

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG- Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "TETRAHIDRO-PIRIDO[3,4-B]INDOLES MODULADORES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y USOS DE LOS MISMOS". - Clase C07D 471/04. - Expediente número NC2017/0003070.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación por fijación en línea de Mayo 3, 2017.

2. Con el fin de dar respuesta al Oficio 6217 emitido por la Dirección de Nuevas Creaciones, a continuación me permito presentar los siguientes comentarios en relación con los requerimientos y objeciones formulados por ese Despacho:

3. **REINVINDICACIONES:**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho.

En conexión con el mencionado capítulo reivindicatorio modificado, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nuevas reivindicaciones 1 a 3:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 1 a 3 actualmente presentadas, en donde se limitaron las opciones de las cuales se pueden seleccionar los radicales Rc, Z1, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7.

- ✓ **Nuevas reivindicaciones 4 a 6:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 4 a 6 actualmente presentadas.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 7 a 14:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 8 a 15 actualmente presentadas.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 15 a 26:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 18 a 29 actualmente presentadas.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 27:** corresponde a la reivindicación 38 actualmente presentada.

De acuerdo a lo anterior, me permito mencionar que las reivindicaciones **7, 16, 17, 30 a 37 y 40 a 43** han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Adicionalmente, me permito señalar que la numeración y dependencia fue ajustada según los cambios anteriores.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 27 reivindicaciones, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por ese Despacho, el señor Examinador aduce lo siguiente:

- ✓ *"La expresión: "opcionalmente" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente."*

Frente al anterior señalamiento, me permito resaltar que a lo largo del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto, el término *"opcionalmente"* ha sido modificado por la expresión *"sustituido o no sustituido"* con el fin de brindarle mayor claridad a la materia reclamada. En consecuencia solicito cordialmente que la anterior objeción sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1 a 10 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de Ra, Rb, Rc, R1, R2, R3, R4, R5, R6, Y1, Z1, Z2, Cy entre otros se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados 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.”

Ahora bien, con respecto al anterior señalamiento, me permito resaltar que tal y como se menciona en el numeral 3.1 del presente memorial, en las reivindicaciones 1 a 3 han sido limitadas las opciones de las cuales se pueden seleccionar los radicales Rc, Z1, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 con el fin de superar la objeción presentada por dicho despacho.

De manera adicional, las reivindicaciones 7, 16 y 17 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, me permito indicar que la materia tal y como es reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con pleno soporte en la memoria descriptiva y corresponde a una generalización razonable que reivindica de la mejor manera los compuestos reclamados. Así pues, solicito amablemente que la anterior objeción sea retirada.

Finalmente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **DESCRIPCIÓN.**

Ahora bien, con respecto a la memoria descriptiva el examinador indica que el nombre IUPAC del compuesto 341 (Pág. 108) no corresponde con la fórmula estructural presentada.

Frente al anterior señalamiento, me permito resaltar que el nombre IUPAC del compuesto 341 es correcto, sin embargo se incluyó la fórmula estructural equivocada en la tabla.

Tal y como puede notar el examinador, la fórmula estructural presente en el compuesto 341 es idéntica a la fórmula estructural del compuesto 344. Puesto que la fórmula estructural del compuesto 344 coincide con el nombre del compuesto 344, es claro que para el compuesto 341 se introdujo la fórmula estructural errónea, y no el nombre IUPAC equivocado.

Así pues, me permito presentar copia de la pagina 108 de la memoria descriptiva en la cual se corrige dicho error y se incluye la formula estructural adecuada correspondiente al compuesto 341.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que estas correcciones y/o modificaciones no amplían de manera alguna el alcance de la presente invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como fin corregir un error de tipo tipográfico, quedando el nuevo texto de la solicitud de conformidad con las disposiciones legales de la Decisión Andina 486 de 2000 y las normas exigidas por esa Oficina.

5. **PAGO DE TASAS.**

El señor Examinador señala la necesidad de que se pague la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada. En respuesta a lo anterior, me permito expresar que el pago por las reivindicaciones adicionales **11 a 27** que comprenden el nuevo capítulo reivindicatorio se efectuó por pago en línea.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar los siguientes documentos:

- ✓ Copia de las página **108** que corresponde a una página de la memoria descriptiva de la presente solicitud con las modificaciones mencionadas en el presente memorial.
- ✓ Copia de las páginas **214 a 220** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está conformado por **27 reivindicaciones** y que reemplaza al documento presentado originalmente ante ese Despacho.

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

8. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Señor Superintendente,

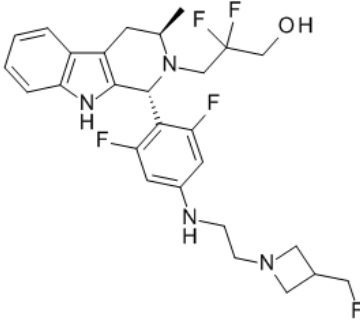
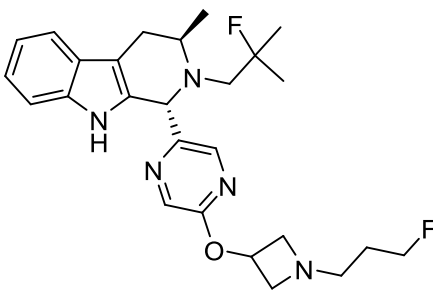
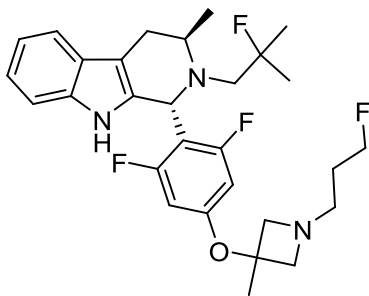


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

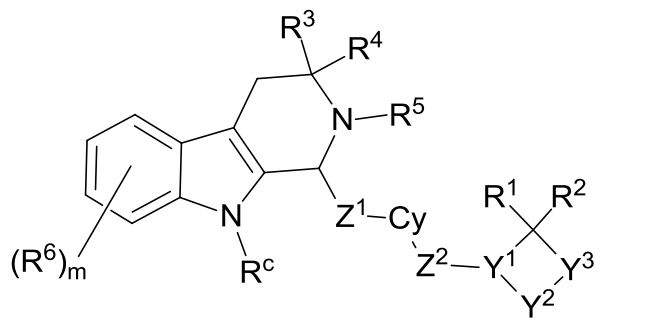
Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

nº	estructura	nombre	ER-alfa MCF7 HCS EC ₅₀ (µM)	ER- alfa MCF7 HCS S _{inf} (%)
341		3-[(1R,3R)-1-[2,6-difluor-4-[2-[3-(fluormetil)-azetidin-1-il]etilamino]-fenil]-3-metil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]-indol-2-il]-2,2-difluorpropan-1-ol	0,000348	545,2
342		(1S,3R)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-1-(5-((1-(3-fluorpropil)azetidin-3-il)-oxi)pirazin-2-il)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,000619	470,3
343		(1R,3R)-1-(2,6-difluor-4-((1-(3-fluorpropil)-3-metil-azetidin-3-il)oxi)fenil)-2-(2-fluor-2-metilpropil)-3-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol	0,0002	518,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto elegido entre la fórmula I:



y estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

Y^1 es CR^b o N;

Y^2 es $-(CH_2)-$ o NR^a ;

Y^3 es NR^a o $C(R^b)_2$;

en los que uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 es N o NR^a ;

R^a se elige entre H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_8 , propargilo, cicloalquilo C_3-C_6 y heterociclilo C_3-C_6 , no sustituido o sustituido con uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, CN, OH, OCH_3 y SO_2CH_3 ;

R^b se elige con independencia entre H, $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_8 , propargilo, $-(\text{alquildiil } C_1-C_6)-(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)$, cicloalquilo C_3-C_6 y heterociclilo C_3-C_6 , no sustituido o sustituido con uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, OH, OCH_3 y SO_2CH_3 ;

R^c es H;

Z^1 es un enlace;

Cy se elige entre arildiilo C_6-C_{20} y heteroarildiilo C_1-C_{20} ;

Z^2 se elige entre O, S, NR^a , alquildiilo C_1-C_6 , fluoralquildiilo C_1-C_6 , $O-(\text{alquildiilo } C_1-C_6)$, $O-(\text{fluoralquildiilo } C_1-C_6)$, $C(O)$ y un enlace;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se eligen con independencia entre H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ y $-\text{CH}_2\text{CN}$;

R^5 se elige entre alquilo $\text{C}_1\text{--C}_9$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_9$, heterociclo $\text{C}_3\text{--C}_9$, arilo $\text{C}_6\text{--C}_9$, heteroarilo $\text{C}_6\text{--C}_9$, $-(\text{alquildiil } \text{C}_1\text{--C}_6)-(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{--C}_9)$, $-(\text{alquildiil } \text{C}_1\text{--C}_6)-(\text{heterociclo } \text{C}_3\text{--C}_9)$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, SO_2R^a y SO_2NR^a , no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, CN, OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_9$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_9$, heterociclo $\text{C}_3\text{--C}_9$, arilo $\text{C}_6\text{--C}_9$, heteroarilo $\text{C}_6\text{--C}_9$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, SO_2R^a y SO_2NR^a ;

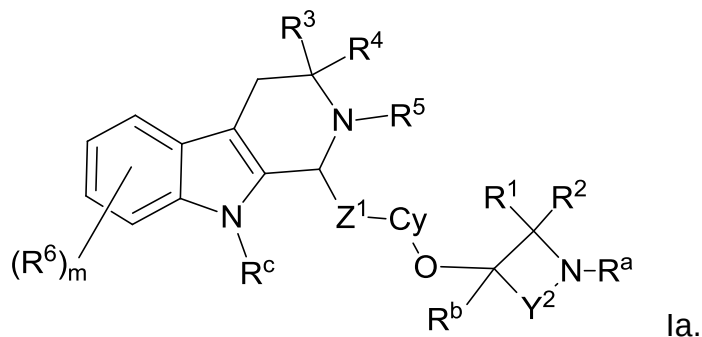
R^6 se elige entre F y Cl; y

m se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4;

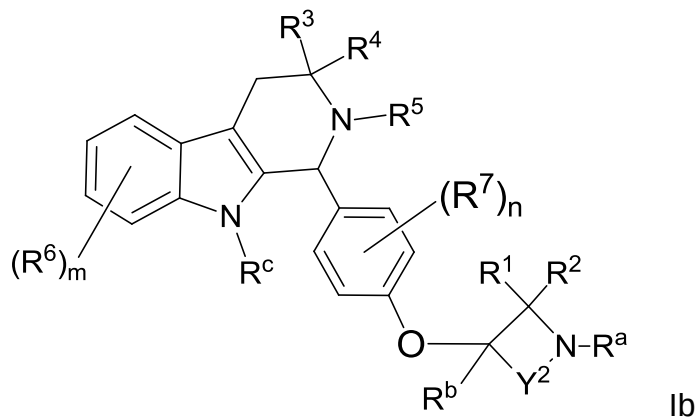
dichos alquildiilo, fluoralquildiilo, arildiilo, carbocicliildiilo, heterocicliildiilo y heteroarildiilo están no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos elegidos con independencia entre F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, ciclopropilo, ciclopropilamida, ciclobutilo, oxetanilo, azetidino, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetilo,

benciloxifenilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-il-metanona, piperazin-1-ilo, morfolinometilo, morfolino-metanona y morfolino.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia:

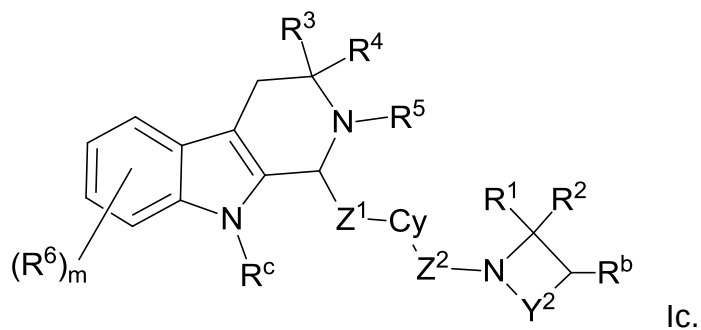


3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la fórmula Ib:

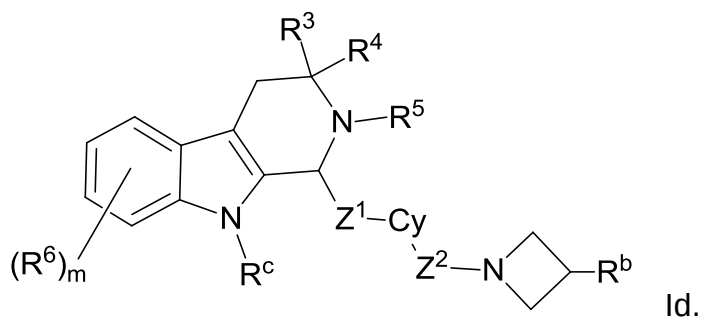


en la que R^7 es F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y n se elige entre 0, 1, 2, 3 y 4.

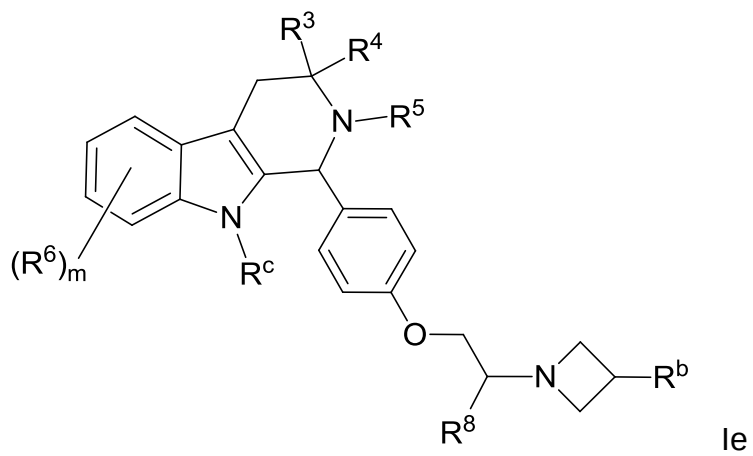
4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ic:



5. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene la fórmula Id:

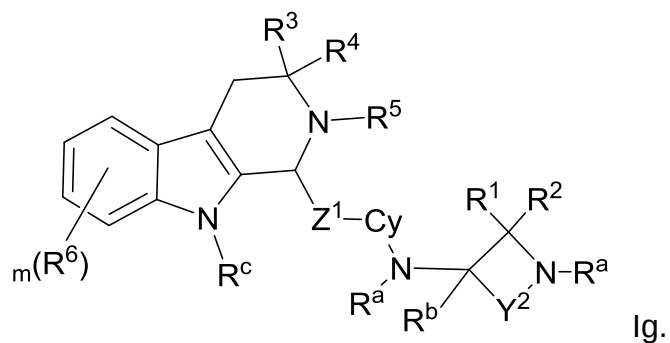


6. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la fórmula Ie:

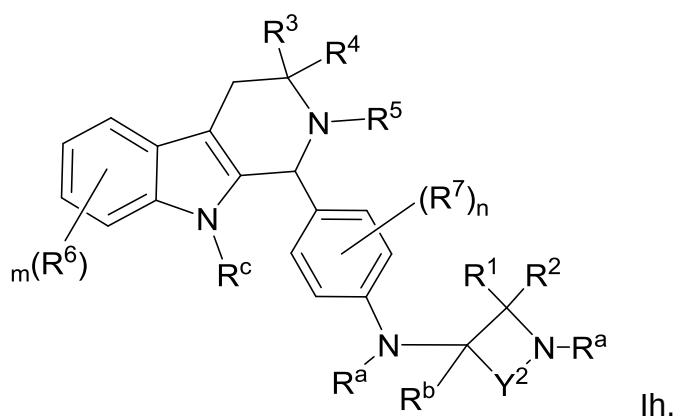


en la que R⁸ es H o -CH₃.

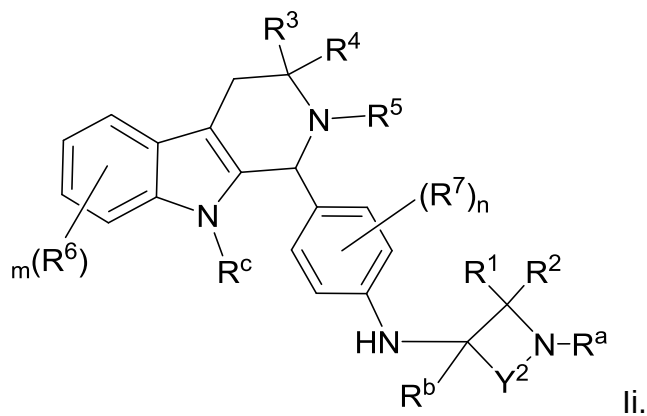
7. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ig:



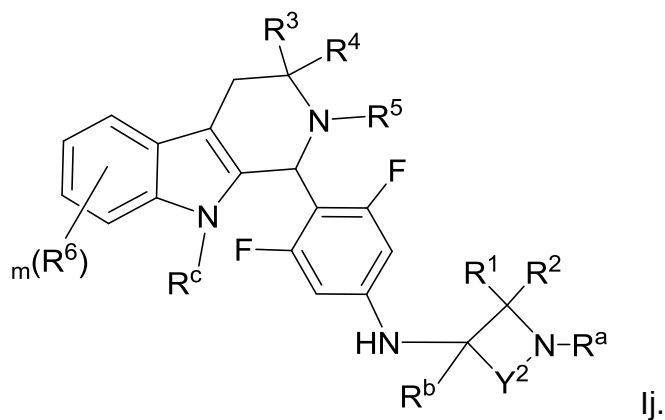
- 8.** El compuesto de la reivindicación 7 que tiene la fórmula 1h:



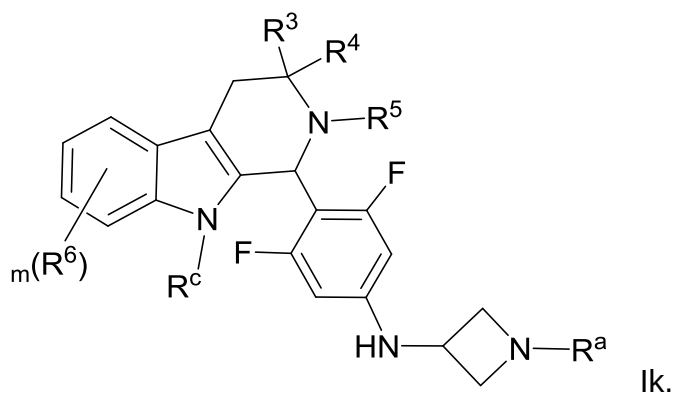
- 9.** El compuesto de la reivindicación 8 que tiene la fórmula li:



10. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la fórmula Ij:



11. El compuesto de la reivindicación 10 que tiene la fórmula Ik:



12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^1 es CR^b e Y^3 es NR^a .
13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^1 es N e Y^3 es $C(R^b)_2$.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^2 es $-(CH_2)-$.
15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Cy es arildiilo C_6-C_{20} .
16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que el arildiilo C_6-C_{20} es el fenildiilo.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que el fenildiilo está sustituido por uno o más F.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son H.
19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es H y R^4 es $-\text{CH}_3$.
20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 es fluoralquilo $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$.
21. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0.
22. El compuesto de la reivindicación 1 elegido entre la tabla 1.
23. El compuesto de la reivindicación 1 elegido entre la tabla 2.
24. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo, lubricante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.
25. La composición farmacéutica según la reivindicación 24, que contiene un agente terapéutico adicional.
26. Un proceso para fabricar una composición farmacéutica que consiste en combinar un compuesto de la reivindicación 1 con un vehículo, lubricante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.
27. Un kit para tratar un estado patológico mediado por un receptor de estrógeno, que contiene:
 - a) una composición farmacéutica de la reivindicación 24; y
 - b) las instrucciones de uso.