



No. 04-097772- -00008-0000

Fecha: 2009-01-05 15:08:41 Dep: 2020 NUECRLACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTARLOUL Folios: 14

2720/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **04.097.772**

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13283 notificado por fijación en lista el 17 de octubre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2721, me permito informar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Se introdujo un disclaimer dentro de la antigua reivindicación 1 para la exclusión expresa de la materia señalada por el examinador del alcance de la presente invención a fin de poder cumplir con el requisito de novedad.

En cuanto a la modificación anteriormente expuesta, me permito decir que las mismas no amplían el alcance de la presente invención y se realizó con el fin de cumplir las objeciones presentadas por el examinador con relación a la novedad de la solicitud.

Para este efecto, me permito acompañar los recibos de caja No. 08-96,188; 08-96,273; 08-96,300 del 12 de diciembre de 2008 y 08-91,534 del 24 de diciembre de 2008, con los cuales queda cubierta la tasa estipulada para el año 2009, correspondiente a la modificación y corrección de solicitudes en trámite.

2. Respuesta a los argumentos expuestos por el señor Examinador:

En el concepto técnico No. 2721, el examinador responde que:

“El solicitante argumenta en su respuesta al concepto técnico número 1342 que:

1) ninguno de los documentos D1 a D4 revela la totalidad de los compuestos reivindicados y

208
209

2) que ninguno revela compuestos con la condición de que uno R^1 , R^2 o R^3 es un grupo -CON(R^{10}) R^{11} o -SO₂N(R^{10}) R^{11} .

Al respecto cabe resaltar que si bien es cierto que ningún documento del estado de la técnica describe la **totalidad** de los compuestos de la invención, **si revelan la mayoría de ellos**, razón por la cual, se evaluará la altura inventiva de los compuestos de la invención cuya novedad no se ve afectada por las anterioridades citadas.

Ahora bien, en cuanto a la segunda apreciación, este despacho difiere de la misma por cuanto **D1 sugiere los sustituyentes amido y sulfonamido** como susustituyentes del anillo aromático de la amina de la posición 4 de la pirimidina (columnas 49 y 50). De la misma manera D3 sugiere la inclusión de los sustituyentes **amido y sulfonamido en el sustituyente R^1** (ver reivindicación 1) y el documento D2 sugiere el grupo **sulfonamido en el susustituyente Q_2** (ver reivindicación 1).

De acuerdo a lo anterior, queda mas que evidenciado que la restricción hecha por el solicitante a la reivindicación 1 en cuanto a la condición de que al menos uno de los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 sea un grupo -CON(R^{10}) R^{11} o -SO₂N(R^{10}) R^{11} , no le otorga a los compuestos características novedosas y por ende no desvirtúa el análisis de novedad realizado anteriormente por este despacho." (El resaltado es mío).

Sobre este particular, me permito hacer énfasis en lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486, en el sentido que la invención debe ser considerada como nueva cuando **no está comprendida en el estado del arte**. Aún más, el señor examinador debe comprobar que existan anticipaciones del estado del arte, que **"contengan explícitamente todas las características esenciales de la invención"**¹. Es decir, que el señor examinador debe probar que un solo documento del estado del arte muestre de **manera explícita la totalidad de las características reveladas en la invención** y no argumentar que D1 hace una **sugerencia** de dos sustituyentes, pues estaríamos ante un examen más de nivel inventivo que de novedad.

En este sentido, también se hace necesario señalar que es menester del señor examinador realizar el análisis de la materia de la invención que se encuentre **expresamente revelada** en un solo documento y no hacer una interpretación de una anterioridad, como la expuesta en su concepto técnico No. 2721, pues **"Solamente lo que está descrito claramente o lo que es directamente derivable de la divulgación de dicho antecedente puede ser usado contra la novedad de un objeto reivindicado."**²

De igual manera, también resulta pertinente señalar que las revelaciones hechas en los documentos citados por ese despacho, son **expresiones generales** que no pueden destruir la novedad de elementos específicos, como los compuestos de la invención en estudio y que caen dentro de dicha expresión general, como así se establece en la doctrina del Manual Andino anteriormente citado.

En ese orden de ideas y con el ánimo de excluir aquellos compuestos que el señor examinador encontró en su análisis, también es deseo del solicitante incluir dentro de la

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina. OMPI, 2004, página 65, numeral 9.4 "Análisis de la novedad".

² op cit. Página 66, quinto párrafo.

reivindicación 1, un *disclaimer*, el cual no involucra ampliación alguna de la materia inicialmente presentada en la invención en estudio.

3. Novedad

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, me permito decir nuevamente que la invención cumple a cabalidad con este requisito pues, D1 muestra compuestos de fórmula (I) sustituidos por grupos R^1 , R^2 y R^3 donde R^1 puede ser un grupo OR^8 y R^2 y R^3 son grupos alquilo. No obstante, ninguno de estos grupos es un grupo amido -CON(R¹⁰)R¹¹ o un grupo que contenga azufre como -SO₂N(R¹⁰)R¹¹ como se indica en la condición señalada en la reivindicación 1 de la invención en estudio.

De otra parte, D2 enseña compuestos donde la porción G puede ser un grupo NR^2 y R^2 es hidrógeno. Sin embargo, esta anterioridad en sus ejemplos no muestra que un grupo de R^1 a R^3 , comprenda un grupo amido -CON(R¹⁰)R¹¹ o un grupo que contenga azufre como -SO₂N(R¹⁰)R¹¹, principalmente en la posición de R^1 ó R^2 como los compuestos mostrados en las tablas 1, 2 y 3 de la solicitud en estudio.

D3 por su parte, muestra derivados de pirimidina con grupos metoxilo en las posiciones meta y para de los dos grupos fenílicos unidos al anillo central, compuestos expresamente excluidos del alcance de la reivindicación 1 de la presente invención gracias al disclaimer en dicha cláusula.

Finalmente, con relación a la anterioridad D4, se hace necesario señalar que los compuestos donde R^b es metoxilo, de acuerdo con la tabla 1 de la página 19 de esta referencia, también quedan excluidos del alcance de la reivindicación 1 de esta invención.

Así las cosas, respetuosamente solicito a ese despacho considerar los argumentos anteriormente señalados y la modificación hecha en la reivindicación 1 y considerar superadas las objeciones de novedad con relación a los cuatro documentos citados.

4. Nivel inventivo

El señor examinador afirma que: "Los documentos D1 a D4 describen compuestos derivados de 2,4 diaminopirimidina inhibidores de proteínas quinasas de tipo ZAP-70, VAK y Syk con datos de actividad biológica con valores de CI_{50} inferiores a 125 nM.

De acuerdo a lo establecido en los documentos D1 a D4, al hacer los respectivos reemplazos de los sustituyentes, se obtiene 2,4-diaminopirimidinas que solo se diferencian de los de la fórmula (I) de la presente solicitud en los sustituyentes R^7 a R^9 de este núcleo básico. Además de la similitud en la estructura y en los procesos de preparación, los compuestos de la presente invención tienen las mismas propiedades farmacológicas y utilidad terapéutica. Esta diferencia estructural no parece concederle a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado, ventaja o mejora con respecto a los presentes en el estado de la técnica..."

Sobre este particular, atentamente dirijo la atención del señor examinador al artículo 18 de la Decisión 486, donde se pone de manifiesto que la persona quien considere la

invención, será aquella que sea del oficio normalmente versada en la materia y que para ella no deba ser obvia ni susceptible de derivación evidente la materia objeto de la invención en estudio.

Esta figura según el glosario ubicado en la página 100 del Manual Andino de patentes anteriormente citado, se define como “*Persona(s) hipotética(s) con conocimientos medios en la materia y que tienen a su disposición toda la información técnica relativa a su campo que se encontraba disponible al público en la fecha en que se presentó la primera solicitud, pero que no tiene ninguna habilidad inventiva. Un técnico en la materia no es el inventor ni un experto en la materia.*” (El resaltado es mío)

En este sentido, resulta importante señalar que según la doctrina anterior, es menester de ese despacho considerar la altura inventiva de la invención, desde la óptica de una persona sin habilidad inventiva que no sea un experto en la materia y totalmente diferente al inventor. De lo contrario, nos encontramos ante un estudio de tipo hindsight que es cuando la invención se analiza sin hacer el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que debió enfrentar una persona medianamente versada en la técnica justo antes de la fecha de prioridad de la invención, es decir, antes del 15 de marzo de 2002.

En este orden de ideas, teniendo en cuenta la definición de persona del oficio normalmente versada, dirijo de manera atenta la atención de ese despacho a las páginas 32 a 43 de la memoria descriptiva, donde se muestra cómo los compuestos de la presente invención presentan características adecuadas y beneficiosas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la producción de cinasas de proteína tirosina, ensayos y resultados que no habrían sido evidentes para una persona sin habilidad inventiva, es decir, alguien con conocimientos promedio en este campo técnico.

En efecto, en el primero de los ensayos se encontró que los compuestos de la invención mostraron actividad sorprendente para cinasa **ZAP-70** y **Syk** con valores de IC_{50} en la escala de 10 nM a 2 μM y con mayor preferencia entre 10 nM a 100 nM. En este sentido, el compuesto del Ejemplo 4 mostró un valor IC_{50} de 12 nM para cinasa **ZAP-70** y el compuesto del Ejemplo 128 tiene un valor de IC_{50} de 150 nM para el ensayo cinasa **Syk**.

Adicionalmente, se encontró que los compuestos de la invención en estudio, muestran actividad para cinasa de **FAK**, donde los compuestos de los ejemplos 190, 198 y 210 mostraron valores de IC_{50} de 0.44 μM , 0.043 μM y 0.01 μM , respectivamente.

Por lo tanto, se puede apreciar que contrario a lo manifestado por el señor examinador, las diferencias estructurales de los compuestos de la presente invención, sí muestran de manera sorprendente que se pueden obtener actividades simultáneas para estos tres tipos de cinasas, comparables a aquellas de la técnica anterior.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el problema técnico de la presente invención, no es cierto que “la información de las anterioridades citadas, le sugieren al experto en la materia.”

utilizando sus conocimientos generales, sintetizar compuestos derivados de 2,4 diaminopirimidina similares y solucionar así este problema..."(el resaltado es mío), toda vez que el concepto de persona del oficio normalmente versada en la técnica, según el artículo 18 de la Decisión 486, no se está definiendo de manera adecuada por parte de ese despacho, pues no es un **experto** en la materia quien debe analizar el nivel inventivo, sino una *persona hipotética con conocimientos **medios en la materia** pero que **no tiene ninguna habilidad inventiva***, como así lo define el Manual Andino que es una excelente doctrina a la hora de realizar el análisis de patentabilidad en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina a la cual pertenece Colombia.

Así las cosas, solicito atentamente que ese despacho desista de las objeciones de nivel inventivo, pues como se demostró anteriormente, son formuladas de manera inapropiada y sin tener en cuenta la definición de la figura de persona del oficio normalmente versada en la materia técnica del artículo 18 y de los lineamientos del Manual Andino.

En consecuencia, me permito concluir que la solicitud *y* tiene altura inventiva sobre las enseñanzas de las anterioridades D1 a D4. Por consiguiente, solicito a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y otorgar el privilegio de patente a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

212
273

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 96,188
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-097772- -00008-0000

Fecha 2009-01-05 15:08:41 Dep 2020 NULORACION
Lra 11 PATENTILYII Lve 379 PASNACIONALII
Art 444 RESPULSIARLOUE Folios 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97803484	11/12/2008	54,925,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

213
274

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 96,273
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-097772- -00008-0000

Fecha: 2009-01-05 15:08:41 Dep: 2020 NULCERACIONE
Tra: 11 PATENTELIYII Evs: 379 FASLNACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97803484	11/12/2008	54,925,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

214
275

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,534
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-097772- -00008-0000

Fecha: 2009-01-05 15:08:41 Dep: 2020 NULORLACIONE
Fia 11 PATLN/LIYII Lve: 379 FASELNACIONALI
Act: 444 RLSPLSTAREQU Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	95149655	24/11/2008	60,625,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		32 CARATULAS DE PATENTE	2,000.00
		TOTAL :	\$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

215
276

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 96,300
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-097772-00008-0000

Fecha: 2009-01-05 15:08:41 Dep. 2020 NULCRLACIONI
Dia 11 PATLNILUYII Eve 379 PASLNACIONALI
Act 444 RLSPULSTARLOUL Folios 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97803484	11/12/2008	54,925,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

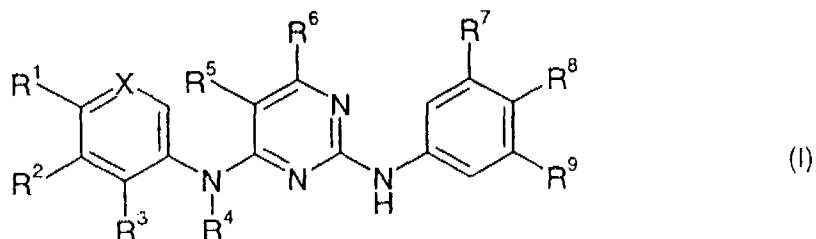
SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

216
277REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I:



en donde:

X es $=CR^0-$ o $=N-$;

cada uno de R^0 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 independientemente es hidrógeno; hidroxilo; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alqueno de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, que opcionalmente pueden estar sustituidos sobre el anillo a través de hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, carboxi o alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o R^3 y R^4 forman en conjunto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros y que comprenden además 1, 2, o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O, y S;

o cada uno de R^1 , R^2 y R^3 , independientemente es halógeno; haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de

carbono; haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; arilo; arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; heteroarilo; heteroarilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros; nitro; carboxi; alcoxicarbonilo de 2 a 8 átomos de carbono; alquilcarbonilo de 2 a 8 átomos de carbono; -N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; -N(R¹⁰)R¹¹; -CON(R¹⁰)R¹¹; -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono -SO₂N(R¹⁰)R¹¹; en donde cada uno de R¹⁰ y R¹¹ independientemente es hidrógeno; hidroxí; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alqueno de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está opcionalmente sustituido sobre el anillo a través de hidroxí, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, carboxi o alcoxicarbonilo de 2 a 8 átomos de carbono; o un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros;

o R¹ y R² forman junto los átomos de carbono a los cuales están unidos, arilo o un residuo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1 o 2 átomos de carbono heterogéneos seleccionados de N, O, y S; o

cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente es hidrógeno, halógeno; ciano; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alqueno de 2 a 8 átomos de carbono;

alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

cada uno de R^7 , R^8 y R^9 es independientemente hidrógeno; hidroxi; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono; haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; $-Y-R^{12}$, en donde Y es un enlace directo o, O, y R^{12} es un anillo heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido, que comprende 1, 2 o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S; carboxi; (alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; $-N(\text{alquilo de 1 a 4 átomos de carbono})-\text{CO}-N R^{10} R^{11}$; $-\text{CON} R^{10} R^{11}$; $-N(R^{10})(R^{11})$; $-\text{SO}_2 N(R^{10}) R^{11}$; o R^7 y R^8 o R^8 y R^9 , respectivamente forman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un heteroarilo de 5 o 6 miembros comprendiendo 1, 2 o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S; o un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros;

en donde arilo es fenilo, naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; y

heteroarilo es un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente condensado a 1 o 2 anillos de benceno y/o a un anillo heterocíclico adicional

en forma libre o en forma de sal;

y con la condición que uno de R^1 , R^2 o R^3 es $-\text{CON}(R^{10}) R^{11}$ o $-\text{SO}_2 N(R^{10}) R^{11}$;

Adicionalmente, con la condición de que:

R¹, R², R⁸ y R⁹ no son O-CH₃ al mismo tiempo cuando R⁴ es H;

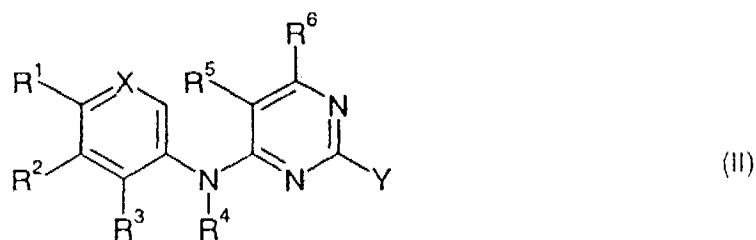
R¹, R² y R³ no son O-CH₃ cuando R⁷, R⁸ y R⁹ son simultáneamente H;

R¹, R² y R³ son diferentes de SO₂NH₂ cuando R⁷, R⁸ ó R⁹ es metilo; y

se excluyen expresamente del alcance de la fórmula (I), los siguientes compuestos:

N4-fenil-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-diaminopirimidina y N4-(3,4-metilendioxfenil)-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-diaminopirimidina.

2.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende los pasos de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X son como se definieron en la reivindicación 1, e Y es un grupo saliente; con un compuesto de la fórmula III:



en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron en la reivindicación 1; y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I en forma libre o en forma de una sal, en donde la suspensión se lleva a reflujo y

luego el pH es ajustado entre 8 y 9 y, cuando se requiera, convertir el compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre a la forma de sal deseada o viceversa.

3.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

4. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) con otra sustancia fármac seleccionada del grupo de ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas o sus análogos o derivados inmunosupresores, corticosteroides, un agonista de receptor de EDG que tiene actividad residente en linfocitos de aceleración, anticuerpos monoclonales anti-supresores y agentes antiproliferativos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04 97772
Clasificación Internacional (IPC): C07D 239/48, A61K 31/505, A61P 35/04
Concepto Técnico No. 415

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP03/02710</u>		
Fecha de Presentación Internacional.	<u>14/03/2003</u>		

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

Descripción: Folios 15 a 70 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 216 a 220 modificado según respuesta del solicitante

Prioridad: Folio 1 UK 0206215.6 del 15/03/2002.

Respuesta del solicitante: Folios 207 a 220.

Título de la solicitud: DERIVADOS DE 2,4-DIAMINOPIRIMIDINA.

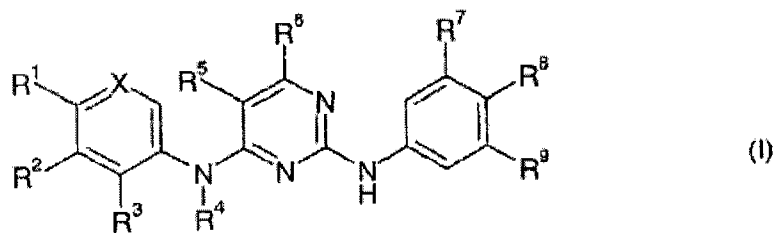
Objeto de la invención:

El objeto de la solicitud consiste en compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina de fórmula general (I), a procesos para su preparación y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer nuevos compuestos que actúen como inhibidores de proteínas quinasas tipo ZAP-70, FAK y/o Syk y puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades tumorales.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina de fórmula general (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicación 1: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicación 2: Proceso para la producción de compuestos de fórmula (I).

Reivindicación 3: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 4: Una combinación de un compuesto de fórmula (I) con otro fármaco seleccionado del grupo de ciclosporinas, rapamicinas o ascomicinas.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 239/48, A61K 31/505 y A61P 35/04.

2. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 15/03/2002, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 5958935	Substituted 2-anilinopyrimidines useful as protein kinase inhibitors	28/09/1999
D2	WO 01/64654	Pyrimidine Compounds	07/09/2001

3. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante argumenta en su respuesta al concepto técnico No 2721 modificó la reivindicación 1 incluyendo un *disclaimer* con el ánimo de excluir los compuestos citados en los conceptos 1342 y 2721 que afectaban la novedad de los compuestos de la presente invención.

Se acepta por parte de este despacho la modificación realizada por el solicitante en la reivindicación 1 con la cual se excluyen dichos compuestos.

En cuanto al nivel inventivo, afirma que “la actividad sorprendente de los compuestos de la invención se debe a los valores de CI_{50} , los cuales se encuentran en la escala de 10 nM a 2 μ M y con mayor preferencia entre 10 y 100 nM”.

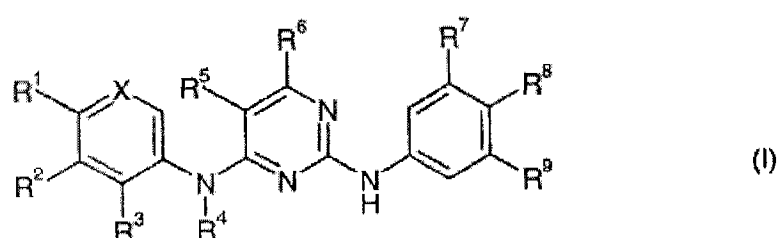
Al respecto cabe resaltar que los compuestos de las anterioridades también enseñan valores de CI_{50} inferiores a 100 nM, por lo tanto dichos valores en los compuestos de la invención de ninguna manera se pueden considerar sorprendentes o inesperados.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

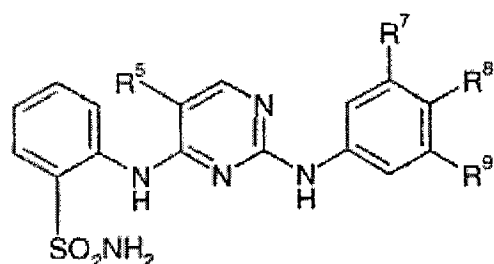
Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud reivindica 2,4-diaminopirimidinas inhibidores de proteínas quinasas tipo ZAP-70 de fórmula general (I):

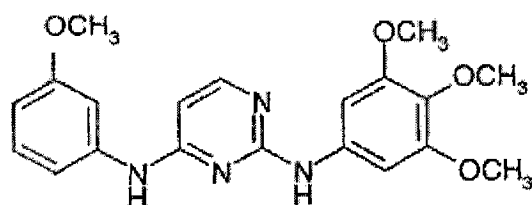


Dentro de las modalidades preferidas se encuentran compuestos de fórmula:



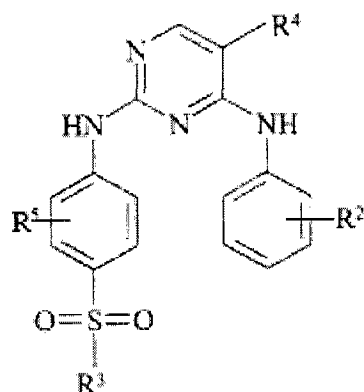
Donde R^5 es etilo y R^7 , R^8 y R^9 son cada uno OCH_3 (Ejemplo 118)

El documento D1 describe 2,4-diaminopirimidinas inhibidores de proteínas quinasas ZAP-70 de fórmula (ejemplo 93):



La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los divulgados en D1 es el sustituyente SO_2NH_2 y el etilo ubicado en la posición 5 del anillo de pirimidina.

El documento D2 (Ejemplo 26, página 40) describe 2,4-diaminopirimidinas inhibidores de proteínas quinasas de fórmula:

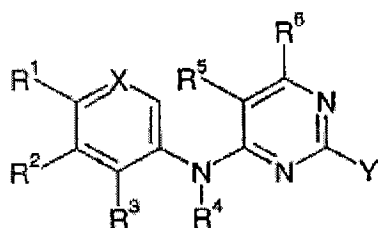


Donde R^3 es NH_2 , $R^4 = Cl$, $R^2 = CN$ y $R^5 = OCH_3$

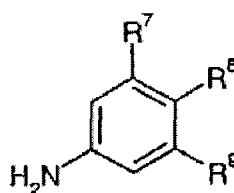
Como se puede apreciar D2 sugiere la inclusión del sustituyente SO_2NH_2 en el núcleo de 2,4-diaminopirimidina y del sustituyente de la posición 5 del anillo de pirimidina que no estaban sugeridos en D1.

Los compuestos divulgados en D1 y D2 tienen propiedades farmacológicas como inhibidores de proteínas quinasas, entre ellas las de tipo ZAP-70 con valores de CI_{50} del orden de los nM (ver columna 49 de D1 y páginas 26 y 27 de D2).

La reivindicación 2 de la solicitud se refiere a un proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una amina de fórmula (III).

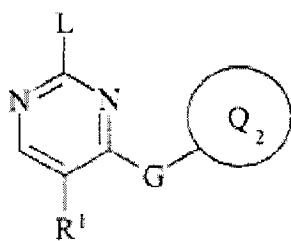


(II)

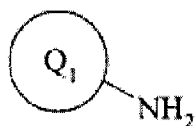


(III)

El documento D2 (literal b página 14) describe un proceso para la preparación de 2,4-diaminopirimidinas que consiste en hacer reaccionar una piridina de fórmula (IV) con una amina de fórmula (V).



(IV)



(V)

El proceso de la solicitud solo se diferencia del descrito en D2 en los compuestos de partida y en los productos pero comprende la misma reacción y a las mismas condiciones.

Así las cosas, las diferencias estructurales mencionadas no le conceden a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que tienen las mismas propiedades farmacológicas y no demuestran una mayor eficacia.

Teniendo en cuenta el problema técnico objetivo de la solicitud, el cual es proveer nuevos compuestos que actúen como inhibidores de proteínas quinasas tipo ZAP-70, FAK y/o Syk y puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades tumorales, vemos que la información de las anterioridades citadas, le sugieren al técnico medio, utilizando sus conocimientos generales, sintetizar compuestos derivados de 2,4 diaminopirimidina similares y solucionar así este problema técnico de manera obvia, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

5. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1 a 4 (folios 216 a 220).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 415	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
--------------------------	---