



No. 11-056711- -00007-0000

Fecha: 2013-05-23 15:49:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

As. 116.579

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **11 56711**– solicitud de patente de invención a favor de
**GENENTECH, INC. Título COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA
INHIBIDORES DE JAK**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 679 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 22 de Enero de 2013.

Nos permitimos presentar a consideración del señor examinador un nuevo pliego reivindicatorio, compuesto por cuatro (4) reivindicaciones, el cual reemplaza el pliego anterior, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

Adicionalmente, solicitamos el cambio del título de la presente solicitud por “**COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE JAK**”, en respuesta a la objeción del señor Examinador. De esta manera, consideramos que el nuevo título va acorde al alcance de la invención.

Consideramos pertinente mostrar nuestro desacuerdo frente a la apreciación del señor Examinador según la cual los únicos sustituyentes sustentados por la descripción corresponden a los incluidos en la tabla mostrada en el Oficio Técnico, toda vez que no comprendemos con base en que criterio se llevó a cabo la diferenciación y selección de los sustituyentes divulgados por la descripción concluyendo la validez de algunos de estos e

ignorado los demás. En este sentido, notamos que el señor Examinador incluyó una lista limitada de los posibles sustituyentes para los radicales Z y R², e ignoró por completo las demás posibilidades de sustitución que hacen parte de la descripción.

Así las cosas, el pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera tal que incluye una justa generalización de la totalidad de las enseñanzas contempladas por la descripción, motivo por el cual se llevó a cabo una restricción bastante razonable del patrón de sustitución del compuesto de Formula Ia que permite que la presente invención de solución al problema técnico propuesto. En este sentido, tal como lo puede notar el señor Examinador, se eliminó la alusión a la mayoría de radicales adicionales a la formula Ib, conservándose únicamente los siguientes,

- R¹;
- R²;
- Z;
- R⁵ y R⁶ (relacionados con Z); y
- R⁷

y por tanto, se eliminaron los radicales R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^a, R^b, R^c y R^d.

Adicionalmente, queremos hacer énfasis en el hecho de que el sustento de una invención debe analizarse en vista de la totalidad de las enseñanzas de la descripción y no únicamente en las modalidades particulares o ejemplos de la misma. De hecho, y esto es claro en el Instructivo de Patentabilidad, los ejemplos son simplemente ilustrativos de la invención pero no limitativos de la misma.

En consecuencia, consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y comprende un alcance completamente razonable, motivo por el cual solicitamos respetuosamente al señor Examinador que acepte el mismo como claro y conciso.

Novedad y nivel inventivo

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio, consideramos que ninguna de las referencias D1 y D2 afecta la novedad de la presente invención.

Como primera medida, notamos que la referencia **D1 (W02004052315)** revela un compuesto de formula I, el cual se asemeja al compuesto de formula Ia que hace parte de la presente invención. Sin embargo, a partir del pliego reivindicatorio de D1, es posible evidenciar que dicha referencia abarca de manera general una extensa lista de sustituyentes para los diferentes radicales del compuesto I.

En este sentido, notamos de manera particular que la referencia D1 establece de manera muy general la naturaleza de los sustituyentes que hacen parte del radical R⁵ (correspondiente al radical R² de la presente invención), de la siguiente manera:

"R³, R⁴ y R⁵ son independientemente seleccionados de:

- 1) *H, siempre que R³, R⁴ y R⁵ no sean todos H al mismo tiempo,*
- 2) *(C=O)_aO_bC₁-C₁₀alquilo,*
- 3) *Halógeno,*
- 4) *Arilo,*
- 5) *Heterociclilo,*
- 6) *NO₂,*
- 7) *OR^c,*
- 8) *(C=O)_aO_bC₁-C₆alquilo-N(R^a)₂,*
- 9) *(C=O)_aN(R^a)₂, en donde a es 0 o 1,*
- 10) *S(O)_m-C₁-C₆alquilo-N(R^a)₂, y*
- 11) *C1-C6alquilo-(C=O)N(R^a)₂,*

Dicho alquilo, arilo and heterociclilo están opcionalmente sustituidos con por lo menos un sustituyente seleccionado de R^b."

Así las cosas, existe una amplia posibilidad de sustitución sobre el radical R⁵, sin hacerse mención particular de alguna de estas.

En contraste, la presente invención define debidamente, de acuerdo a su estructura química, cada una de las posibilidades de sustitución del radical R², sin incurrir en ejemplos de carácter general. De hecho, en la presente invención el radical R² **NO** puede ser hidrógeno, mientras que en D1 se establece la posibilidad de que R⁵ sea hidrógeno.

De manera similar, la referencia D1 define las posibilidades de sustitución del radical R⁴ en términos ampliamente generales, mientras que la presente invención define puntualmente que el radical correspondiente (R⁷) equivale únicamente a hidrogeno.

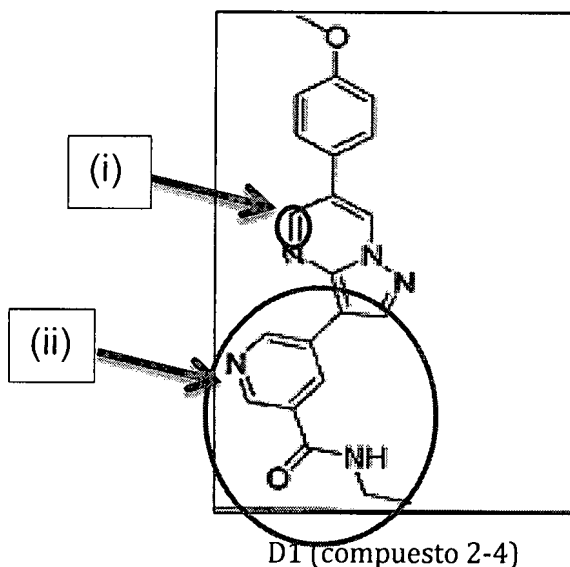
En este sentido, al tener en cuenta que lo general del estado de la técnica no anula la novedad de lo particular que se reivindica, la invención acá reivindicada es novedosa a la luz de D1.

Ahora bien, nos permitimos informar al señor Examinador que al haberse restringido el patrón de sustitución del radical Z de la presente invención, en términos de la eliminación de la posibilidad de que el mismo sea OR⁶, se obtuvo como resultado que dicho radical corresponde únicamente a NR⁵R⁶. Así las cosas, el compuesto de formula Ia acá reivindicado difiere de las divulgaciones de **D2 (WO2007013673)**, toda vez que dicha referencia establece que el radical correspondiente es E-R³, en donde, E es COO y R³ es cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

Por tanto, la presente invención es novedosa a la luz de la referencia D2.

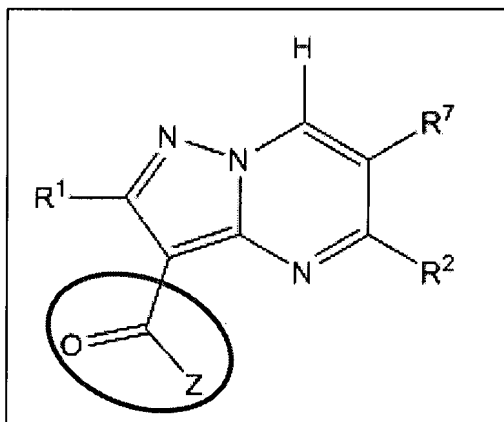
Así las cosas, al demostrar la novedad de la presente invención sobre el arte previo, nos permitimos argumentar a favor del nivel inventivo de la misma sobre las referencias citadas por su Despacho.

En este sentido, consideramos que a partir de las enseñanzas de D1, no existe ninguna sugerencia que guíe al versado en la materia para llevar a cabo la selección específica de sustituyentes que caracterizan a la presente invención. Lo anterior se ve plenamente reflejado en los ejemplos contenidos a lo largo de D1, los cuales se caracterizan por la siguiente estructura,



Analizando la estructura anterior, la totalidad de ejemplos incluidos en la descripción de D1 contempla:

- (i) Que el radical R^5 (correspondiente al radical R^2 de la presente invención) es **hidrogeno**, mientras que en contraste la presente invención no considera que el radical R^2 sea hidrogeno bajo ninguna circunstancia.
- (ii) La única alusión a un grupo $C(O)NR^aR^b$ corresponde al grupo señalado en la anterior estructura química, siendo evidente que el anillo de piridina se encuentra sustituido por un grupo amida, mientras que en la presente invención, el grupo $C(O)NR^5R^6$ se encuentra **directamente enlazado** al anillo de pirazolpirimidina tal como se observa en la siguiente estructura química.



Compuesto Invención

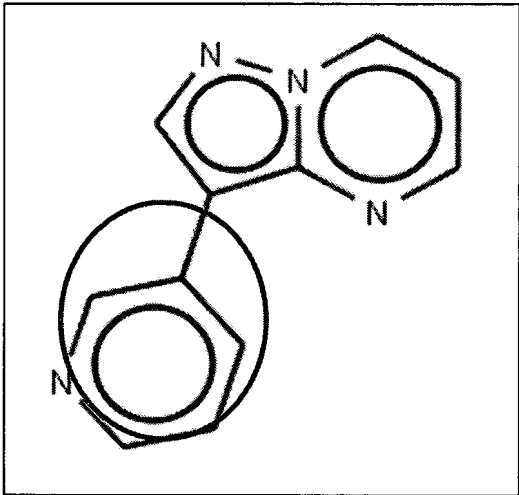
Así las cosas, a partir de las enseñanzas de D1 no existe ninguna motivación para la (i) eliminación del hidrogeno como posible sustituyente del radical R^2 , ni para la (ii) inclusión de un grupo $C(O)NR^5R^6$ **enlazado directamente** al anillo de pirazolpirimidina, con el fin de obtener compuestos que cuenten con la capacidad de inhibir JAK.

De hecho, con el fin de evidenciar los efectos sobre la actividad inhibidora JAK resultantes de la diferencia en la ubicación de la fracción $C(O)NR^aR^b$ anteriormente descrita, nos permitimos incluir en el anexo 1 datos experimentales adicionales que hacen referencia a los valores de K_i obtenidos para dos compuestos que incluyen una **fracción piridinilo**, como la descrita en D1, y un radical R^2 como el contemplado por la presente invención (es decir, diferente de H).

Lo anterior, con el fin de establecer una comparación con los resultados contenidos en la descripción y así demostrar que la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención, los

cuales contemplan un grupo C(O)NR⁵R⁶ directamente enlazado al anillo de pirazolpirimidina, **es mucho mayor en relación con la de los compuestos en donde hay un grupo piridinilo**, como los descritos en D1.

Los ensayos de inhibición JAK aplicados corresponden a los mismos ensayos empleados para determinar el potencial inhibitorio de los compuestos acá reivindicados.



Estructura ensayada (ejemplos de D1)

Ahora bien, los datos del anexo 1 contrastan enormemente con los valores de Ki obtenidos con los compuestos que hacen parte de la presente invención, los cuales se encuentran consignados en la tabla 3 contenida en la descripción, mostrada a continuación,

<i>Ejemplo</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2_i</i>	<i>JAK3</i>	<i>TYK2_i</i>
240	0,036 µM	0,0032 µM	0,0951 µM	0,0624 µM
231	0,0152 µM	0,0018 µM	0,0124 µM	0,0438 µM
225	0,0029 µM	0,0003 µM	0,0029 µM	0,0073 µM
226	0,0074 µM	0,0005 µM	0,0157 µM	0,0328 µM
248	0,0028 µM	0,0001 µM	0,0017 µM	0,0041 µM
250	0,0284 µM	0,0020 µM	0,0556 µM	0,0361 µM
277	0,0176 µM	0,0009 µM	0,0254 µM	0,0435 µM
343	0,0299 µM	0,0042 µM	0,0286 µM	0,0976 µM
297	0,0466 µM	0,0016 µM	0,0397 µM	0,152 µM
299	0,0287 µM	0,0008 µM	0,0145 µM	0,0509 µM

En este sentido, es evidente la superioridad de los compuestos de la presente invención en términos de capacidad inhibitoria de JAK (por ejemplo, 0,036 μM vs. 1,1 μM), la cual en definitiva corresponde a un efecto inesperado, toda vez que contrario a lo ejemplificado en D1, la inclusión de un radical R^2 diferente de hidrógeno, y del grupo $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ **enlazado directamente al anillo de pirazolpirimidina** tal como se reivindica en el compuesto de formula Ia de la presente invención, permite la obtención de un inhibidor potente de JAK.

Así las cosas, consideramos que el normalmente versado en la materia enfrentado a las enseñanzas de la referencia D1 (particularmente los ejemplos de la misma), no se vería motivado a llevar a cabo la modificación puntual del compuesto de formula I con el fin de llevar a cabo:

- (i) La exclusión del hidrógeno como sustituyente del radical R^5 (R^2 de la presente invención), y
- (ii) La inclusión de una fracción $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ **enlazada** directamente al anillo de pirazolpirimidina.

pues ignoraría por completo si dicha práctica lo llevaría (con una expectativa real de éxito) a la obtención de un compuesto inhibidor de JAK.

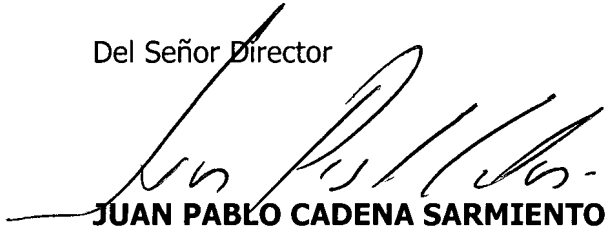
En consecuencia, consideramos que en ausencia de una sugerencia explícita para la realización de las modificaciones listadas sobre el compuesto de D1, el desarrollo del compuesto de la presente invención requirió del empleo de actividad inventiva, lo cual se complementa con el resultado inesperado de potencial inhibitorio de JAK.

En cuanto a la referencia D2, es evidente que dicha referencia no sugiere en ningún momento la inclusión de una fracción $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ como parte del compuesto revelado, y por tanto, el versado en la materia no encontraría ninguna motivación para la realización de dicha modificación sobre la estructura revelada por D2 con el fin de obtener el compuesto de la presente invención.

En este sentido, es fundamental hacer énfasis en que el estado de la técnica es el que **debe** sugerir al versado en la materia **cómo modificar las divulgaciones del arte previo** con el fin de llegar a la invención reivindicada en vista del problema técnico planteado.

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

Del Señor Director



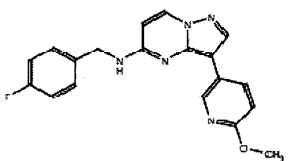
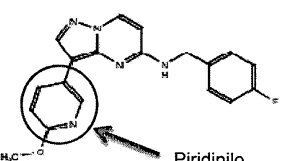
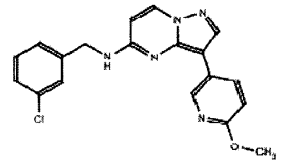
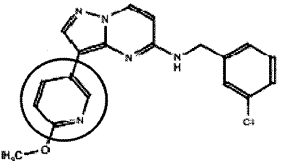
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

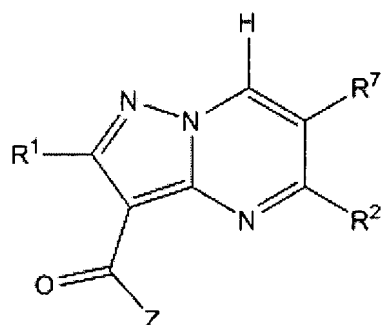
Calle 70 A No. 4 - 41

Anexo 1

Estructura (enantiómeros)		JAK1 Ki	JAK2 Ki	JAK3 Ki	TYK2 Ki
		4,43	0,248	0,532	1,5
		1,1	0,0656	0,192	0,439

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula Ia:

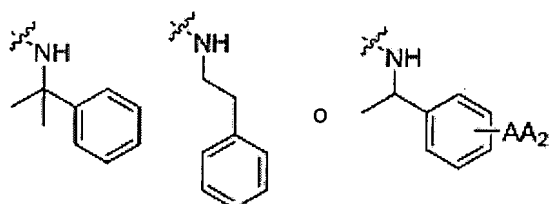
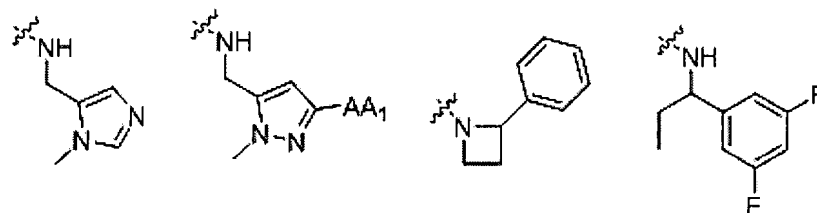
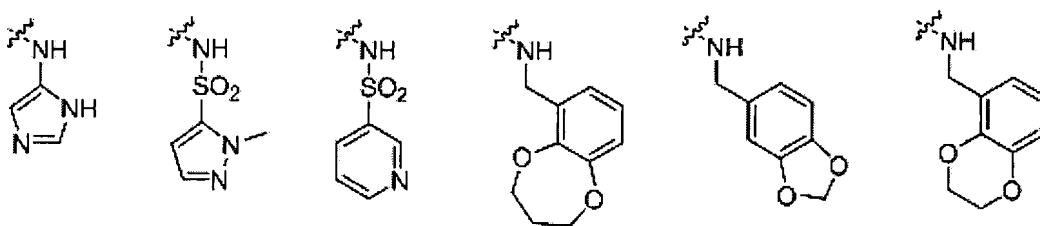
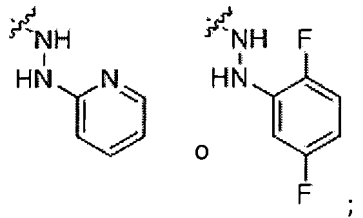
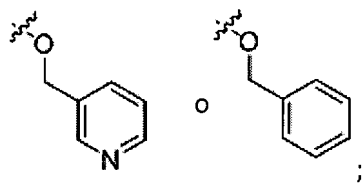


Ia

enantiómeros, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

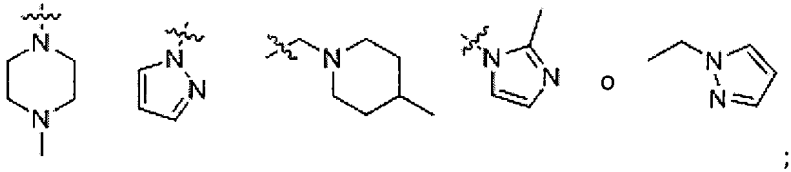
R¹ is H;

R² es OCH₃;



en donde AA₁ es H, CH₃ o fenilo y AA₂ es H o halógeno;

o R₂ es NH₂; NHCH₃; NHCH₂CH₃; NHCH₂CH₂OH; NHCH₂-ciclopropilo; NH-ciclopentilo; NH-ciclohexilo opcionalmente sustituido con OH; NHCH₂-cicloheptilo; NH-terc-butilo; NHSO₂CH₃; NH-tetrahidronaftalenilo; NH-2,3-dihidro-1H-indenilo en donde el anillo aromático está opcionalmente sustituido con fluoro; NH-tetrahidropiranilo; NH-7-fluorocromanilo; NH-2,3-dihidrobenzofuranilo; NHSO₂-fenilo opcionalmente sustituido con CH₃, OCF₃, CF₃ o halógeno; NHSO₂-(CH₂)₃CH₃; NH-piridinilo opcionalmente sustituido con CH₃, halógeno, N(CH₃)₂, CF₃ o OCH₃, N(CH₃)₂; NH-fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, CF₃ o SCH₃; NH-pirimidinilo sustituido con CF₃, NHCH₂-ciclohexilo en donde el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con CH₂NH₂ o morfolinilo; NHCH₂-tetrahydrofuranilo; NHCH₂-piperidinilo en donde el piperidinilo está opcionalmente sustituido con C(O)₂-tercbutilo, NHCH₂-(N-metil)piperidinilo; o NHCH₂-fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con CH₃, halógeno, OH, CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂CH₃, OH, NH₂, N(CH₃)₂, C(O)₂CH₃, morfolinilo, OCH₂CH₂-morfolinilo, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂-morfolinilo, pirrolidinilo, furanilo, piperidinilo,



Z es -NR⁵R⁶;

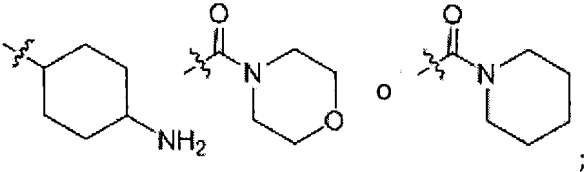
R⁵ es H;

R⁶ es H;

alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con OH; OCH₃; ciclohexilo opcionalmente sustituido con CO₂H, CH₂NH₂; cicloheptilo, tetrahydrofuranilo, fenilo opcionalmente sustituido con CH₃; piridinilo sustituido con halógeno; -(CH₃)(ciclohexilo);

ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, biciclo[3.1.1] heptanilo;

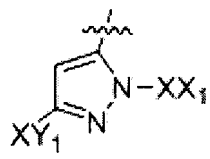
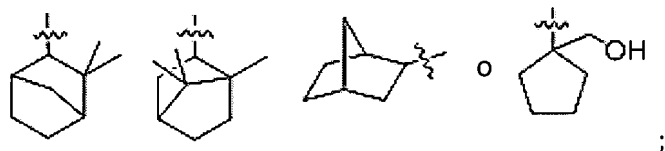
ciclohexilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀, OH, halógeno, C(O)₂H, C(O)₂CH₃,



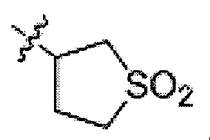
tetrahidropirano, piperidino opcionalmente sustituido con CO_2 -terc-butilo o CH_3 ;

fenilo opcionalmente sustituido con CH_3 , CH_2CH_3 , OH , halógeno, OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-fenilo, ciclohexilo, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, CO_2CH_3 , o CO_2H ;

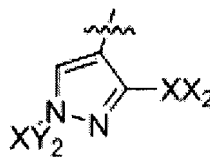
piridinilo;



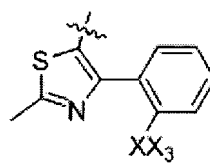
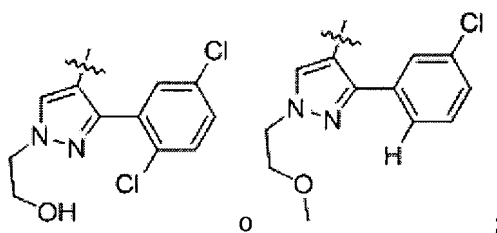
en donde XX_1 es CH_3 , t-butilo, piridinilo, cromanilo,



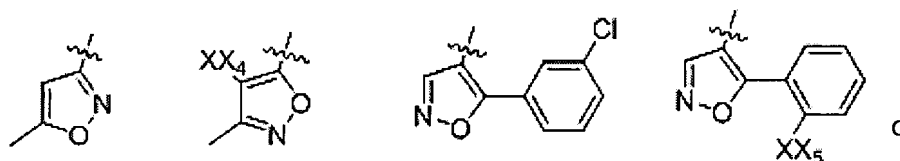
o fenilo opcionalmente sustituido con metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, alquinilo C_2 , OCF_3 , OCH_3 , SCH_3 , halógeno, CN o CF_3 y XY_1 es H o CH_3 ;

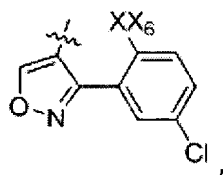


en donde XX_2 es fenilo sustituido con CH_3 , halógeno o CN y XY_2 es H o CH_3 ;

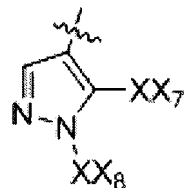


en donde XX_3 es CH_3 o halógeno;

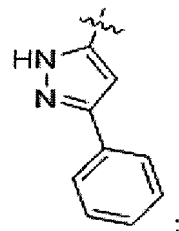




en donde XX_4 es H o CH_3 , XX_5 es H o CF_3 y XX_6 es H, CH_3 o CF_3 ;



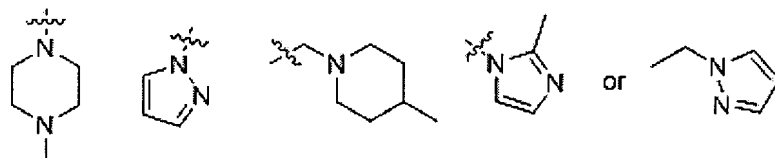
en donde XX_7 es fenilo sustituido con CH_3 o halógeno, y XX_8 es H o CH_3 ; o



y

R^7 es H;

- El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es $NHCH_2$ -fenilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con CH_3 , halógeno, OH, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CH_3 , OH, NH_2 , $N(CH_3)_2$, $C(O)_2CH_3$, morfolinilo, OCH_2CH_2 -morfolinilo, $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2 -morfolinilo, pirrolidinilo, furanilo, piperidinilo,



- El compuesto de las reivindicaciones 1-2, en donde R^2 es $-NH_2$.
- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un portador farmacéuticamente aceptable, adyuvante o vehículo.