



No. 02-117241- -00014-0000

Fecha: 2010-03-12 18:06:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

As. 89.160

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 02 117 241 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECAAB

Respuesta al oficio No. 12152 del 30 de octubre de 2009

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 2981 notificado por fijación en lista de fecha 30 de octubre de 2009.

En primer lugar, adjuntamos un nuevo capítulo reivindicatorio de 1-4 reivindicaciones que subsana las objeciones realizadas por el Señor Examinador, el cual no amplía la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción. A su vez, este nuevo capítulo reivindicatorio aleja totalmente la invención de las enseñanzas del documento D2.

Las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio corresponden con el esfuerzo del solicitante por limitar sustancialmente la materia que se pretende proteger, llegando a reivindicar únicamente 5 compuestos que cumplen a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la legislación vigente. Asimismo, de acuerdo con los requerimientos realizados,

25-02-10
09:22

1098
1160

el capítulo reivindicatorio representa una lista de compuestos nuevos e inventivos que son de interés primario para el solicitante, incluyendo en la reivindicación 1 su fórmula de Markush.

Al tratarse de estos 5 únicos compuestos consideramos que el alcance de la presente invención deja de ser amplio y es, por el contrario inequívoco.

Ahora en cuanto a las objeciones a la novedad, es preciso indicar que en la restricción sustancial realizada al capítulo reivindicatorio se ha limitado el radical R^1 a únicamente cinco posibilidades, y los demás radicales R^2 , R^3 , Q^1 -Z- y Q^2 a una única posibilidad. De esta manera, la materia reivindicada se sale completamente del alcance del documento D2.

En particular, la única indicación que existe en D2 de compuestos derivados de quinazolina con algún sustituyente en la posición 5 del anillo, se refiere a sustituyentes de tipo amino, lo cual se sale del alcance de la presente solicitud ya que el sustituyente en la posición 5 del anillo de quinazolina, Q^1 -Z-, no contiene ni permite un grupo amino en su estructura.

Por otra parte, solo existe una divulgación de sustituyentes en la posición 4 del anillo de quinazolina que corresponde a sustituciones del tipo 2,5-difluoro y del tipo 2-amino, lo cual también se encuentra fuera del alcance de la presente solicitud ya que el grupo Q^2 , sustituyente en esta posición del anillo, no comprende una sustitución flúor o amino dentro del grupo arilo definido en la presente invención.

Así las cosas, con la actual restricción de las reivindicaciones, los compuestos reclamados se encuentran totalmente alejados del alcance divulgado en D2. Por lo tanto, la novedad debe ser reconocida para estos 5 compuestos.

Sobre las objeciones de nivel inventivo, el Señor Examinador afirma que, a partir de los datos previamente presentados por el solicitante, se puede evidenciar que algunos compuestos de D2 presentan actividad inhibitoria de la enzima tirosina quinasa receptora y no receptora al mismo tiempo, y que por lo tanto no existe evidencia de que la presente solicitud logre un efecto superior inesperado sobre el arte previo.

A este respecto, consideramos que el Señor Examinador acierta en que mediante la presentación de dichos datos el solicitante reconoce que ciertos compuestos de D2 presentan actividad frente a los dos tipos de enzima.

No obstante, como será transparente para un técnico versado en la materia al tratarse de dos enzimas de la familia tirosina quinasa, los compuestos químicos que logran la inhibición de ambas deben contar con una estructura tridimensional general similar que logre encajar dentro de la configuración de dichas enzimas, agrupadas en la misma familia por sus similitudes estructurales. Siendo aquí precisamente donde se origina la distancia estructural entre los compuestos de la presente invención y los compuestos de D2, ya que la acción sobre los dos tipos de enzima se relaciona directamente con las particularidades estructurales que existen entre ellas y por lo tanto el diseño de inhibidores para las mismas es totalmente diferencial.

Específicamente, D2 busca solucionar el problema técnico de proporcionar inhibidores efectivos de la enzima **receptora**, en contraste con la presente solicitud que busca proporcionar inhibidores efectivos de la enzima **no receptora**. Por esta razón, al solucionar el problema técnico planteado, solo en la presente solicitud se logra determinar una serie de compuestos que son absolutamente selectivos y potentes inhibidores de la enzima no receptora. Mientras tanto, los compuestos de D2 presentan una actividad de inhibición **débil** frente a estas mismas enzimas.

Como se puede evidenciar en las pruebas allegadas, los rangos de actividad son $0.014 \mu\text{M} - 0.23 \mu\text{M}$ y $0.003 \mu\text{M} - 0.19 \mu\text{M}$ respectivamente para D2 y la presente invención, siendo claro que los compuestos de D2 presentan un actividad débil frente a la enzima de interés, además no comparable con la capacidad de inhibición los compuestos de las actuales reivindicaciones.

Es así, como en la presente solicitud se han determinado los sustituyentes específicos que logran una selectividad potente y que encajan de manera

adecuada y óptima dentro de la configuración de la enzima no receptora. Igualmente, al ser sustituciones específicas y arbitrarias, no constituyen en ningún momento una derivación obvia que un técnico entrenado en la materia pueda realizar a la luz de las enseñanzas de D2.

De esta manera, los compuestos presentes en las nuevas reivindicaciones adjuntas corresponden a una familia de 5 compuestos con estructura muy similar entre sí, encontrados en los ejemplos 14(73), 14(76), 17(32), 17(33) y 41. Estos compuestos además presentan actividad inhibidora de la enzima tirosina quinasa **no receptora** en un rango de concentraciones entre 0.003 μM y 0.006 μM lo cual se sale completamente del rango esperado de compuestos similares y corresponde a una altísima selectividad y potencia de hasta dos órdenes de magnitud superior de los agentes inhibidores de la materia actualmente reivindicada en comparación con el arte previo.

Para una mejor referencia del Señor Examinador, a continuación se presenta una tabla que resume la actividad de los compuestos arriba mencionados, la cual se encuentra debidamente reportada los datos previamente enviados por el solicitante:

Ejemplo	Actividad en Prueba (a) (μM)	Actividad en Prueba (b) (μM)	Actividad en Prueba (c) (μM)
14(76)	0,003	0,04	0,07
17(32)	0,006	0,15	0,3
17(33)	0,004	0,07	0,15
41	0,004	0,05	0,12

De esta tabla es claro no solamente el efecto superior alcanzado por la presente solicitud y específicamente por los compuestos ahora reclamados, sino el aporte de los mismos al estado de la técnica, al determinar las sustituciones específicas que alcanzan una potente y selectiva actividad inhibidora de la enzima tirosina quinasa no receptora.

Finalmente, a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio y la actividad reportada queda demostrada la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, por

lo que solicitamos con firmeza al Señor Examinador su aceptación teniendo en cuenta que hemos hecho la restricción justa de la materia y hemos demostrado la actividad superior y el aporte realizado, dejando sin sustento las objeciones anteriormente realizadas.

En vista de lo expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

De la señora Jefe,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. No. 57492 del C.S.J.

Calle 70A No. 4-41

Bogotá, 12 de marzo de 2010

MXB/NFA

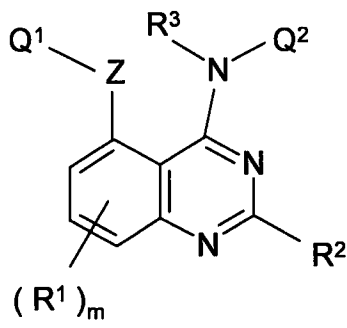
Anexo

1b4 ~~1b4~~

1

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I



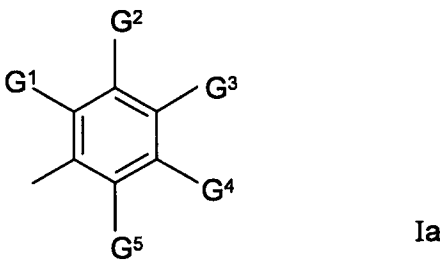
en donde:

m es 1 y el grupo R¹ se localiza en la posición 7 y se selecciona de 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, y 2-(4-piridiloxi)etoxi;

el grupo Q¹-Z- es tetrahidropiran-4-iloxi;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula Ia



en donde G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula:- O-CH₂-O-, cada uno de G³ y G⁴ son hidrógeno, y G⁵ es cloro;

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

1105
~~1103~~

2. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxy)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

— 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-(3-piperidinopropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, y

— 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-piridiloxi)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El derivado de quinazolina de la Formula I, de acuerdo con la reivindicación 1, siendo:

4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en reivindicación 1, en asociación con un diluyente o portador de farmacéuticamente aceptables.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 02-117241

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/517; A61K31/541; A61P35/00; C07D239/94; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12; C07D405/12; A61K31/517.

Concepto Técnico No. 972

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/GB01/02424

Fecha de Presentación Internal. 01/06/2001.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 144 a 392 como se radicó inicialmente
Folios: 773 a 981

1.2. Reivindicaciones: Folios: 393 a 419 como se radicó inicialmente
Folios: 1102 a 1103 (2010/03/12).

1.3 Rta. del Solicitante: Folios: 1097 a 1103

1.4 Prioridad: 06/06/2000, EP, 00401581.4
07/02/2001, EP, 01400297.6
05/03/2001, EP, 01400565.6

2 Análisis de la Prioridad

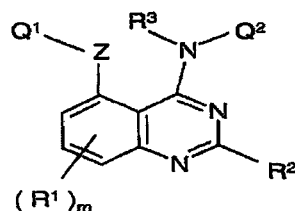
Se acepta la prioridad para la materia contenida en la solicitud.

3. Objeto de la invención

Título de la invención: DERIVADOS DE QUINAZOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES.

Sin embargo dado al alcance de la materia a proteger, se recomienda: "DERIVADOS DE 4 - (6-CLORO-2,3-METILENDIOXIANILINO) -7 (ALCOXI SUSTITUIDOS) - 5 - TETRAHIDROPIRAN -4 - ILOXQUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA TIROSINA QUINASA NO RECEPTORA y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN".

Reivindicaciones 1-3: Compuestos representados por la fórmula (I):



Reivindicación 4: Composición que comprende un derivado de la formula (I).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos con actividad tirosina kinasa no receptora, útiles como antitumorales mediadores en la transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que hacen metástasis (folios 147-148, pgs 4-5).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de quinazolina y una composición que los contiene.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/517; A61K31/541; A61P35/00; C07D239/94; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12; C07D405/12; A61K31/517.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

4.2 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio contenido en los folios 1102 a -1103 sí cumple con el requisito de definición claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5 Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud sí cumple con el requisito de unidad de invención.

6 No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f)

Las reivindicaciones no se catalogan dentro de ninguno de los numerales del artículo 15, por lo cual las reivindicaciones si son invenciones

7 Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El objeto de la solicitud no se encuentra dentro del alcance de las excepciones de patentabilidad por lo cual las reivindicaciones si son patentables.

8 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia de las las reivindicaciones no se refiere a usos ni segundos usos.

9 Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

La solicitud no presenta oposiciones.

10 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 06/06/2000.

Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

11. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Analizando la información allegada, de fecha 2010/03/12, se confirmo que con las aclaraciones hechas por el solicitante, quedan subsanadas la objeciones de claridad y concisión realizadas en el artículo 45 concepto 2981.

12. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

12.1 Novedad (artículo 16 D486)

De acuerdo con el numeral 10, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención, ya que no se había divulgado que R1 (posición 7) significara un alcoxi sustituido por un heteroarilo ó heterociclo (N, como heteroátomo) .

12.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Las reivindicaciones 1 a 3, se refieren a **compuestos de formula (I), reivindicación 1 y sus composiciones, reivindicación 4; numeral 3,** son inventivos porque muestran una actividad inhibitoria selectiva sobre la enzima tirosina quinasa no receptora de 0,003-0,006 μ M, además de actividades superiores para las pruebas b y c.

12.1 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La invención contenida en las reivindicaciones 1 a 4, sí tiene Aplicación Industrial.

13 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 4 (folios: 1102-1103).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No.972

EXAMINADOR TECNICO
Código No.202078