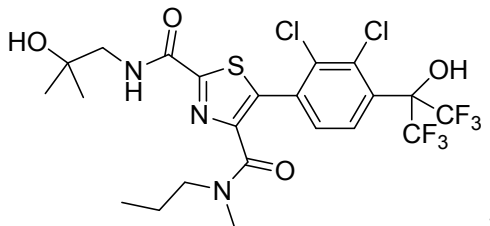




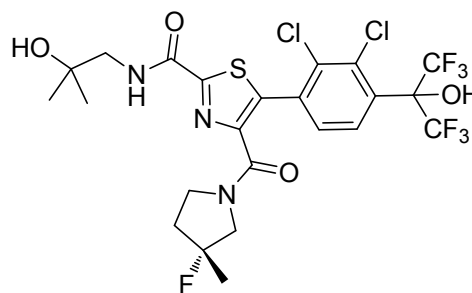
;



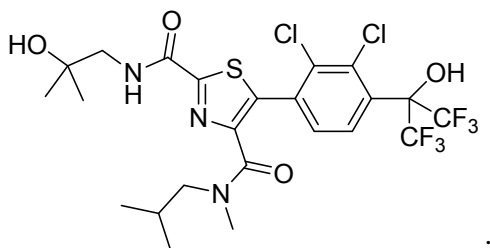
;



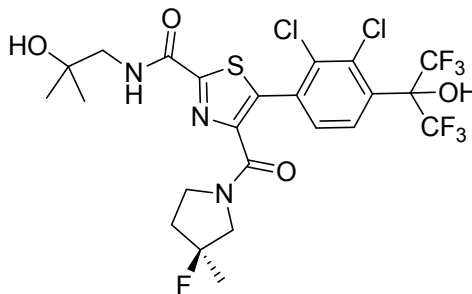
;



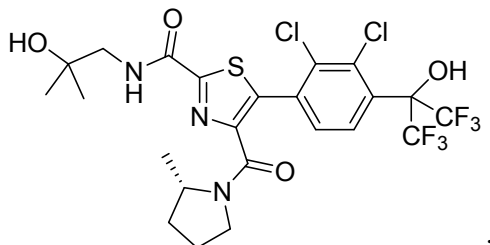
;



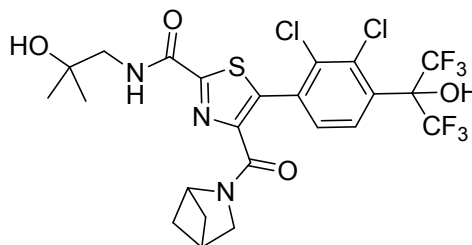
;



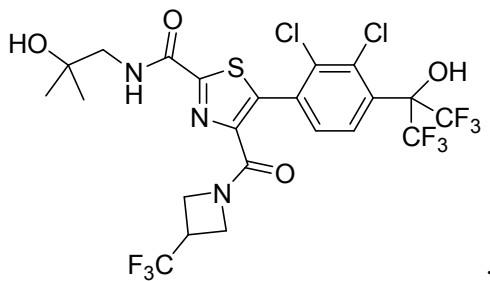
;



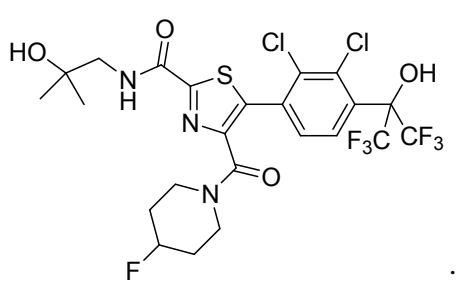
;



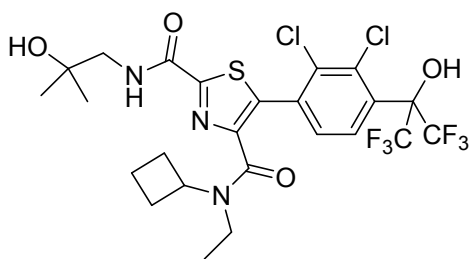
;



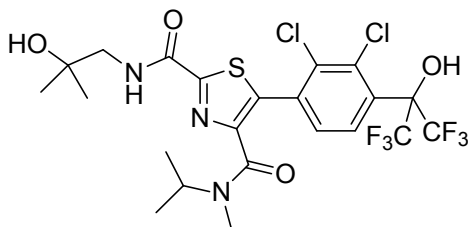
;



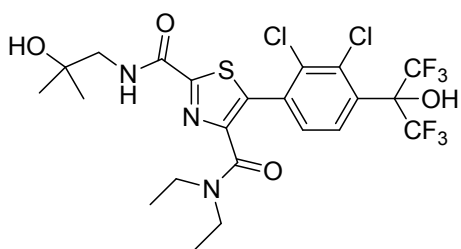
;



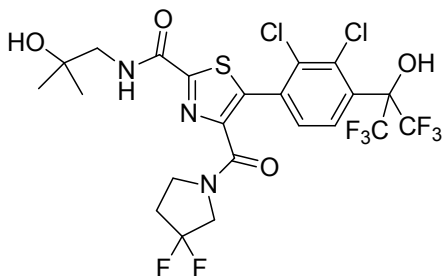
;



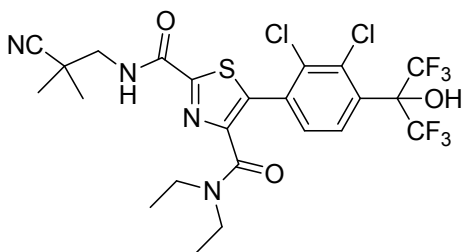
;



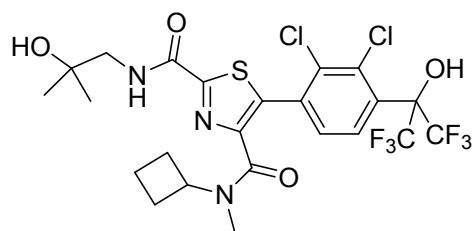
;



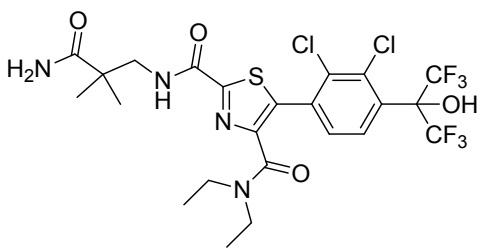
;



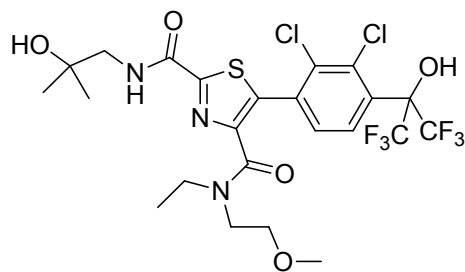
;



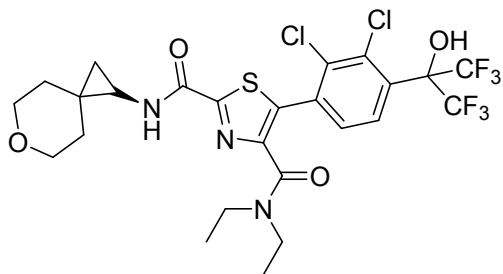
;



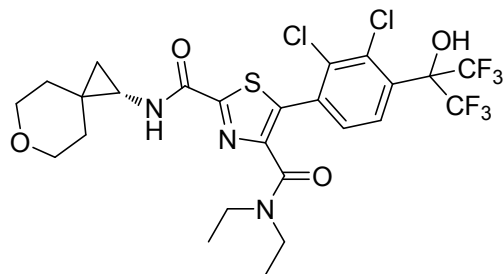
;



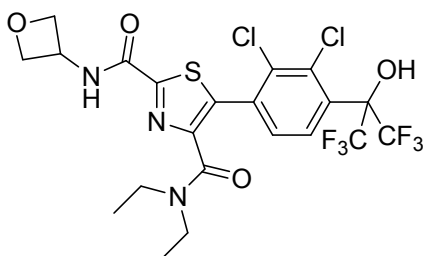
;



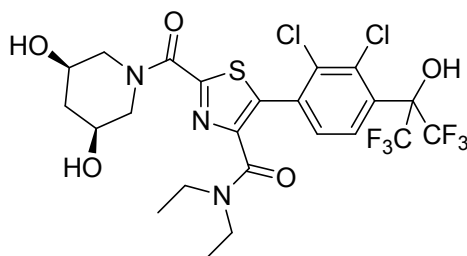
;



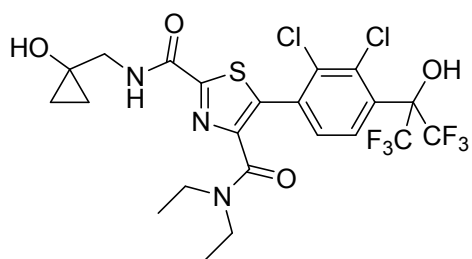
;



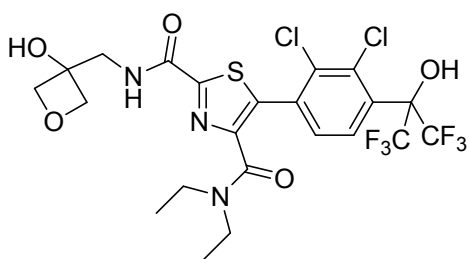
;



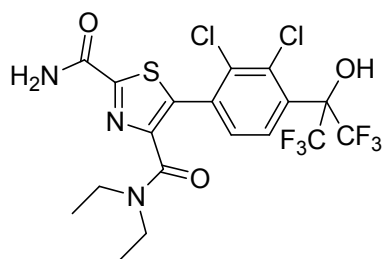
;



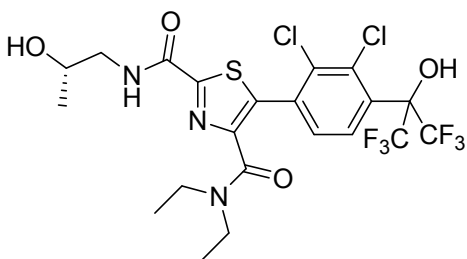
;



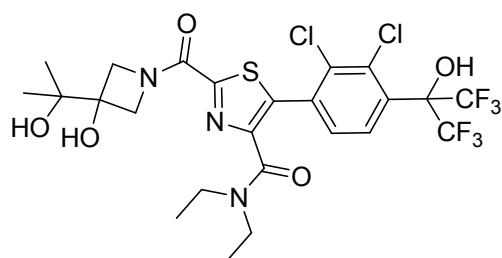
;



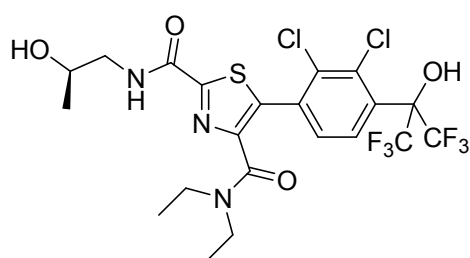
;



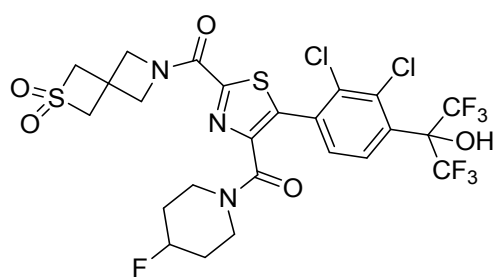
;



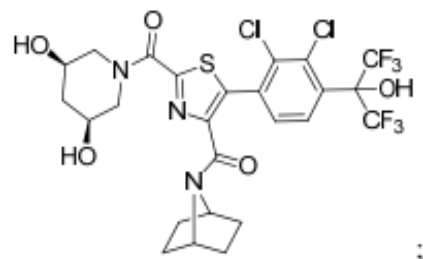
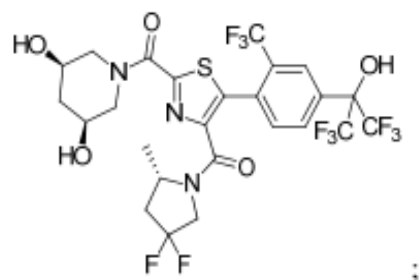
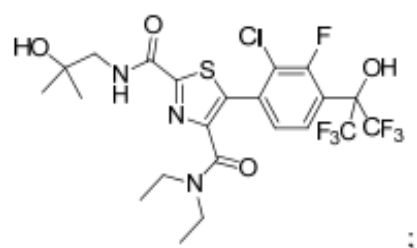
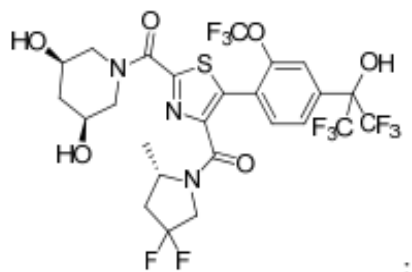
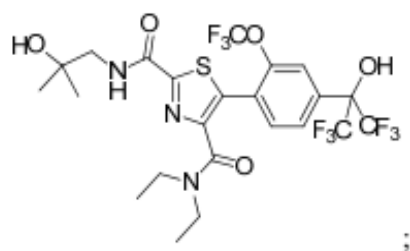
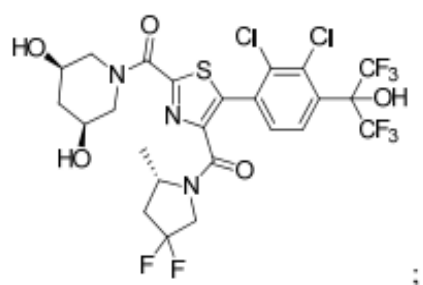
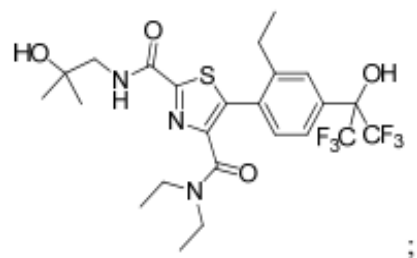
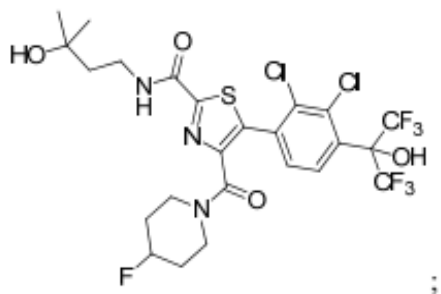
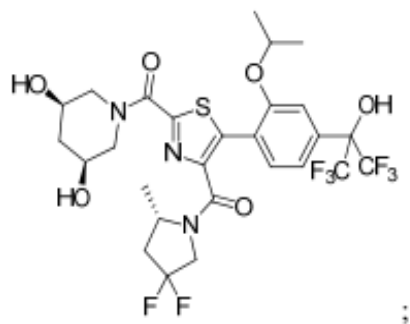
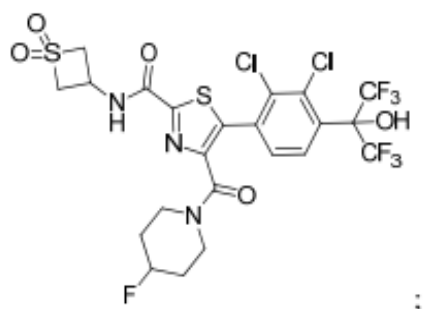
;

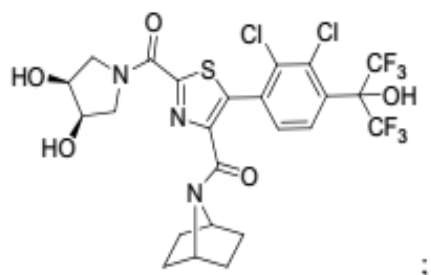


;

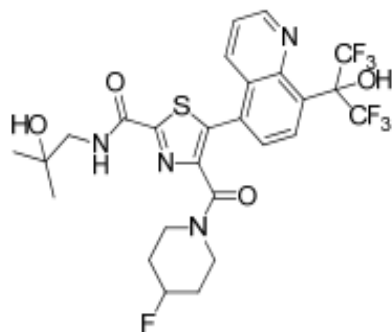


;

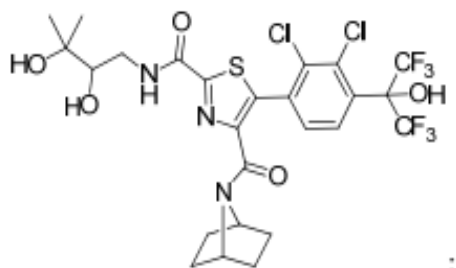




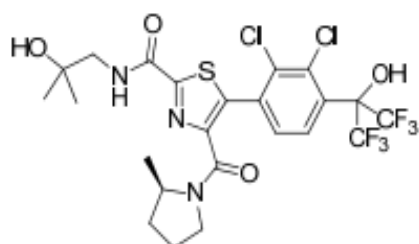
;



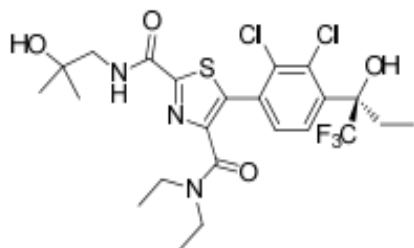
;



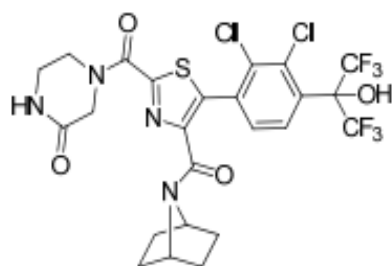
;



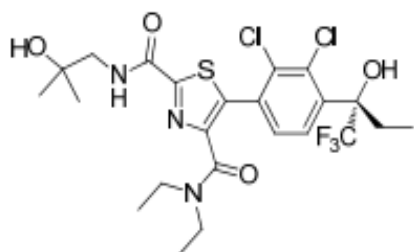
;



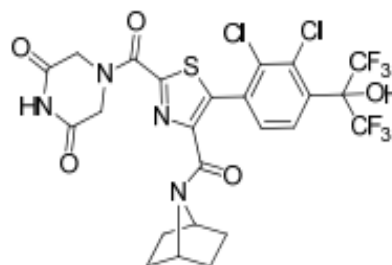
;



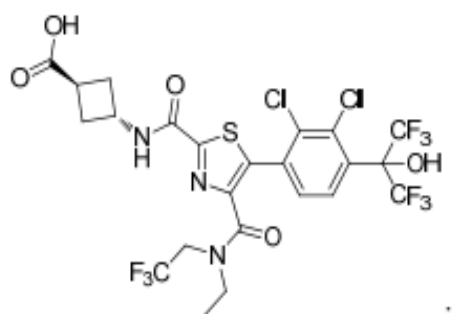
;



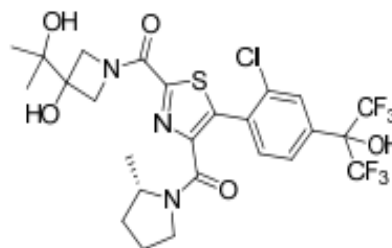
;



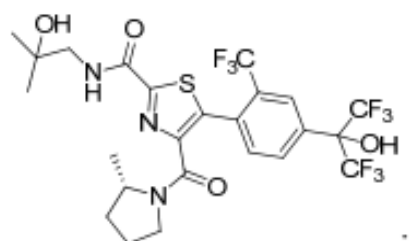
;



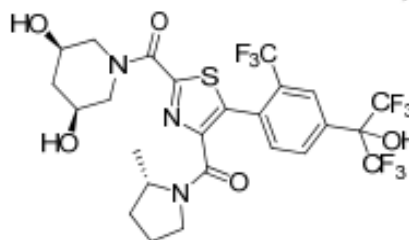
;



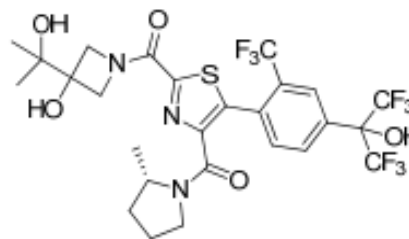
;



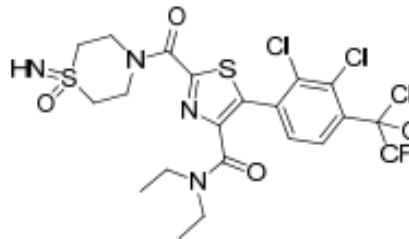
;



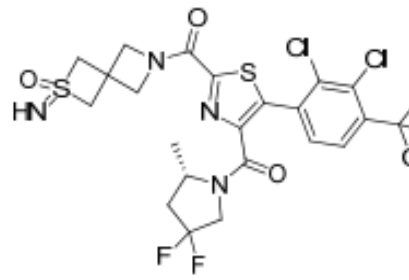
;



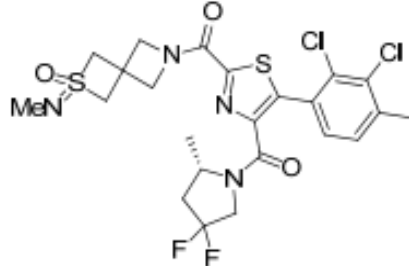
;



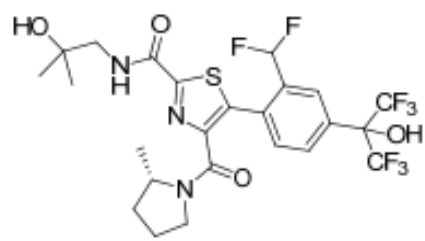
;



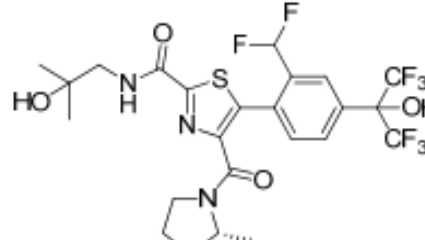
;



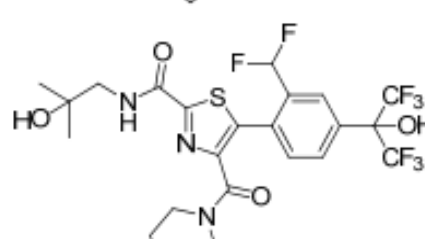
;



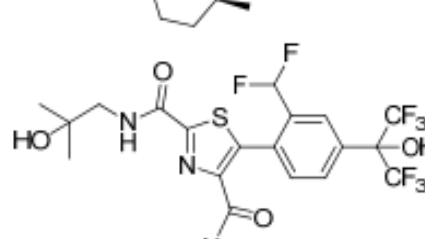
;



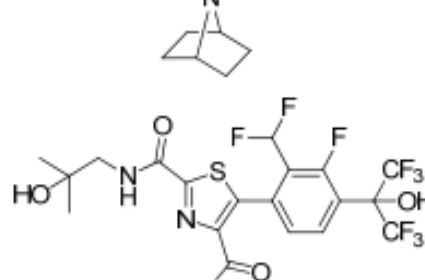
;



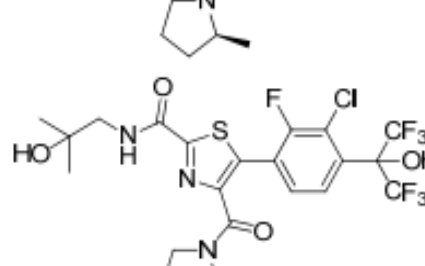
;



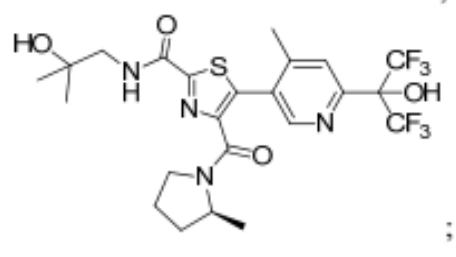
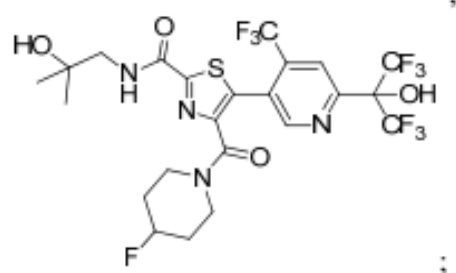
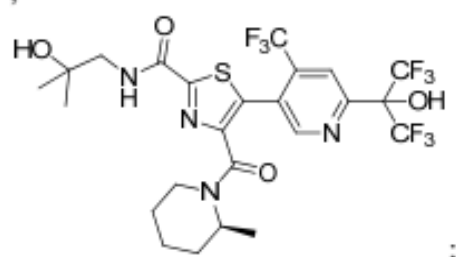
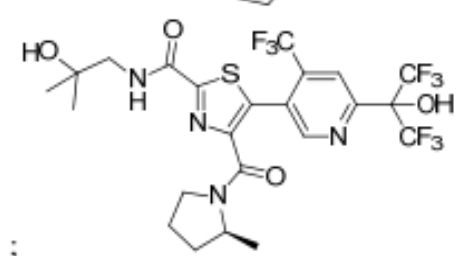
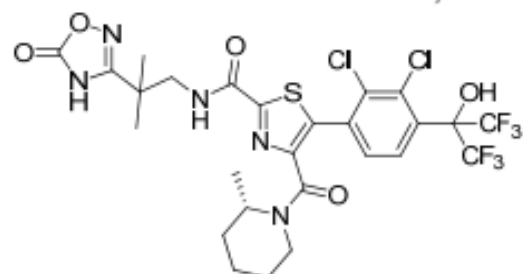
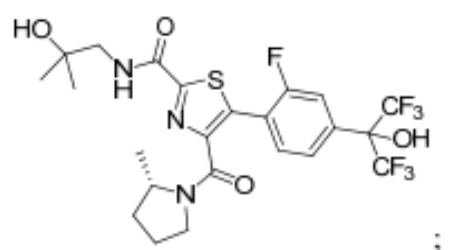
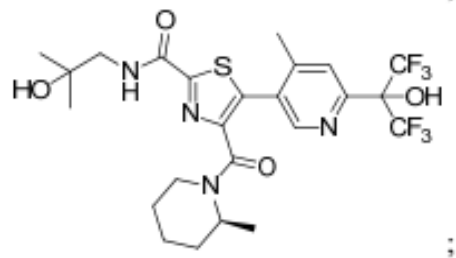
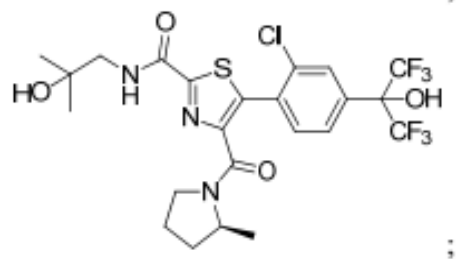
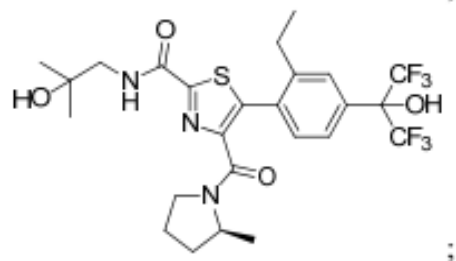
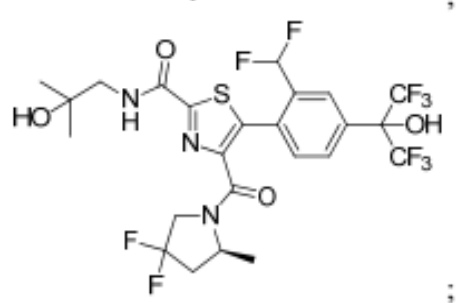
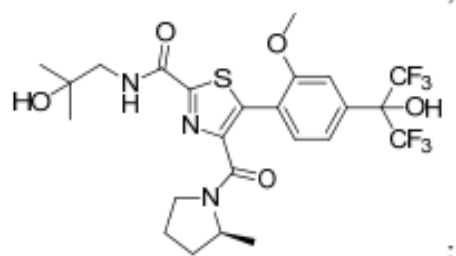
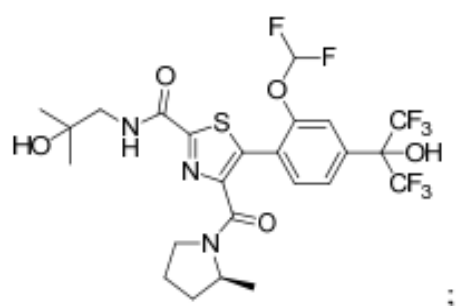
;

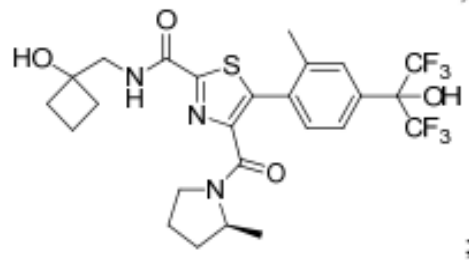
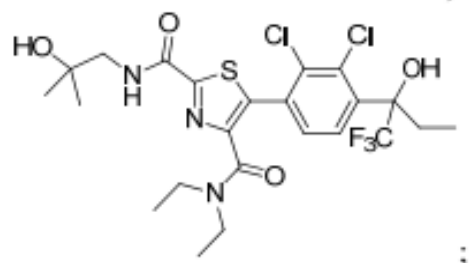
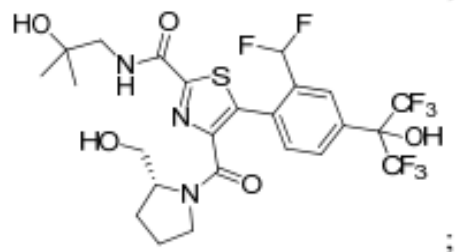
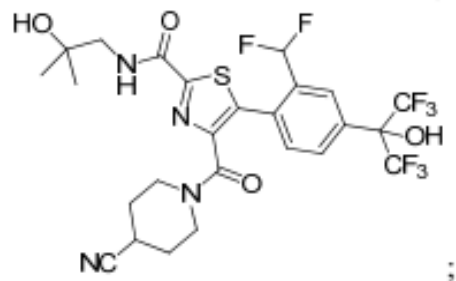
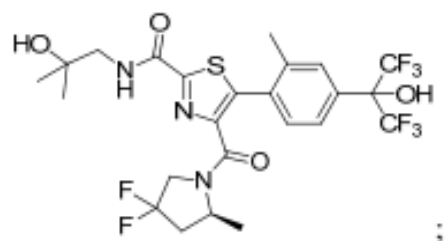
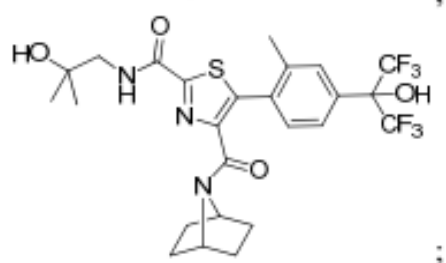
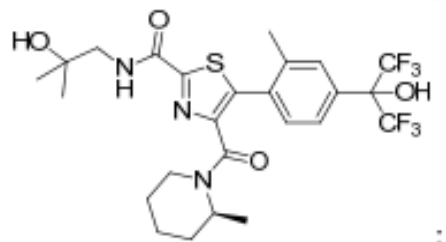
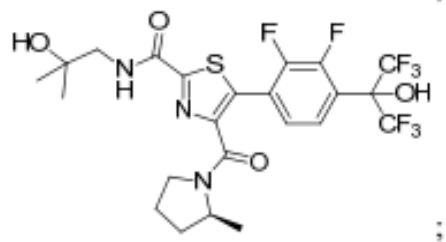
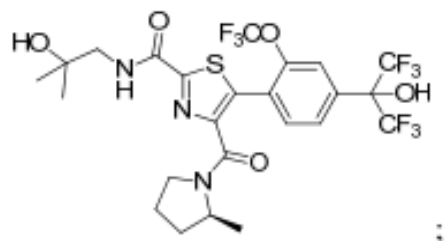
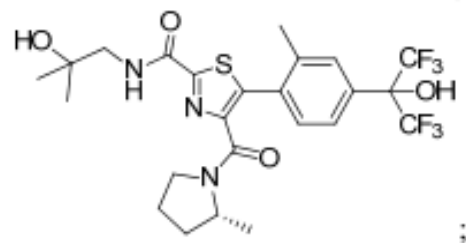
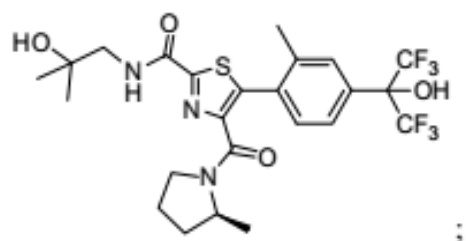


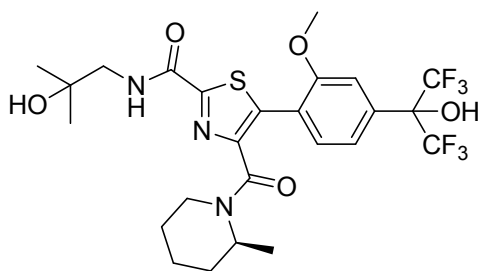
;



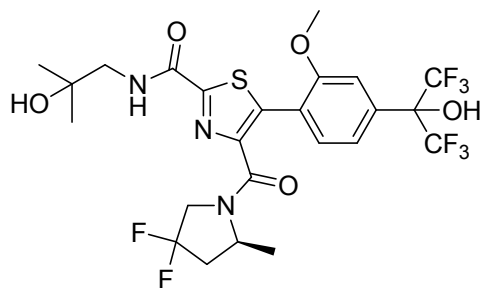
;





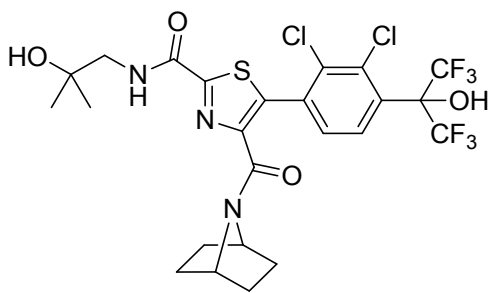


y

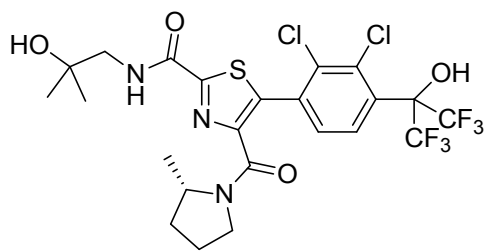


y sales farmacéuticamente aceptables de este.

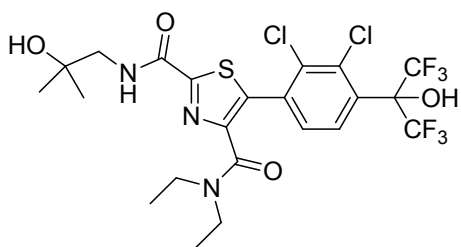
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica que se elabora al mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
5. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste en:



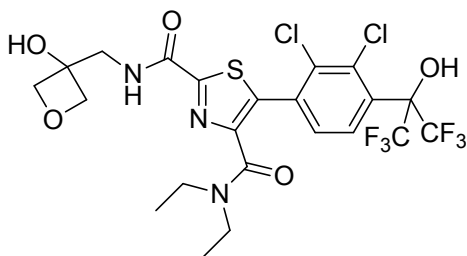
;



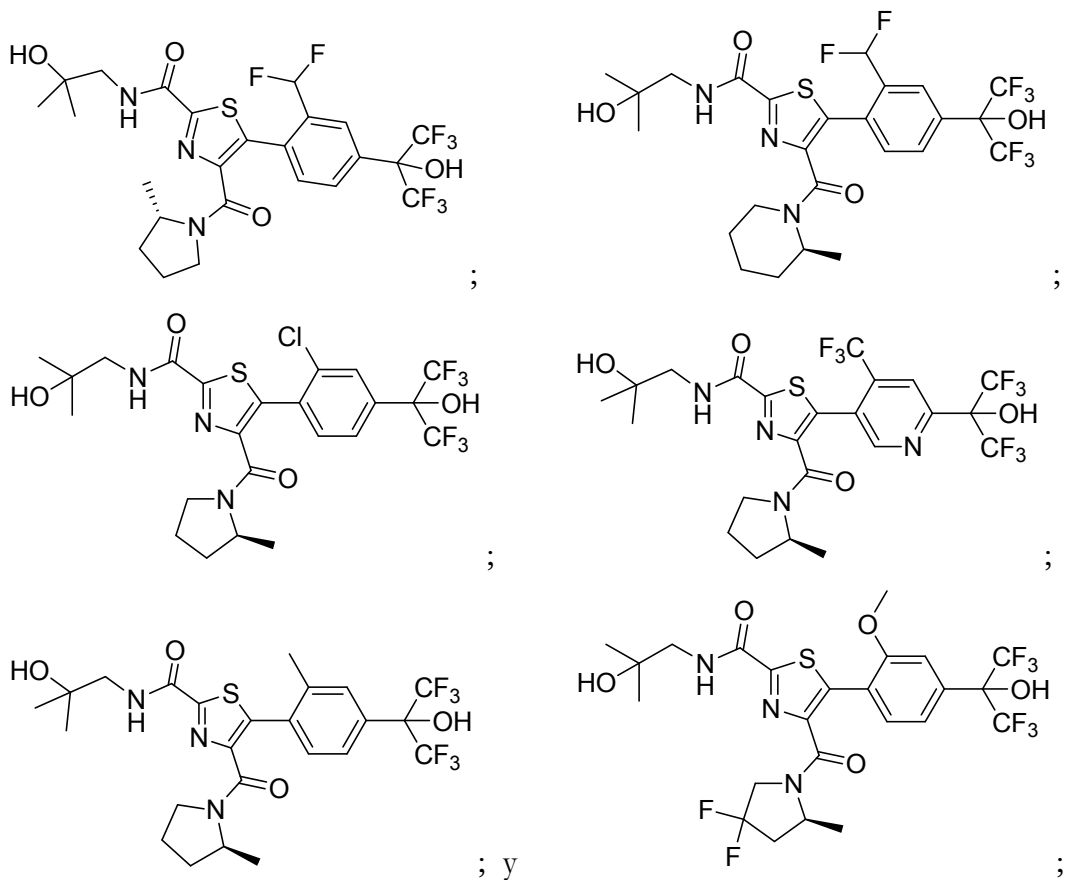
;



;

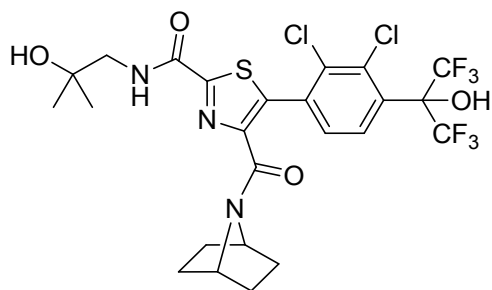


;



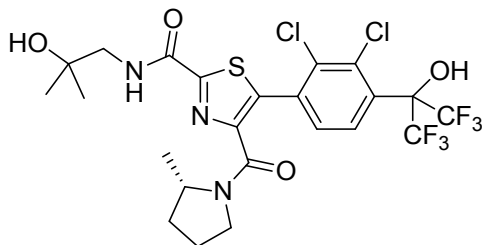
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



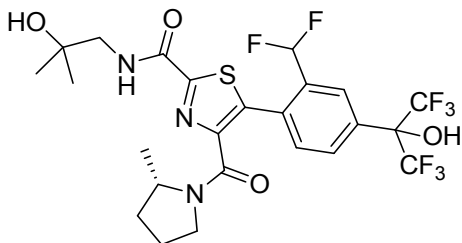
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



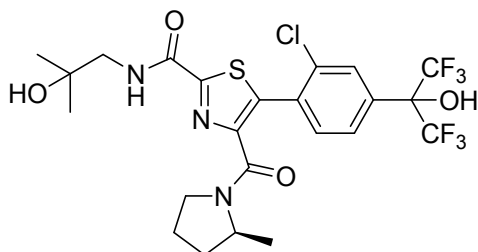
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



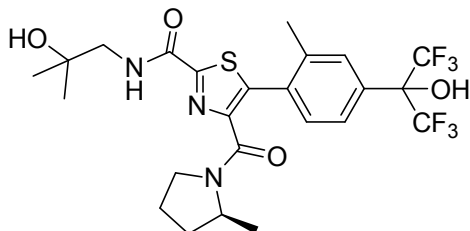
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



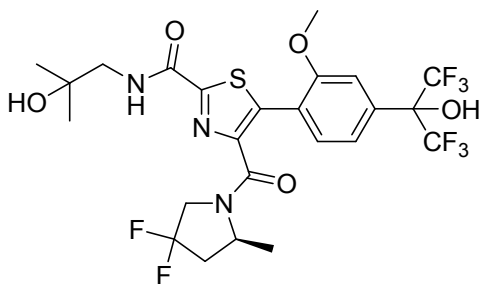
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



y sales farmacéuticamente aceptables de este.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



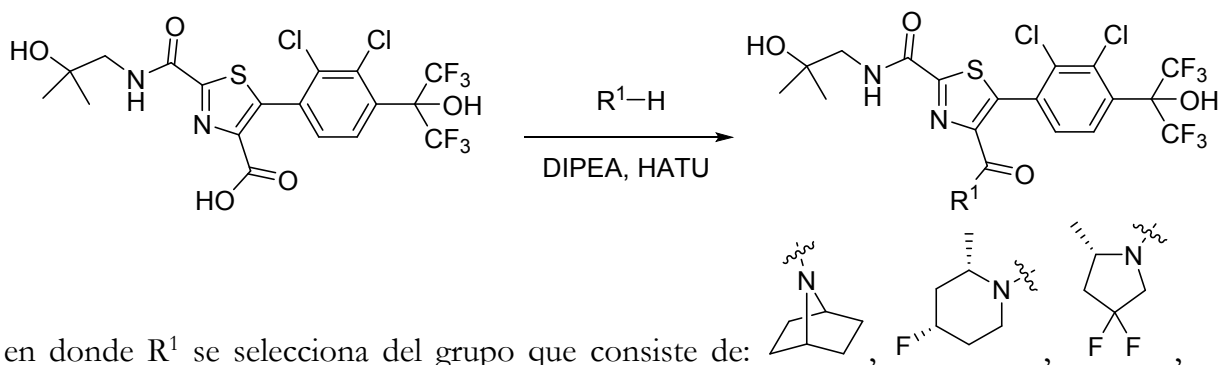
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

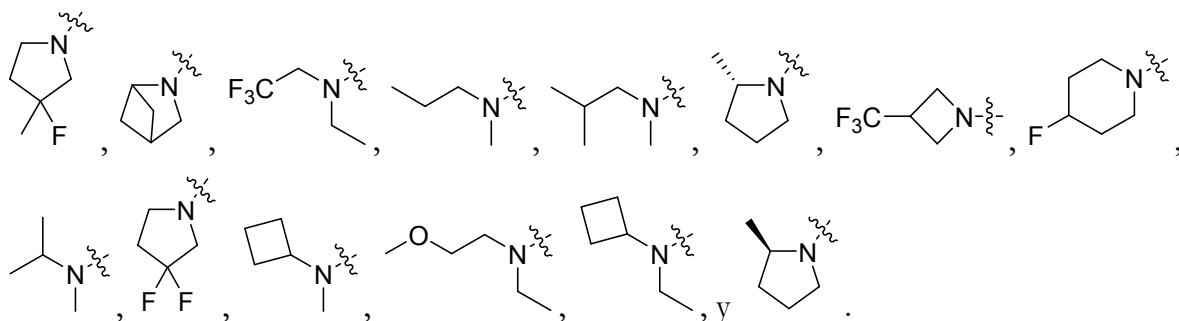
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que se elabora al mezclar un compuesto de la reivindicación 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

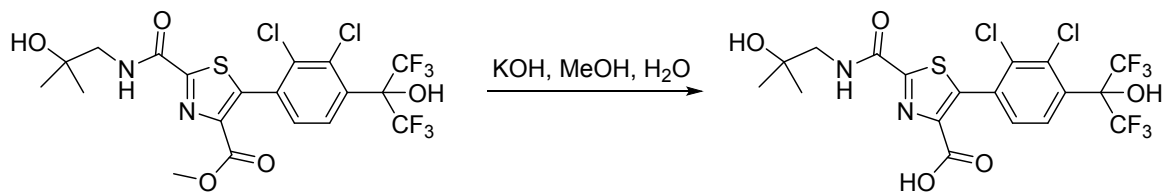
15. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Un método para hacer una 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(R¹-1-carbonil)thiazol-2-carboxamida que comprende el paso de hacer reaccionar R¹-H con ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)thiazol-4-carboxílico en la presencia de *N,N*-diisopropiletilamina y *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato, como se muestra en la reacción a continuación:

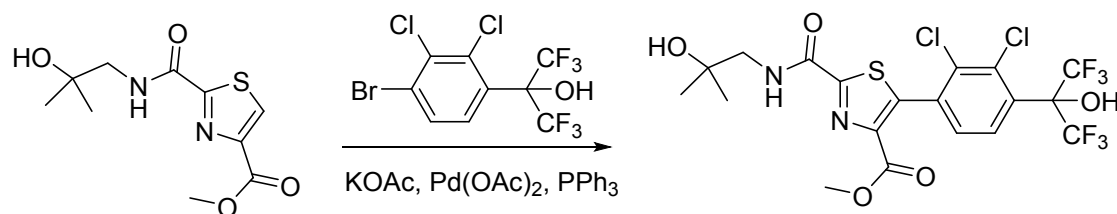




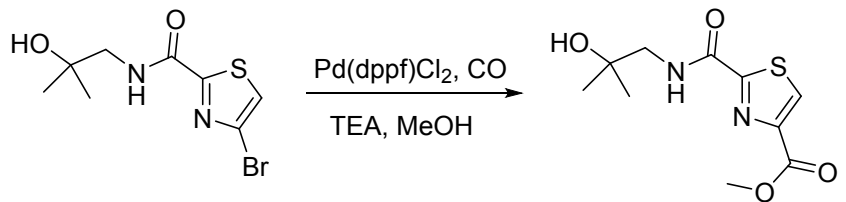
17. El método de la reivindicación 16, que además comprende el paso de hacer ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)thiazol-4-carboxílico al hacer reaccionar 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)thiazol-4-carboxilato de metilo con KOH, metanol, y agua, como se muestra en la reacción a continuación:



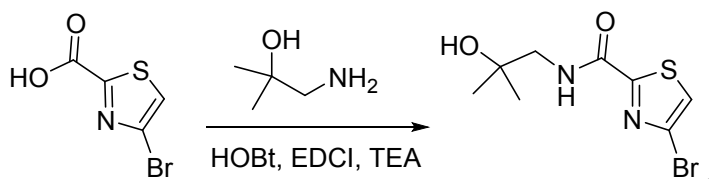
18. El método de la reivindicación 17, que además comprende el paso de hacer 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)thiazol-4-carboxilato de metilo al hacer reaccionar 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol con 2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)thiazol-4-carboxilato de metilo, KOAc, Pd(OAc)₂, y PF₃, como se muestra en la reacción a continuación:



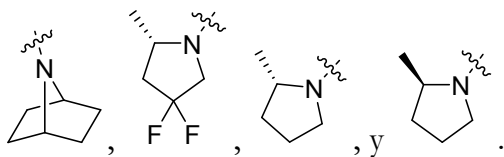
19. El método de la reivindicación 18, que además comprende el paso de hacer 2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)thiazol-4-carboxilato de metilo al hacer reaccionar 4-bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)thiazol-2-carboxamida, TEA, MeOH, y Pd(dppf)Cl₂, como se muestra en la siguiente reacción:

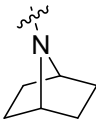


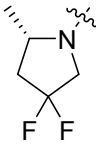
20. El método de la reivindicación 19, que además comprende el paso de hacer 4-bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)thiazol-2-carboxamida al hacer reaccionar ácido 4-bromothiazol-2-carboxílico, HOBt, 1-amino-2-metil-propan-2-ol, EDCI, and TEA como se muestra en la siguiente reacción:

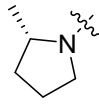


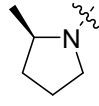
21. El método de la reivindicación 16, en donde R¹ además se selecciona del grupo que consiste de:



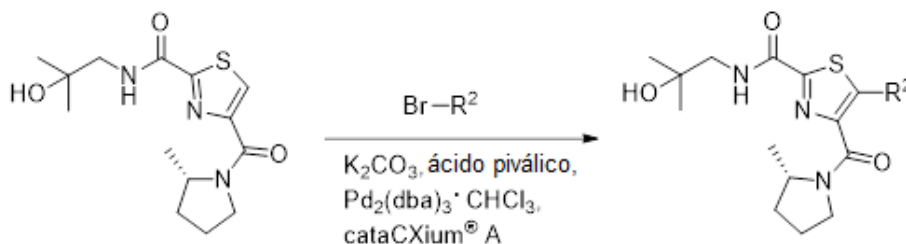
22. El método de la reivindicación 20, en donde R¹ es .

23. El método de la reivindicación 20, en donde R¹ es .

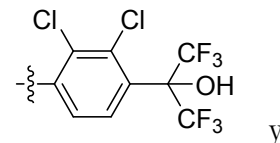
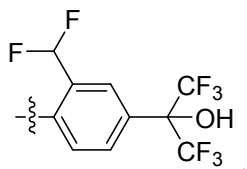
24. El método de la reivindicación 20, en donde R¹ es .

25. El método de la reivindicación 20, en donde R¹ es .

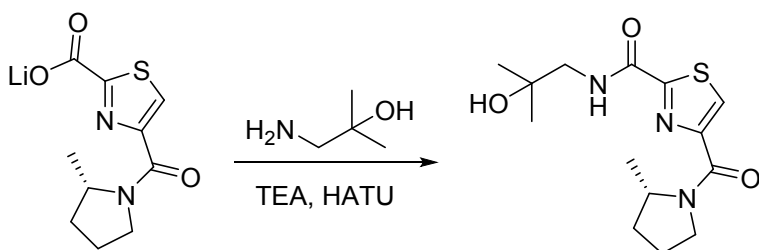
26. Un método para hacer una (*S*)-5-(R²)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida que comprende el paso de hacer reaccionar (*S*)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida, R²-Br, K₂CO₃, ácido piválico, Pd₂(dba)₃·CHCl₃, y cataCXium® A, como se muestra en la siguiente reacción:



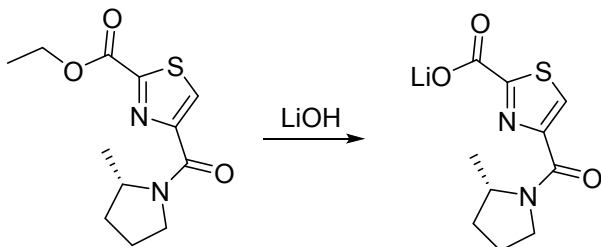
en donde R² se selecciona del grupo que consiste de:



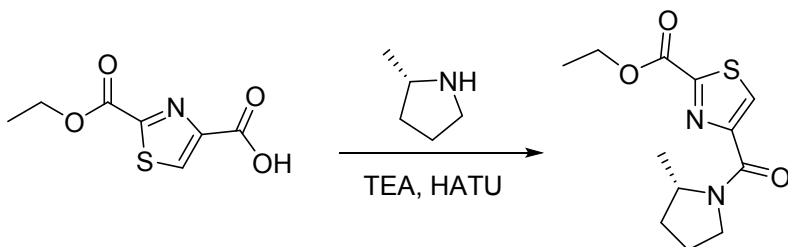
27. El método de la reivindicación 26, que además comprende la síntesis de (*S*)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida por medio de la reacción de (*S*)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de litio y 1-amino-2-metilpropan-2-ol, TEA, y HATU, como se muestra en la siguiente reacción:



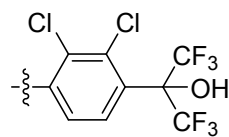
28. El método de la reivindicación 27, que además comprende la síntesis de (*S*)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de litio por medio de la reacción de (*S*)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de etilo con LiOH, como se muestra en la siguiente reacción:



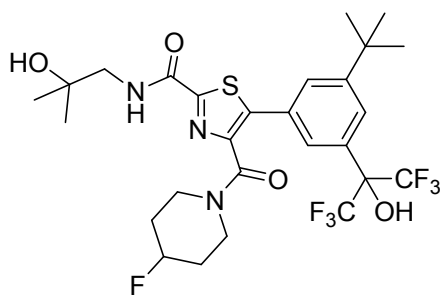
29. El método de la reivindicación 28, que además comprende la síntesis de (*S*)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de etilo por medio de la reacción de ácido 2-(etoxycarbonil)tiazol-4-carboxílico, (*S*)-2-metilpirrolidina, TEA, y HATU, como se muestra en la siguiente reacción:



30. El método de la reivindicación 29, en donde R² es:



31. Un compuesto que es:



y sales farmacéuticamente aceptables de este.

P-13442

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0005014**

Solicitud de patente a nombre de **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**, domiciliada en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **3290** notificado por comunicación electrónica el 22 de marzo de 2018 y relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

En primer lugar, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, me permito presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 31 reivindicaciones y reemplaza completamente al anteriormente presentado, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** Las reivindicaciones 1 y 3 anteriormente presentadas fueron eliminadas.
- 1.2.** La reivindicación 2 anteriormente presentada (que ahora es la nueva reivindicación 1) fue modificada para definir un alcance correspondiente a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados en la descripción.
- 1.3.** Una nueva reivindicación 31 fue añadida, la cual está dirigida al único compuesto ejemplificado que no entra dentro del alcance de la nueva reivindicación 1.
- 1.4.** Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron reenumeradas según lo anterior.

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 planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito comentar que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menor número de cláusulas que el anteriormente presentado.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa para un nuevo examen de patentabilidad sobre el nuevo pliego reivindicatorio, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 de 2016.

3. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

Ahora bien, con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones, me permito manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones a este respecto, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

En particular, frente a lo mencionado por el examinador en cuanto a que: *“Las reivindicaciones 1 a 2 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de A1, A2, A3, A4, entre otros se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados en dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. El siguiente cuadro ejemplifica la afirmación anterior y presenta los sustituyentes que se encuentran soportados en la descripción. (...)”*, amablemente me permito resaltar que esta objeción se ve superada en vista de la nueva reivindicación 1, en la cual se ha definido una generalización razonable de los compuestos ejemplificados en la memoria descriptiva.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 31 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Nivel inventivo

Por otra parte, el examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 16 anteriormente presentadas a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2013178362 (D1) y WO2014023367 (D2).

A este respecto, me permito indicar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 establece que: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo no es una comparación del estado del arte y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención analizada, estableciendo que para una persona normalmente versada en la materia dicha invención habría sido evidente a la luz de lo divulgado por el arte previo en el momento de su desarrollo.

Considerando esta definición, y aunque la reivindicación 1 anteriormente presentada fue eliminada, me permito exponer los siguientes argumentos técnicos que demuestran el nivel inventivo de la invención definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 31.

4.1. Documento D1

El examinador reconoció a D1 como la técnica anterior más cercana. La objeción del examinador parece basarse en el Informe de Búsqueda Internacional (“ISA”, por sus siglas en inglés) para la solicitud PCT correspondiente. El ISA establece que la diferencia entre la presente invención y el documento considerado como la técnica anterior más cercana por el ISA, D1, es el hecho de que D1 no describe los compuestos de la presente invención con respecto al grupo trifluorohidroxietilo en el anillo fenilo. Los compuestos reivindicados son activos como moduladores del

receptor ROR gamma y, por lo tanto, el problema técnico objetivo puede verse como la provisión de nuevos compuestos que son activos como moduladores del receptor ROR gamma.

Con el fin de evaluar el nivel inventivo de la presente invención, es necesario establecer el punto de partida más prometedor en D1. Los compuestos con la actividad más alta informados en D1 se pueden considerar como el punto de partida más prometedor. Ejemplos de compuestos con la mayor eficacia son los compuestos 6/6, 6/11, 6/29, 6/63, 6/64, 7/4, 7/8, 7/9, 14/6, 15/4, 25/2, los cuales tienen un valor pIC₅₀ de 9.0 o superior (Tabla 3, página 216 de D1).

Cada uno de estos ejemplos de compuestos de D1 tiene varias características estructurales que son las mismas, lo que indica una preferencia hacia estas características comunes. Por ejemplo, cada uno de estos compuestos tiene un sustituyente metilciclohexilo en la posición 4 del tiazol y un sustituyente sulfonamida en el derivado de fenilo. Ninguno de estos restos está presente en la posición equivalente de los compuestos reivindicados. De hecho, los restos empleados en la posición equivalente en los compuestos reivindicados difieren significativamente con respecto a las propiedades tanto estéricas como electrónicas.

Los compuestos reivindicados tienen una amida sustituida en la posición 4 del tiazol, mientras que todos los compuestos ejemplares de D1 tienen un metilciclohexilo en esta posición. El enlazador metilo del metilciclohexilo no tiene rotación restringida, el ciclohexano no es plano, y el sustituyente encima no es polar. Sin embargo, el sustituyente amida en la posición análoga de los compuestos reivindicados tiene rotación restringida, es plano alrededor del enlace amida y es polar. D1 muestra una preferencia hacia el resto metilciclohexilo en esta posición ya que este resto se emplea en la mayoría de sus compuestos activos más elevados. Por lo tanto, a la persona experta se le enseña a emplear dichos restos o unos con propiedades similares. Como resultado, la persona normalmente versada en la materia no habría tenido ninguna motivación para sustituir el metilciclohexilo por una amida sustituida ya que estos dos restos tienen propiedades opuestas.

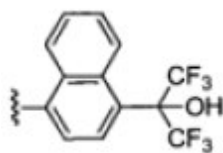
Además, todos los ejemplos de compuestos en D1 tienen sulfonamidas N-sustituidas presentes en el derivado de fenilo. De nuevo, el sustituyente en la posición análoga de los compuestos reivindicados es un sustituyente trifluorohidroxietilo, el cual difiere

significativamente de estas sulfonamidas. Los compuestos reivindicados tienen tanto un grupo CF₃, que es muy polar y electronegativo, como un grupo OH, que es polar, mientras que la sulfonamida tiene una polaridad y electronegatividad mucho más bajas. De nuevo, la persona normalmente versada en la materia no habría tenido motivación para cambiar el grupo sulfonamida en esta posición por un grupo mucho más polar tal como el sustituyente trifluorohidroxietilo de los compuestos reivindicados, dado que D1 informa el requisito de una sulfonamida en esta posición en la mayoría de sus compuestos potentes. La solución de proporcionar los nuevos compuestos de la presente invención, por lo tanto, no habría sido obvia, ya que D1 se aleja de los restos específicos de los compuestos reivindicados. La presente invención por lo tanto implica nivel inventivo sobre D1.

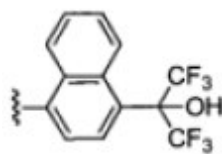
Aunque el solicitante reconoce la independencia de esa Oficina en términos de exámenes de patentabilidad, amablemente se resalta que el solicitante ha presentado con éxito este argumento ante la Oficina Europea de Patentes en la correspondiente Solicitud de Patente Europea 15802227.7, resultando en la concesión de todas las reivindicaciones.

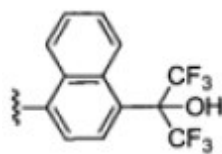
4.2. Documento D2/Combinación de D1 y D2

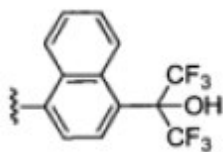
El examinador afirma que “*la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a reemplazar el sustituyente N-(tert-butil)sulfamoilo por un sustituyente 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-ilo de acuerdo con lo divulgado en el documento D2 en los compuestos divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud*”, y que, por lo tanto, la reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D2.



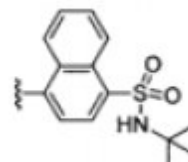
El examinador seleccionó el grupo de la extensa lista en las páginas 40 y 41 de D2.



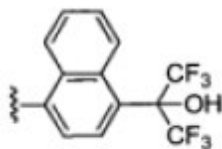
Sin embargo, esta revelación en D2 de  como un sustituyente se refiere a una realización *profética*. Ningún compuesto que tenga esta sustitución se describe como realmente hecho o ejemplificado en D2. Debido a que no se hizo ningún compuesto así, D2 no revela datos biológicos que demuestren que un compuesto con esta sustitución sea activo como un modulador de RORgt. El grupo

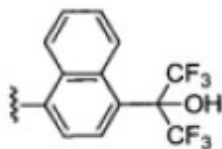


no es más que uno de una lista de 99 formas de realización

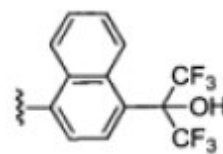


alternativas, sin una razón dada en D2 para reemplazar el grupo



con . Como se discutió con respecto a D1 anteriormente, la persona normalmente versada en la materia no habría tenido motivación para cambiar el grupo sulfonamida en esta posición por un grupo mucho más polar tal como el sustituyente trifluorohidroxietilo de los compuestos reivindicados. Además, la técnica anterior citada no proporciona ninguna razón para combinar el sustituyente bistrifluorometilnaftilo seleccionado con el núcleo tiazolilo de la presente invención con preferencia a los núcleos pirrolilo u oxazolilo de la referencia D1, o los núcleos imidazolilo, pirazolilo o triazolilo de la referencia D2. Finalmente, como se discutió con referencia a D1 anteriormente, la técnica anterior citada no proporciona ninguna razón para sustituir el núcleo de tiazolilo de la presente invención con el grupo lateral -C(O)NA1A2 de la presente invención, en lugar de la sustitución -CH₂-ciclohexilo que es abrumadoramente preferida en ambas referencias.

Por lo tanto, la objeción del examinador se basa en un análisis retrospectivo más que en una explicación razonada basada en alguna enseñanza, motivación o sugerencia en las referencias citadas que permitiría a la persona normalmente versada en la materia llegar a la presente invención. Para llegar a la presente invención usando D1 y D2, el



examinador debe comenzar seleccionando un grupo lateral, , de una larga lista, divulgada solo en una realización profética en D2, para reemplazar el grupo sulfonamida y luego combinarlo con dos características estructurales principales adicionales, el núcleo de tiazolilo y el grupo lateral -C(O)NA1A2 para llegar a la presente invención sin el beneficio de ninguna enseñanza o motivación en las referencias que sugiera esta combinación de características. De hecho, el predominio del grupo sulfonamida y las características estructurales de la cadena lateral -CH2-ciclohexilo en los compuestos ejemplificados en las referencias D1 y D2, se alejan significativamente de las presentes reivindicaciones.

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que no existe motivación alguna para que una persona normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades, la cual además cuenta con un efecto técnico mejorado y sorprendente. De esta manera, me permito manifestar que las reivindicaciones 1 a 31 del nuevo capítulo reivindicatorio cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

5. Conclusiones

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

5.1. La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

5.2. La presente solicitud es patentable sobre los documentos D1 y D2, de acuerdo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

6. Anexos

- 6.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 31 reivindicaciones.
- 6.2. Comprobante de pago de tasa para nuevo examen de patentabilidad.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

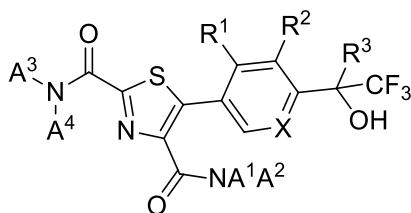
P-13442

Nuevo capítulo reivindicatorio

Agosto 3, 2018

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

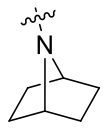
en donde

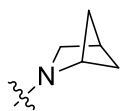
X es CH o N;

A¹ es alquilo de C₍₁₋₂₎;

A² es ciclobutilo o alquilo de C₍₁₋₄₎, en donde el alquilo de C₍₁₋₄₎ está no sustituido o sustituido con OCH₃ o hasta tres átomos de flúor;

o A¹ y A² se consideran conjuntamente con su nitrógeno unido para formar un anillo

seleccionado del grupo que consiste en azetidinio, piperidinio, pirrolidinio,  y



; en donde ese anillo está no sustituido o sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, CF₃, CH₃, -CN, y CH₂OH;

R¹ es Cl, C(CH₃)₃, CH₂CH₃, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂, CHF₂, OCHF₂, OCH₃, F, o CH₃;

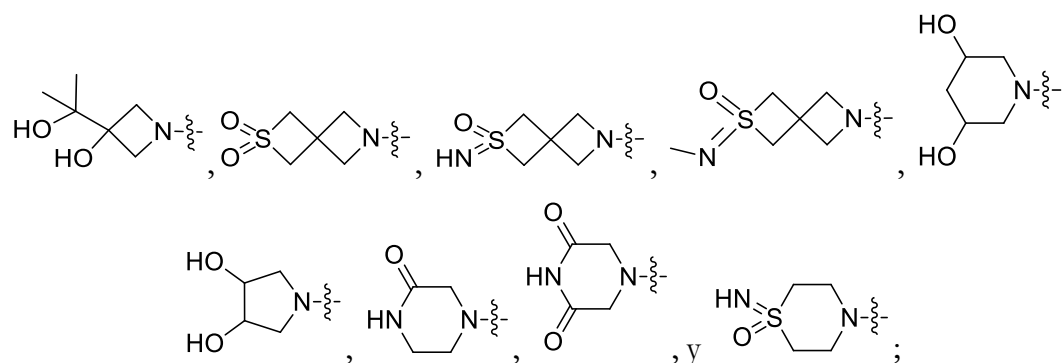
R² es H, F, o Cl;

o R¹ y R² pueden considerarse conjuntamente con su fenilo unido para formar un grupo naftalenilo o quinolinilo;

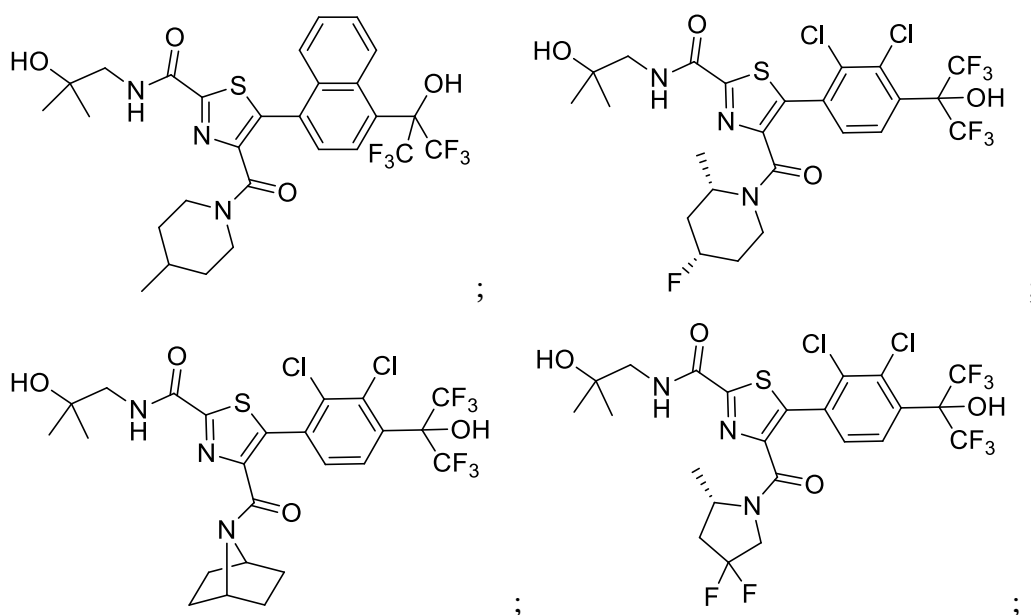
R³ es CF₃, o CH₂CH₃;

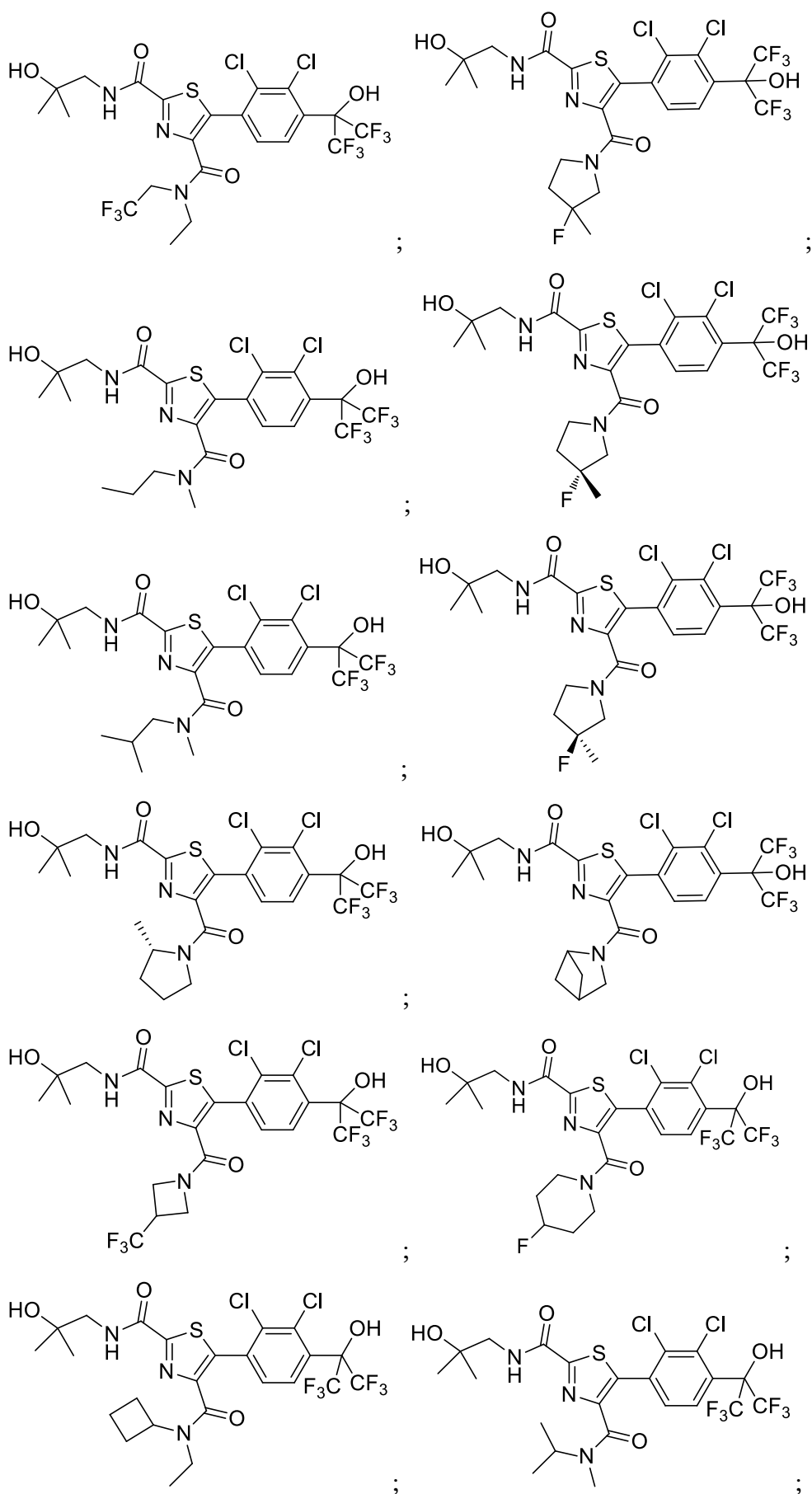
A³ es H;

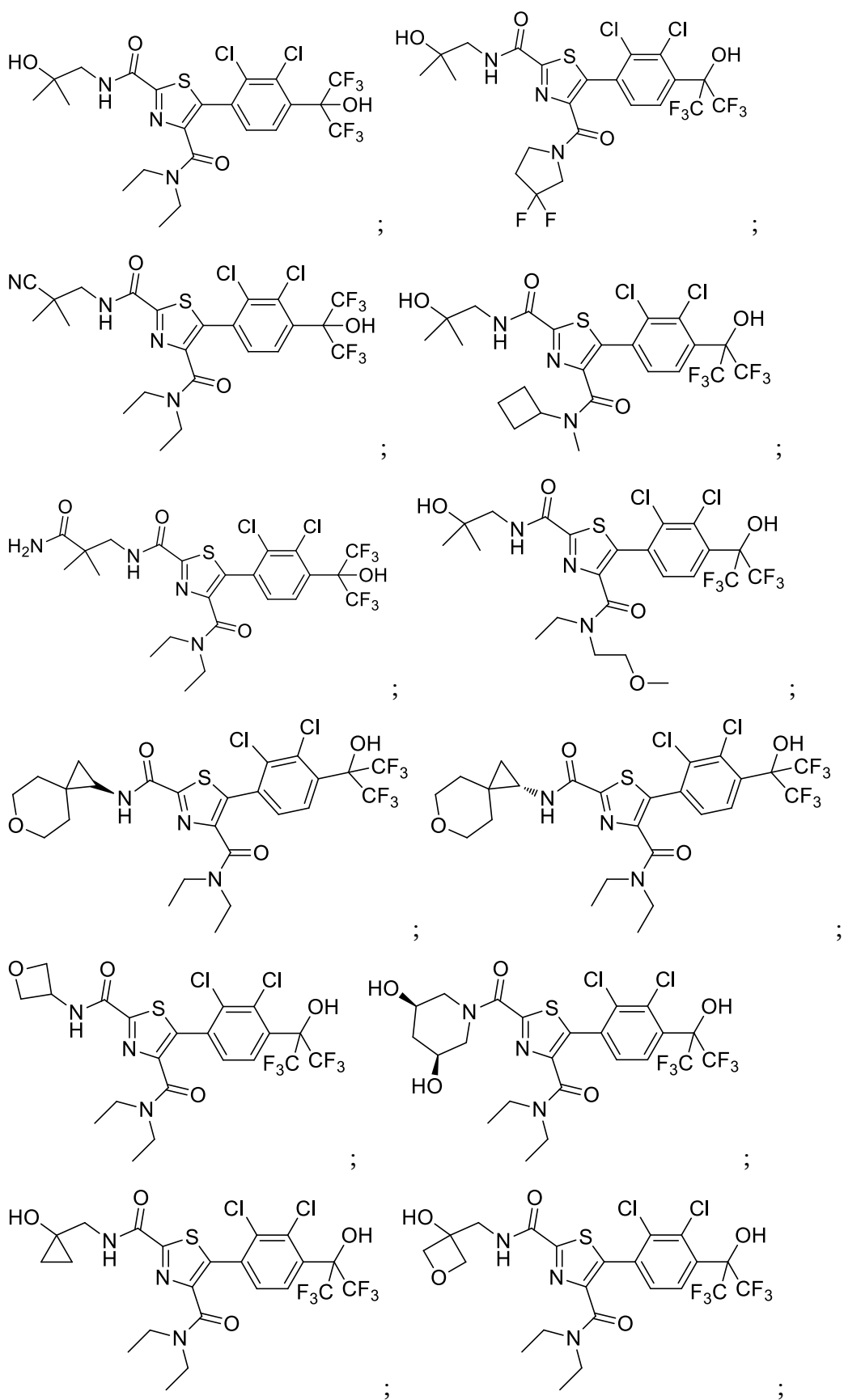
o A³ y A⁴ pueden considerarse conjuntamente con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en

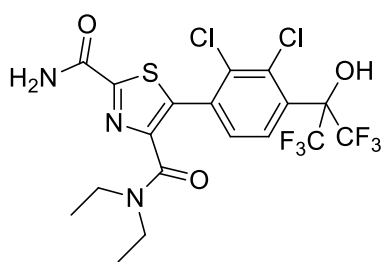


2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

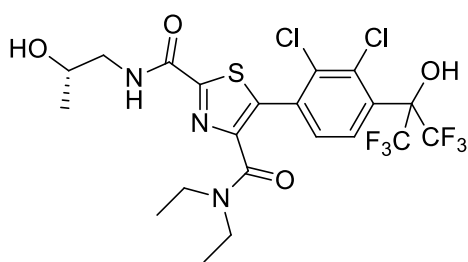




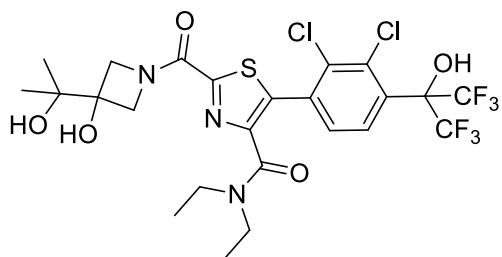




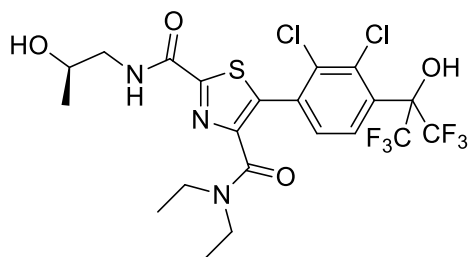
;



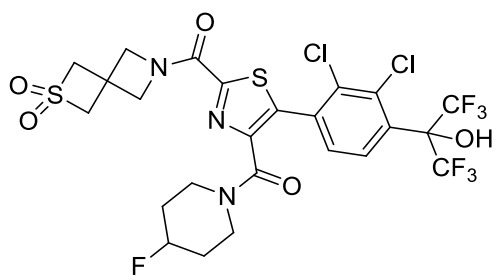
;



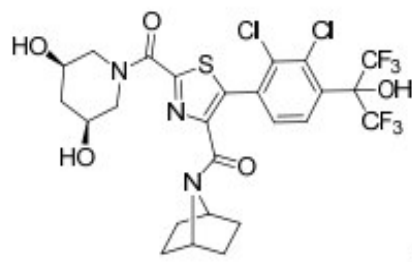
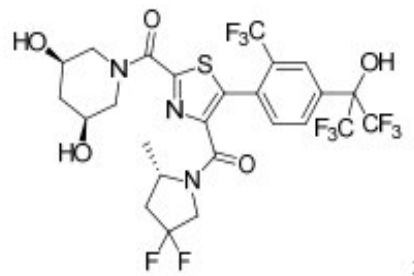
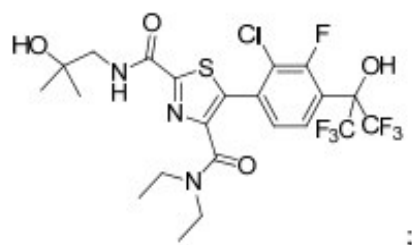
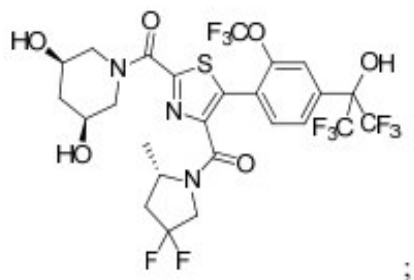
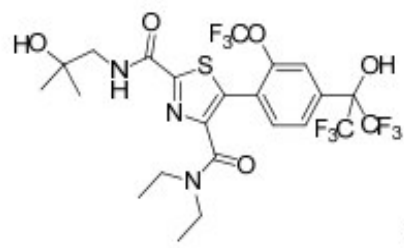
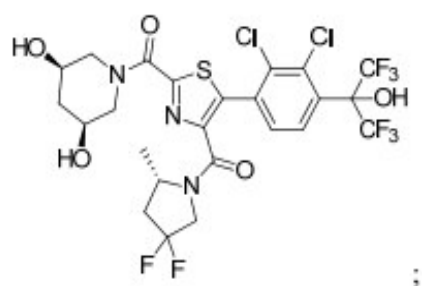
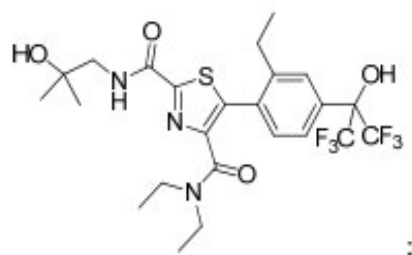
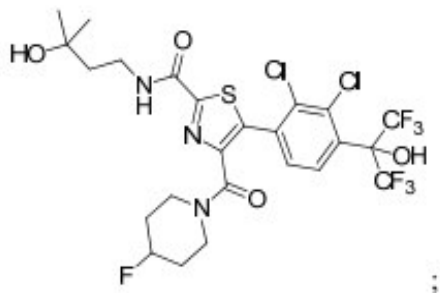
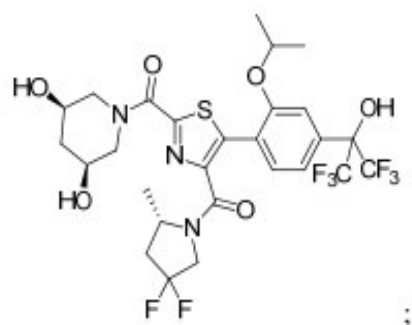
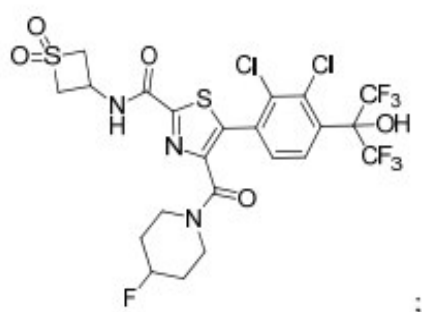
;

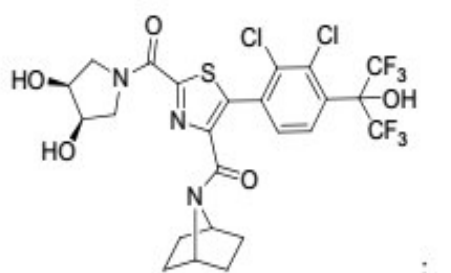


;

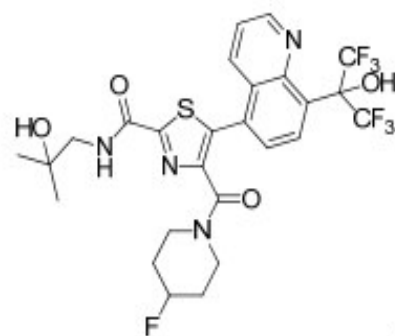


;

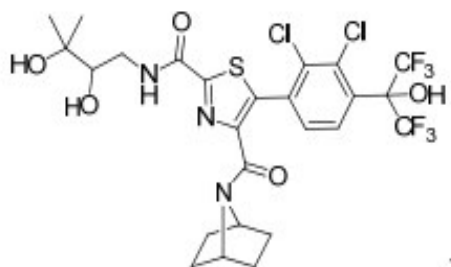




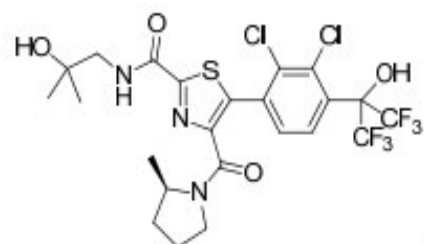
;



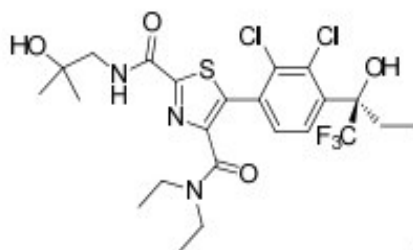
;



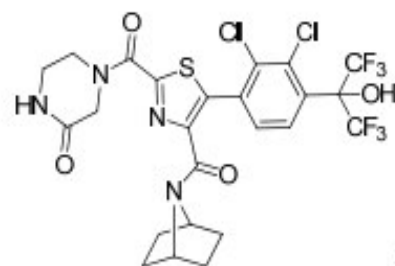
;



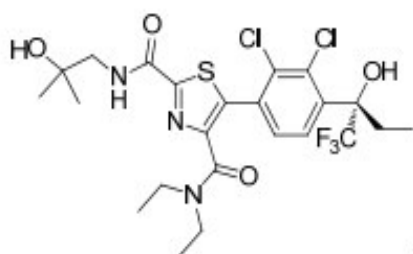
;



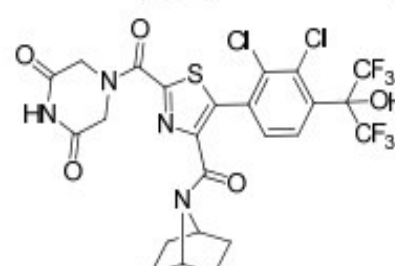
;



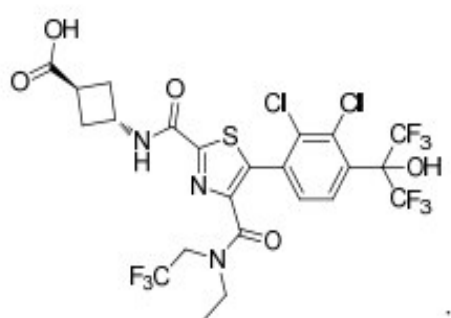
;



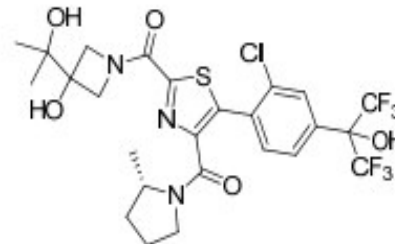
;



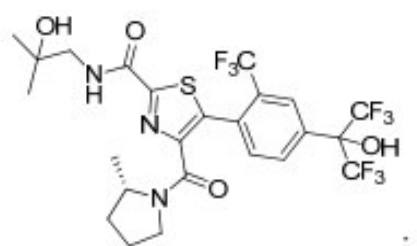
;



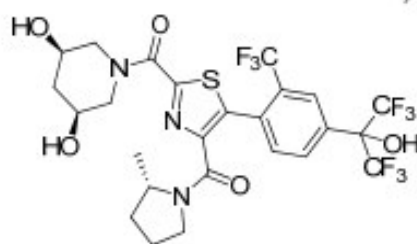
;



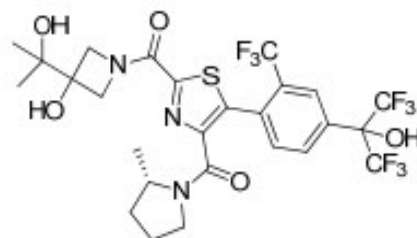
;



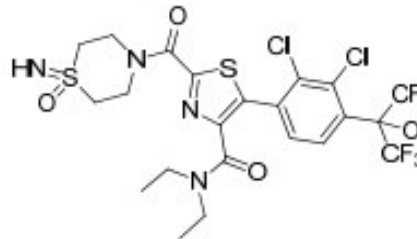
;



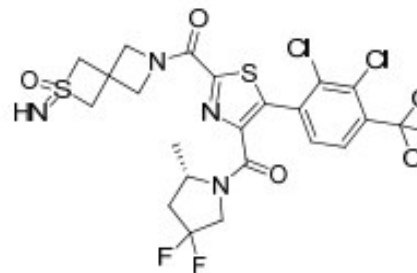
;



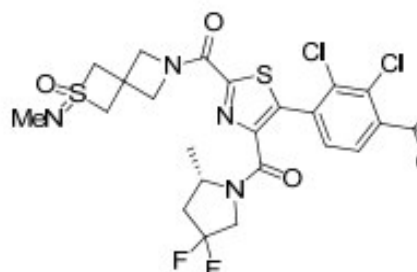
;



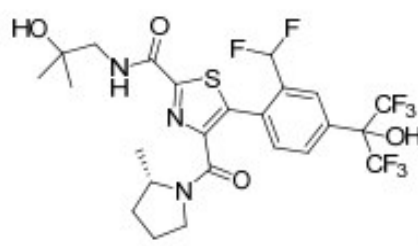
;



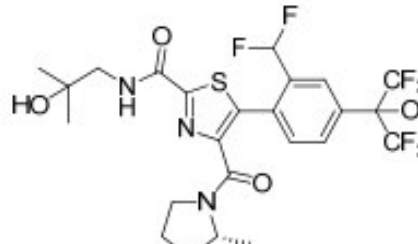
;



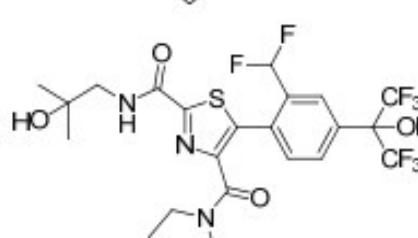
;



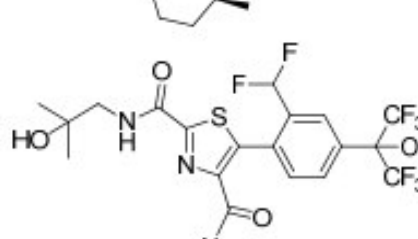
;



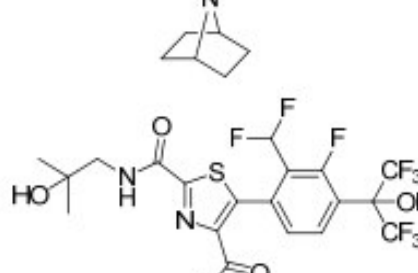
;



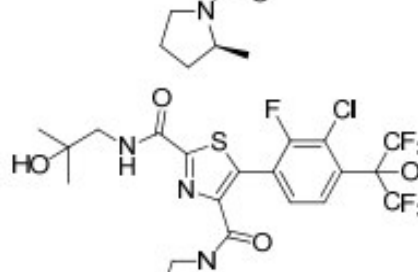
;



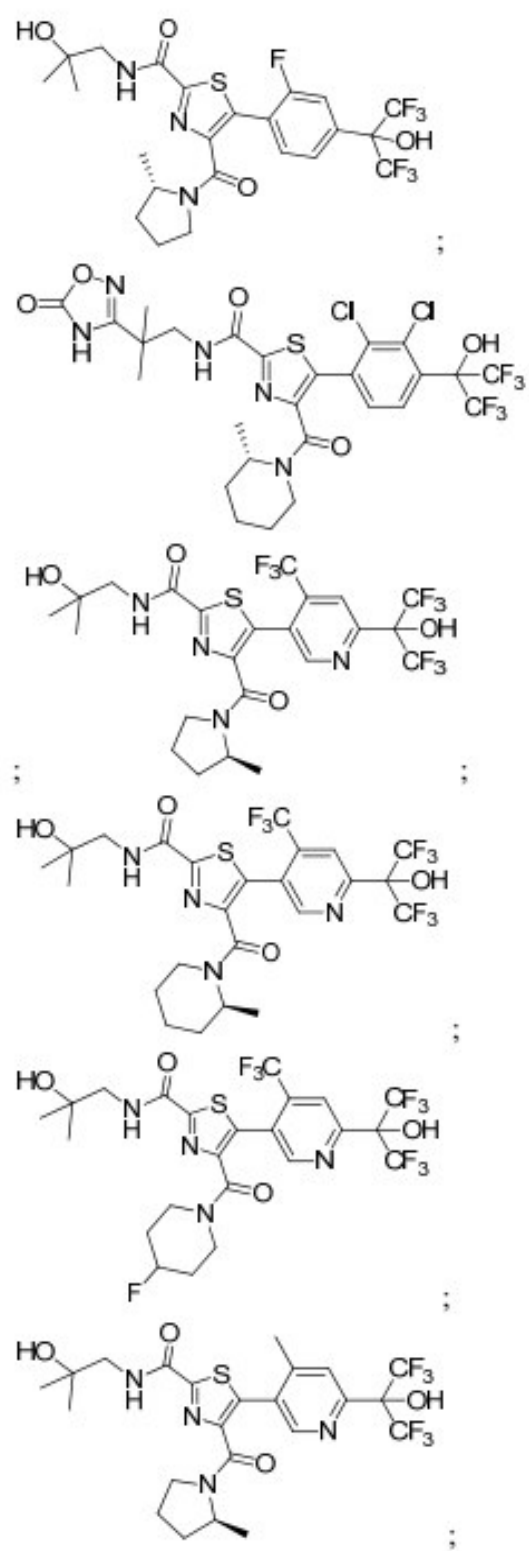
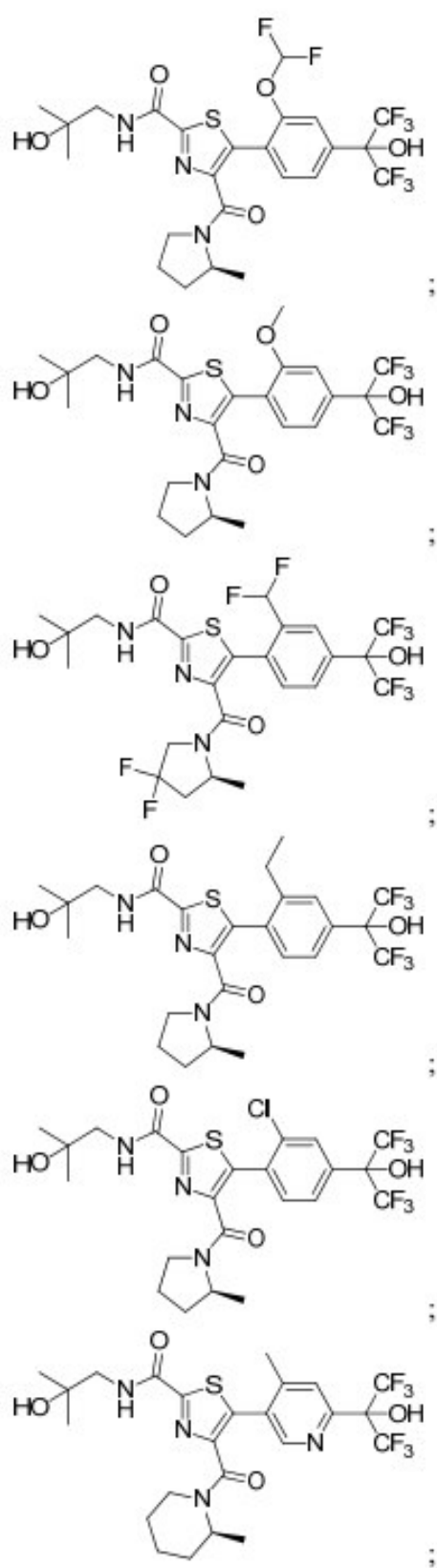
;

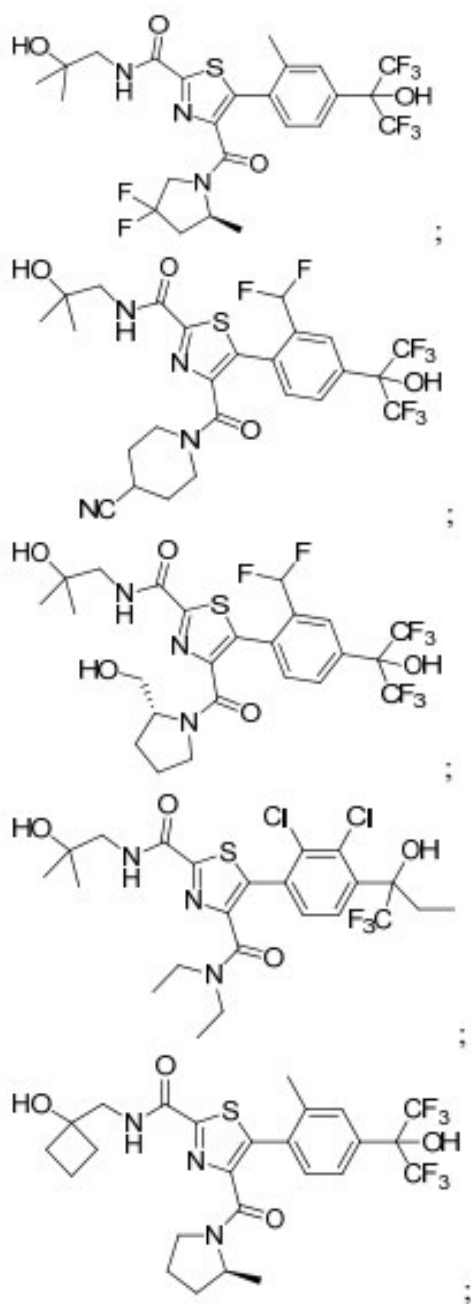
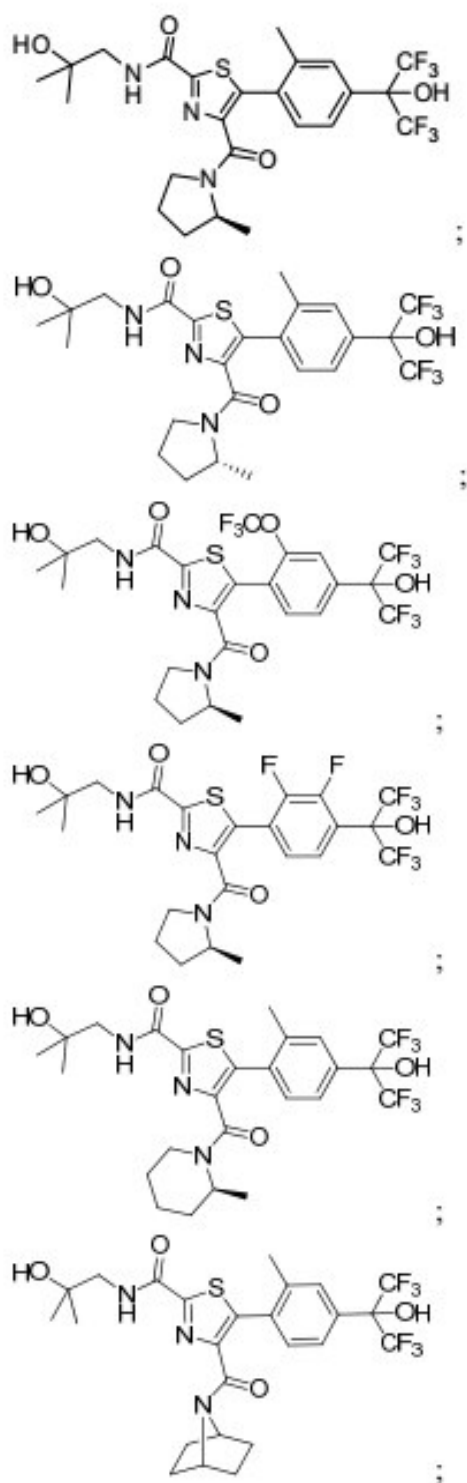


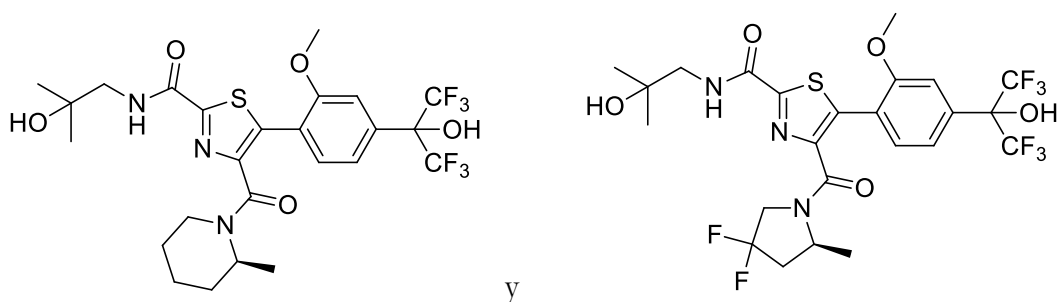
;



;

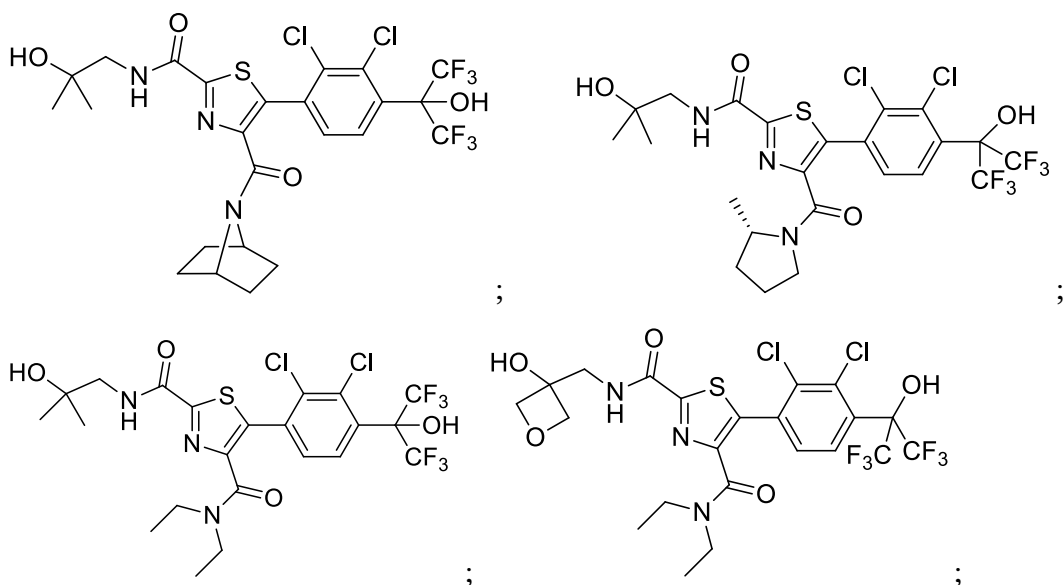


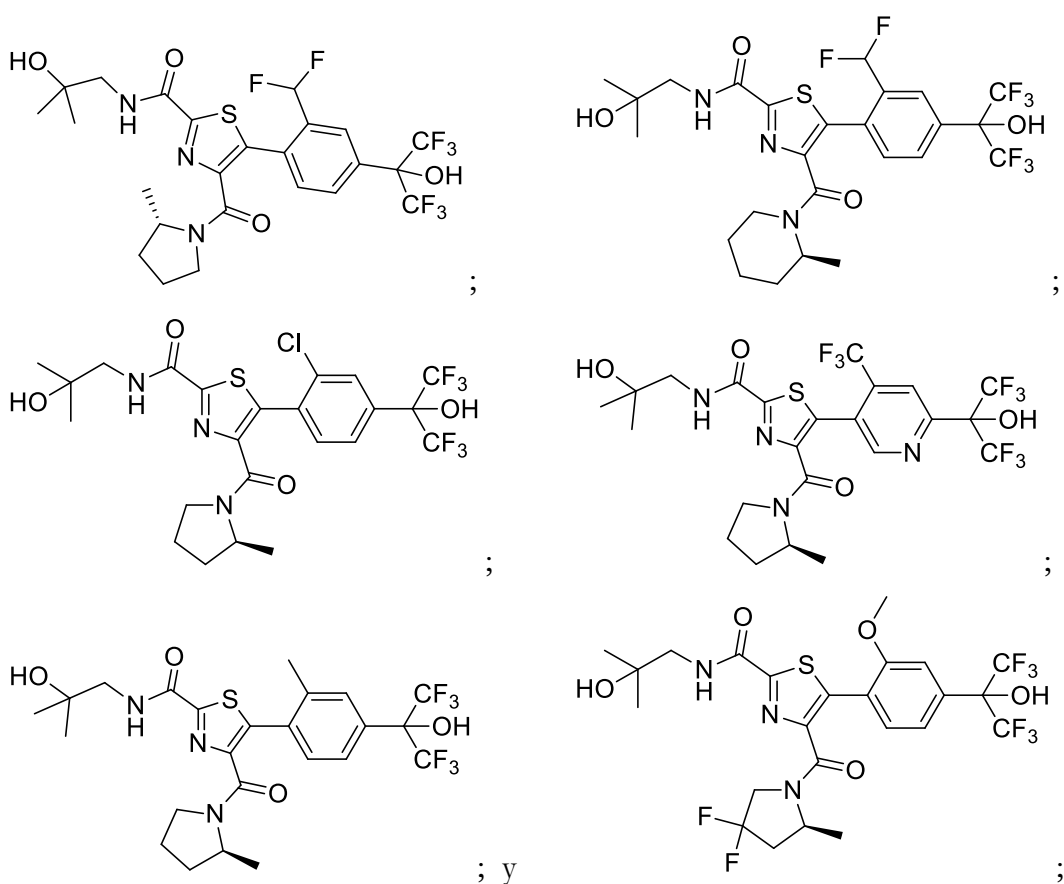




y sales farmacéuticamente aceptables de este.

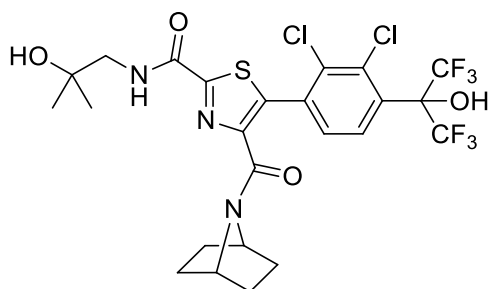
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica que se elabora al mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
5. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste en:





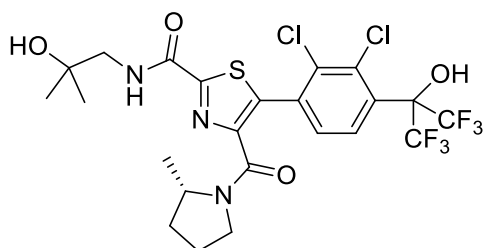
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



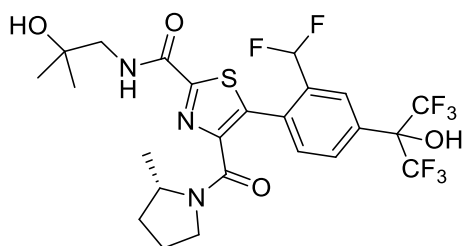
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



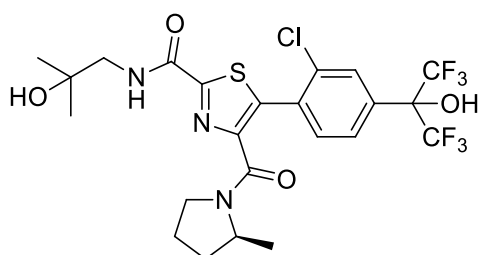
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



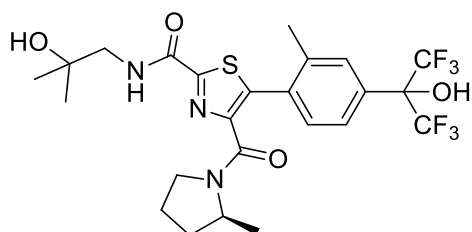
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



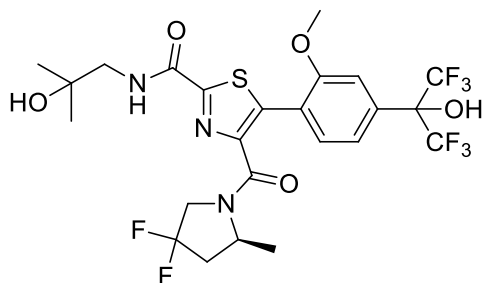
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



y sales farmacéuticamente aceptables de este.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



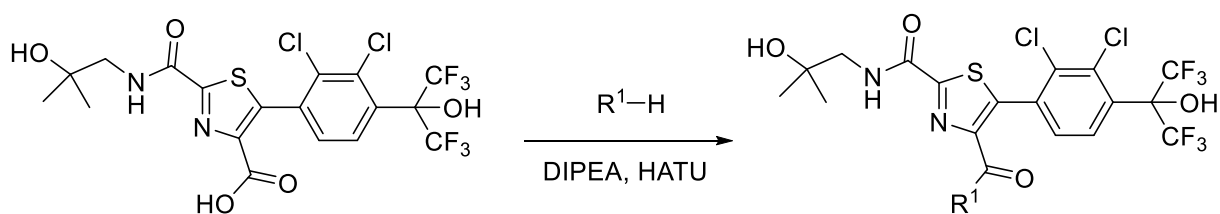
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

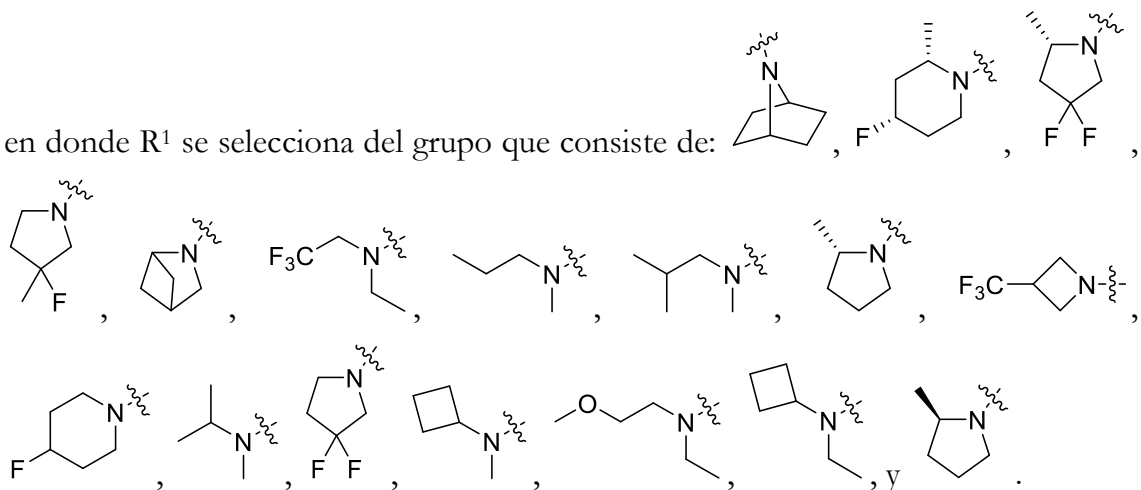
14. Una composición farmacéutica que se elabora al mezclar un compuesto de la reivindicación 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica; el proceso comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

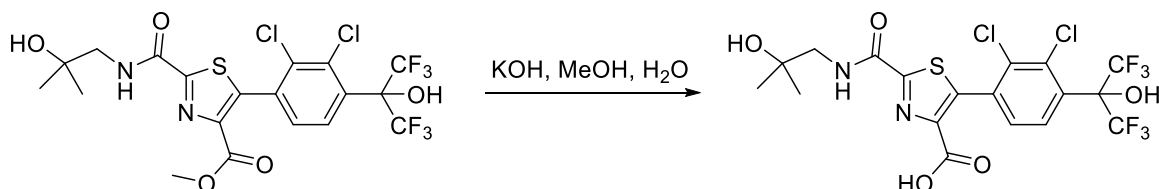
16. Un método para hacer una 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(R¹-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida que comprende el paso de hacer reaccionar R¹-H con ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxílico en la presencia de *N,N*-diisopropiletilamina y *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato, como se muestra en la reacción a continuación:



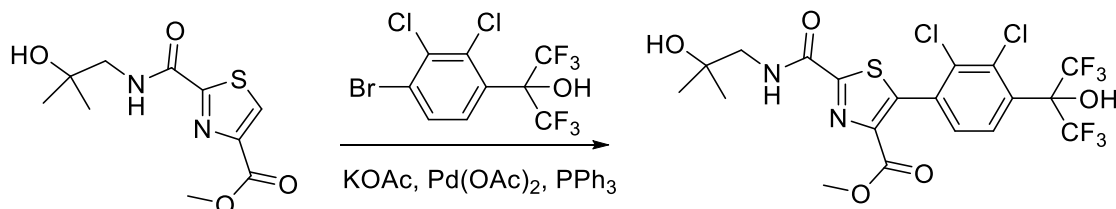
en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de:



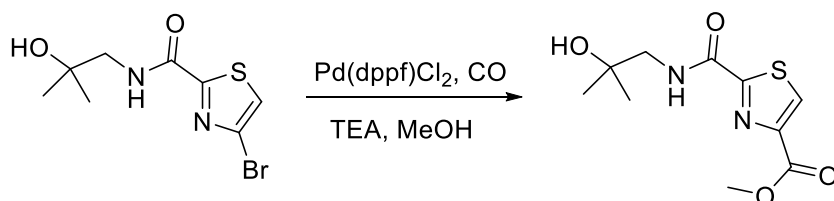
17. El método de la reivindicación 16, que además comprende el paso de hacer ácido 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxílico al hacer reaccionar 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de metilo con KOH, metanol, y agua, como se muestra en la reacción a continuación:



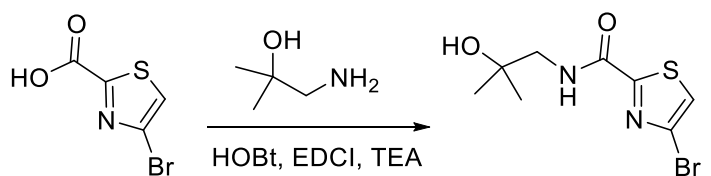
18. El método de la reivindicación 17, que además comprende el paso de hacer 5-(2,3-dicloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de metilo al hacer reaccionar 2-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol con 2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de metilo, KOAc, Pd(OAc)₂, y PF₃, como se muestra en la reacción a continuación:



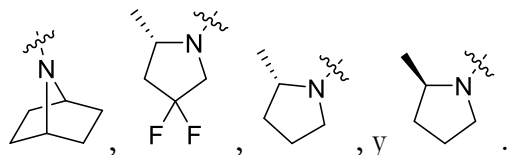
19. El método de la reivindicación 18, que además comprende el paso de hacer 2-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)tiazol-4-carboxilato de metilo al hacer reaccionar 4-bromo-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida, TEA, MeOH, y Pd(dppf)Cl₂, como se muestra en la siguiente reacción:

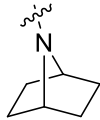


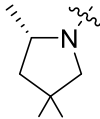
20. El método de la reivindicación 19, que además comprende el paso de hacer 4-bromo-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-2-carboxamida al hacer reaccionar ácido 4-bromotiazol-2-carboxílico, HOBT, 1-amino-2-metil-propan-2-ol, EDCI, and TEA como se muestra en la siguiente reacción:

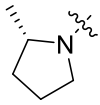


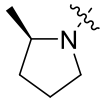
21. El método de la reivindicación 16, en donde R^1 además se selecciona del grupo que consiste de:



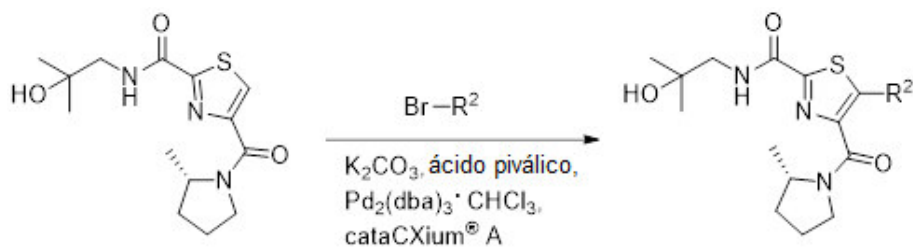
22. El método de la reivindicación 20, en donde R^1 es .

23. El método de la reivindicación 20, en donde R^1 es .

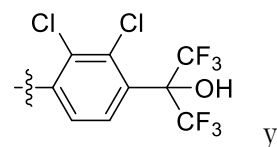
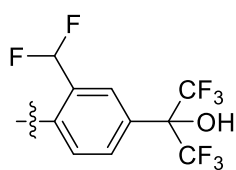
24. El método de la reivindicación 20, en donde R^1 es .

25. El método de la reivindicación 20, en donde R^1 es .

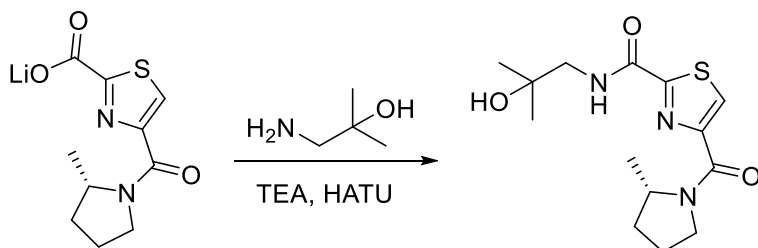
26. Un método para hacer una (*S*)-5-(R^2)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida que comprende el paso de hacer reaccionar (*S*)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida, R^2 -Br, K_2CO_3 , ácido piválico, $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, y cataCXium® A, como se muestra en la siguiente reacción:



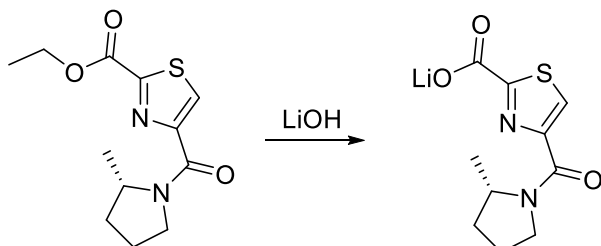
en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de:



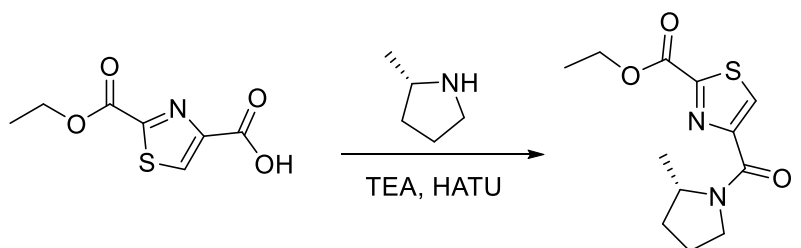
27. El método de la reivindicación 26, que además comprende la síntesis de (*S*)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxamida por medio de la reacción de (*S*)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de litio y 1-amino-2-metilpropan-2-ol, TEA, y HATU, como se muestra en la siguiente reacción:



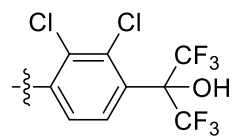
28. El método de la reivindicación 27, que además comprende la síntesis de (*S*)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de litio por medio de la reacción de (*S*)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de etilo con LiOH, como se muestra en la siguiente reacción:



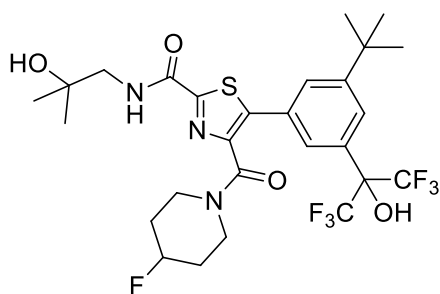
29. El método de la reivindicación 28, que además comprende la síntesis de (S)-4-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)tiazol-2-carboxilato de etilo por medio de la reacción de ácido 2-(etoxicarbonil)tiazol-4-carboxílico, (S)-2-metilpirrolidina, TEA, y HATU, como se muestra en la siguiente reacción:



30. El método de la reivindicación 29, en donde R² es:



31. Un compuesto que es:



y sales farmacéuticamente aceptables de este.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0005014
Recibo: 18-58191
Fecha: 03/08/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 204308
CUS: 357975891

Patente PCT
4-FENILTIAZOL-2-CARBOXAMIDA Y 4-(PIRIDIN-3-IL)TIAZOL-2-CARBOXAMIDA MODULADORES DEL
RECEPTOR NUCLEAR ROR?T

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500