

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0005374

Solicitud de Patente de Invención titulada: “INHIBIDORES DE LA QUINASA 4 ASOCIADA AL RECEPTOR 1 DE INTERLEUQUINA (IRAK4) DERIVADOS DE N-[6-(HIDROXIMETIL)-2H-INDAZOL-5-IL]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDA, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN”

Solicitante: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2017/000092

RESPUESTA AL OFICIO No. 9219, NOTIFICADO EL 31 DE ENERO DE 2017
(EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se eliminan las Reivindicaciones 12 a 19.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- La Examinadora anota que el título no corresponde con el objeto de la solicitud.

b- En respuesta a la sugerencia de la Examinadora, me permito a modificar el título de la presente solicitud como sigue:

“INHIBIDORES DE LA QUINASA 4 ASOCIADA AL RECEPTOR 1 DE INTERLEUQUINA (IRAK4) DERIVADOS DE N-[6-(HIDROXIMETIL)-2H-INDAZOL-5-IL]PIRIDIN-2-CARBOXAMIDA, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN”

3. a- El Examinador señala que de acuerdo a la tasa pagada por el solicitante el examen de patenteabilidad se realizará únicamente sobre las 10 primeras reivindicaciones.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto que comprende 15 reivindicaciones en total. Por consiguiente, adjunto al presente memorial el correspondiente recibo de pago por 5 reivindicaciones adicionales.

4. a- En el examen de forma, el Examinador indica que las Reivindicaciones 1 a 10 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de R1, R2, R3, R4, R5, entre otros, se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados dentro del Capítulo Descriptivo por lo que 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.

b- Al respecto discrepo respetuosamente de la opinión del Examinador y considero las actuales Reivindicaciones 1-10 son claras y concisas, y representan una generalización razonable de los ejemplos del Capítulo Descriptivo, por lo que cumplen con el Art. 30 de la Decisión 486.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de forma han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de forma y proceda con la publicación de la solicitud de acuerdo con el Artículo 40 de la Decisión 486.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

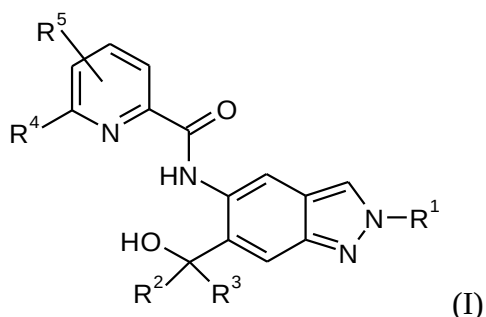
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por 5 reivindicaciones adicionales.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

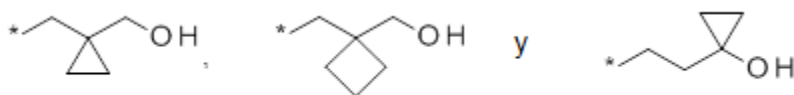
Examen de Forma

1. Compuestos la fórmula general (I)



en donde:

R¹ representa alquilo C₁–C₆, en donde el radical alquilo C₁–C₆ no está sustituido o está mono– o polisustituido, igual o diferente con halógeno, hidroxilo, un cicloalquilo C₃–C₆ no sustituido o mono– o polisustituido con halógeno, un radical R⁶, R⁷SO₂, R⁷SO o R⁸O o representa un grupo seleccionado de:



en donde * representa un sitio de unión del grupo con el radical de la molécula;

R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o alquilo C₁–C₆;

R⁴ representa halógeno, ciano, alquilo C₁–C₆ no sustituido o mono– o polisustituido, igual o diferente entre sí o cicloalquilo C₃–C₆ no sustituido o mono– o polisustituido, igual o diferente entre sí, y los sustituyentes se seleccionan del grupo de halógeno e hidroxilo;

R⁵ representa hidrógeno, halógeno o un alquilo C₁–C₆ no sustituido o mono– o polisustituido con halógeno;

R⁶ representa un heterociclo saturado monocíclico no sustituido o mono– o disustituido con metilo con 4 a 6 átomos del anillo, que contiene un heteroátomo o un heterogrupa de la serie O, S, SO y SO₂;

R⁷ representa alquilo C₁–C₆, en donde el radical alquilo C₁–C₆ no está sustituido o está mono– o polisustituido, igual o diferente con halógeno, hidroxilo o cicloalquilo C₃–C₆; o R⁷ representa cicloalquilo C₃–C₆;

R⁸ representa alquilo C₁–C₆, en donde el radical alquilo C₁–C₆ no está sustituido o está mono– o polisustituido, igual o diferente, con halógeno;

y sus diastereómeros, enantiómeros, sus metabolitos, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

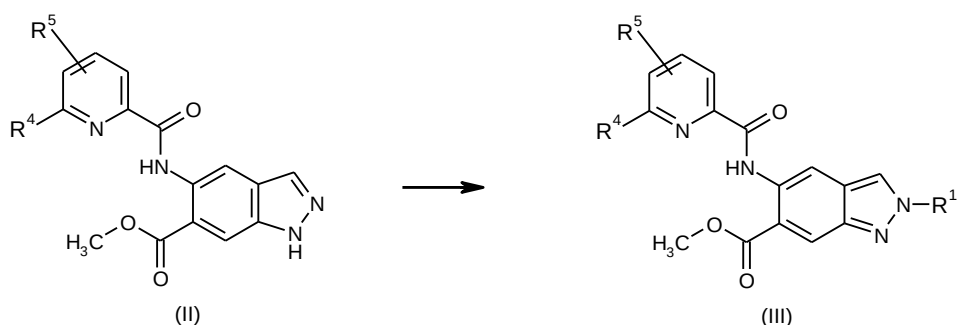
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

- R^1 representa alquilo C_1-C_6 , en donde el radical alquilo C_1-C_6 no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente, con flúor, hidroxí, un radical R^6 , R^7SO_2 , R^7SO o R^8O ,
- R^2 y R^3 siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;
- R^4 representa halógeno, ciano o alquilo C_1-C_3 , en donde el radical alquilo C_1-C_3 no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente con halógeno o hidroxí;
- R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C_1-C_3 ;
- R^6 representa oxetanilo o tetrahidrofuranilo;
- R^7 representa alquilo C_1-C_4 , en donde el radical alquilo C_1-C_4 no está sustituido o está monosustituido con hidroxí o con ciclopropilo o con tres átomos de flúor;
- R^8 representa un radical alquilo C_1-C_4 no sustituido o un radical alquilo C_1-C_4 trisustituido con flúor.
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^4 representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo.
4. Compuestos de acuerdo con una reivindicación 1, 2 ó 3, en donde R^5 es hidrógeno o flúor.
5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en donde R^2 y R^3 al mismo tiempo significan hidrógeno o metilo.
6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde
- R^1 representa alquilo C_2-C_6 , en donde el radical alquilo C_2-C_6 no está sustituido, o
- el radical alquilo C_2-C_6 está mono-, di- o trisustituido con flúor o
- el radical alquilo C_2-C_6 está monosustituido con hidroxí, R^6 , R^7SO_2 , o R^8O , o R^1 representa un radical alquilo C_1-C_3 sustituido con oxetanilo;
- R^2 y R^3 siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o metilo;
- R^4 representan un radical alquilo C_1-C_3 no sustituido o mono- o polisustituido con halógeno o un radical alquilo C_1-C_3 sustituido con un grupo hidroxí o un radical alquilo C_1-C_3 sustituido con un grupo hidroxí y tres átomos de flúor
- R^5 representa hidrógeno, flúor o alquilo C_1-C_3 ;
- R^7 representa alquilo C_1-C_3 ;
- R^8 representa alquilo C_1-C_4 , en donde el radical alquilo C_1-C_4 no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con flúor.
7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde
- R^1 representa un radical alquilo C_2-C_5 , que está sustituido con hidroxí o alcoxi C_1-C_3 o trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi o trifluorometilo o
- representa un radical alquilo C_2-C_4 sustituido con metil- SO_2 o

- representa un radical alquilo C₁–C₂ sustituido con oxetan–3–ilo;
- R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o metilo;
- R⁴ representa metilo, etilo, trifluoroalquilo C₁–C₃, difluoroalquilo C₁–C₃, hidroximetilo, 1–hidroxietilo, 2–hidroxipropan–2–ilo y 2,2,2–trifluoro–1–hidroxietilo;
- R⁵ representa hidrógeno, flúor o metilo.
8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
- R¹ representa 4,4,4–trifluorobutilo, 3–hidroxi–3–metilbutilo, 3–hidroxibutilo, 3–metoxipropilo, 3–hidroxipropilo, 3–hidroxi–2–metilpropilo, 3–hidroxi–2,2–dimetilpropilo, 3–trifluorometoxipropilo, 2–metoxietilo, 2–hidroxietilo, 2–(metilsulfonil)etilo o 3–(metilsulfonil)propilo;
- R² y R³ al mismo tiempo representan metilo o hidrógeno;
- R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo;
- R⁵ representan hidrógeno o flúor.
9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, en donde
- R¹ representa 3–hidroxi–3–metilbutilo, 3–hidroxibutilo, 3–hidroxi–2–metilpropilo, 3–hidroxi–2,2–dimetilpropilo, 3–(metilsulfonil)propilo o 2–(metilsulfonil)etilo;
- R² y R³ al mismo tiempo representan metilo;
- R⁴ representa difluorometilo o trifluorometilo;
- R⁵ representa hidrógeno.
10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, en donde
- R¹ representa 3–hidroxi–3–metilbutilo, 3–hidroxibutilo, 3–hidroxi–2–metilpropilo, 3–hidroxi–2,2–dimetilpropilo, 3–(metilsulfonil)propilo o 2–(metilsulfonil)etilo;
- R² y R³ al mismo tiempo representan metilo;
- R⁴ representa metilo;
- R⁵ representa flúor, en donde R⁵ se halla en posición orto respecto de R⁴.
11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1–10, a saber:
- 1) N–[6–(2–hidroxipropan–2–il)–2–(2–metoxietil)–2H–indazol–5–il]–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxamida
 - 2) N–[6–(hidroximetil)–2–(2–metoxietil)–2H–indazol–5–il]–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxamida
 - 3) N–[6–(2–hidroxipropan–2–il)–2–(3–metoxipropil)–2H–indazol–5–il]–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxamida
 - 4) N–[6–(hidroximetil)–2–(3–metoxipropil)–2H–indazol–5–il]–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxamida
 - 5) N–[2–(2–hidroxietil)–6–(2–hidroxipropan–2–il)–2H–indazol–5–il]–6–(trifluorometil)piridin–2–carboxamida

- 6) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-hidroxiopropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 7) N-[2-(2-hidroxietyl)-6-(hidroximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 8) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 9) N-[6-(hidroximetil)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 10) N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(metilsulfonil)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 11) N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 12) N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 13) 6-(difluorometil)-N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida
- 14) 6-(difluorometil)-N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida
- 15) 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-hidroxiopropil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida
- 16) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 17) N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(trifluorometoxi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 18) N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
- 19) 5-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida
- 20) N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida
- 21) 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida
- 22) N-{2-[2-(1-hidroxiciclopropil)etil]-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

12. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente apropiado.
13. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general (III) a partir de los compuestos la fórmula general (II)



en donde

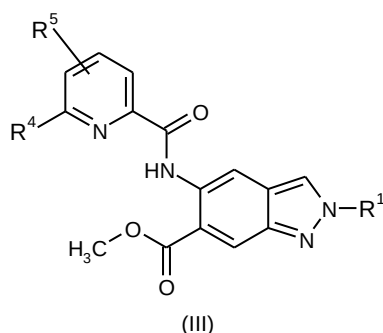
R¹ es 4,4,4-trifluorobutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 2-(metilsulfonil)etilo o 3-(metilsulfonil)propilo;

R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo;

R⁵ representa hidrógeno o flúor;

por medio de la reacción de (II) con halogenuros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo correspondientemente sustituidos en presencia de carbonato de potasio.

14. Compuestos de la fórmula general (III),



en donde

R¹ representa 4,4,4-trifluorobutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 3-(metilsulfonil)propilo o 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;

R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo; y

R⁵ representan hidrógeno o flúor,

así como sus diastereómeros, enantiómeros, sus metabolitos, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

15. Compuestos de la fórmula general (III), a saber,
5-([(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)carbonil]amino)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-
2H-indazol-6-carboxilato de metilo y 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-([(6-
(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil]amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo.