

322

AS. 96.866

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-042313- -00010-0000

Fecha: 2010-03-24 17:02:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 8

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

REF: Expediente No. 05 042.313

A favor de **ASTRAZENECA AB.**

RECURSO CONTRA RESOLUCIÓN No. 9135

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492, obrando como apoderado de la sociedad, **ASTRAZENECA AB**, según lo acredita el documento de poder presentado en esa división, dando alcance a mi escrito enviado por facsímile el 23 de marzo de 2010, me permito allegar el original de dicho escrito interponiendo recurso contra la resolución No. 9135 que niega el derecho a la patente de la referencia y copia del reporte de envío de fax del mismo.

De la señora Jefe atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C.C. No. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70A No. 4-41

Bogotá, 24 de marzo de 2010
CHP/MXB/jpg

Informe mensaje confirmacion

Fecha/Hora : MAR-23-2010 05:16PM MAR
Numero fax :
Nombre :
Modelo : 1815dn

323

Num	Nombre/Num.	H. inicio	Tpo.	Modo	Pag.	Result
829	5870284	03-23 05:14PM	01'22	ECM	008/008	OK

BRIGARD & CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

CALLE 70 A N° 4 - 41
BOGOTÁ - COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

CUBIERTA DE FAX

Para	Ciudad	Fax No.
Superintendencia de Industria y Comercio	Bogotá D.C.	5870284

Fecha: 23/03/2010
No. de Páginas (incluida ésta): 8
Ref.: Recurso Solicitud de Patente No. 05 042.313

BRIGARD & CASTRO ABOGADOS S.A. - NIT. 860.047.372-9

La información contenida en este mensaje es privilegiada y confidencial y está sujeta a la reserva propia del secreto profesional entre el remitente y el destinatario. Si recibe por error esta comunicación, por favor informenos y destruya el original. Si no recibe completas todas las páginas, por favor llame al teléfono (571) 7442200.

AS. 96.866

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 05 042.313 - Solicitud de Patente de Invención a favor de
ASTRAZENECA AB.

Titulada: "DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE SRC TIROSINA
CINASA"

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del
C.S.J., obrando en calidad de apoderado de la Sociedad ASTRAZENECA AB,
domiciliada en Sodertalje, Suecia según lo acredita el documento de poder presentado
ante esa División, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No.
9135 del 19 de febrero de 2010, interpongo contra ella en debido término, RECURSO
DE REPOSICIÓN, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el
Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS:

1. La Resolución arriba citada No. 9135 niega el Privilegio exclusivo de Patente de
Invención para el objeto de la solicitud de la referencia considerando que:

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 7 contenidas en los folios 270 a 273, no
cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior de acuerdo con las siguientes
consideraciones:

i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las bases de datos con disponibles se encontraron los siguientes
documentos anteriores a la fecha de prioridad y relacionados con la materia en estudio.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 0216352	Quinazoline derivatives	2002/02/28
D2	WO 95/15758	Aryl and heteroaryl quinazoline compounds which inhibit CSF-1R receptor tyrosine kinase	1995/06/15

Nivel Inventivo

Con relación al nivel inventivo, afirma el señor Examinador que la solicitud bajo estudio tal como se reivindica es obvia porque un técnico medio en la materia enfrentado al problema técnico y conociendo el estado de la técnica utilizaría la fórmula (I) de D1 adicionando el heteroátomo del fenilo previamente enseñado por D2 en cualquier posición no vecina al O, logrando llegar de esta forma a la estructura reivindicada. Además, considerándose incluso la presente invención como un caso de isosterismo, se hace obvia para dicho técnico ya que el heteroátomo del cual carece la fórmula (I) de la solicitud en estudio se encontraba previamente ensañado por la anterioridad D2.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la creación denominada: "DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE SRC TIROSINA CINASA".

FUNDAMENTOS:

Queremos insistir en que la presente solicitud se relaciona con compuestos que tienen actividad anti tumoral que surgen de la inhibición de una familia particular de enzimas quinasa tirosina, a saber la familia Src. Como es bien sabido, hay una gran cantidad de solicitudes de patente que han sido publicadas relacionadas con derivados de quinazolina que poseen actividad contra una ó mas de las muchas enzimas quinasa que están involucradas en los procesos de envío de señales intracelulares. No obstante lo anterior, la solicitud en estudio posee derivados de quinazolina que llevan un grupo 2,3-metilenedioxipirid-4-ilamino en la posición 4 del anillo de quinazolina. El Candidato desarrollado en la presente invención es un compuesto de quinazolina que tiene un grupo isopropoxi en la posición 5 del anillo de quinazolina.

Ahora bien, con relación a la objeción de nivel inventivo realizada por el señor Examinador es preciso indicar lo siguiente:

En cuanto a la anterioridad WO 95/15758 (D1), si bien es cierto que divulga compuestos que poseen actividad antiproliferativa contra el crecimiento celular anormal, también es cierto, en el respetuoso criterio del solicitante que una persona versada en el arte se daría cuenta de que la actividad de los compuestos se basa en la inhibición del receptor quinasa tirosina CSF-1R. De igual manera, se menciona a la enzima quinasa tirosina no-receptora p56^{lck} y que los compuestos son inhibidores débiles de la mitogénesis que induce PDGF, lo cual podría sugerir la inhibición de "otras quinasas tirosina parecidas al Src". Asimismo no se hace alusión a su actividad anti invasiva.

Por otro lado, la definición del grupo Ar en D1 cubre un sistema de anillos heteroarilo monocíclico como la piridina; sin embargo, la definición de los posibles sustituyentes R en el grupo Ar no especifica un grupo alquilenedioxi tal como el grupo metilenedioxi.

Adicionalmente, la definición del grupo Ar en D1 incluye un sistema de anillos heteroarilo bicíclico de 5 a 12 átomos que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. A pesar de esto, la definición de los grupos arilo y heteroarilo bicíclico preferida no especifica un grupo 1,3-piridodioxole (metilenedioxipiridina), aunque si precisa un grupo 1,3-benzodioxole (metilenedioxifenil) y la divulgación de una quinazolina sustituida en la posición 4 con un grupo "1,4-benzodioxan-6-ilamina".

De acuerdo con lo anterior, es posible interpretar la definición más amplia de los compuestos quinazolina en D1 como si abarcaran un grupo 2,3-metilenedioxipirid-4il (como en la presente invención) así como si hubiera un anillo bicíclico de 5 miembros que tiene dos heteroátomos de O y uno de N. Sin embargo, dichos compuestos no están divulgados, ni indicados dentro de D1 y quedan por fuera de los grupos de compuestos que establece D1 como preferidos.

Así, no hay divulgación alguna dentro de los 67 compuestos divulgados en los ejemplos, de derivados de quinazolina que estén sustituidos en la posición 4 con un grupo 2,3-metilenedioxianilino (es decir un grupo 1,3-benzodioxol-4-ilamina), mucho menos con un grupo 2,3-metilenedioxipirid-4-ilamino; así como en la posición 5. El

6
4
327

grupo más grande de compuestos es el de compuestos 6,7-dimetoxiquinazolina y también se encuentra uno de 6,7-mimetilquinazolina. No obstante, no hay ninguna divulgación de derivados de quinazolina que estén sustituidos en la 5 posición o en la 5 y 7 posición.

En consecuencia, respetuosamente solicitamos al Señor Examinador que ponga en consideración el hecho de que ninguno de los compuestos que están divulgados en D1 está comprendido dentro del alcance de la presente invención. Está por demás mencionar que con la cancelación de las reivindicaciones originales 1 y 10 en el nuevo capítulo reivindicatorio, se hace mucho más claro el hecho de que no hay solapamiento alguno del alcance de D1 y el alcance restringido de la presente solicitud, puesto que no hay grupos en la definición del grupo R₇ en D1 (el sustituyente en la posición 7 en el anillo de quinazolina) que correspondan con ninguno de los grupos heterociclilalcoxi específicos (como el 2-pirrolidin-1-iletoxy) ubicados en la posición 7 en el anillo de quinazolina de la presente invención; debido a que R₇ en D1 puede ser un grupo alcoxi o aralcoxy, por ejemplo. La definición de los grupos aralcoxi preferidos menciona benziloxy y fenetoxi en donde el grupo aril es un grupo fenil, pero no se hace mención de un grupo heteroaril o heterociclilo como una alternativa a dicho grupo fenil.

Por otro lado es necesario mencionar que una característica clave de la divulgación de WO 97/03069 (D2) es el grupo en la posición 4 en el grupo quinolina o quinazolina en el compuestos de formula (I). Sin embargo, la definición de los sustituyentes de R⁴ en el grupo U no define un grupo alquilenedioxi tal como un grupo metilenedioxi. Además U puede ser un sistema de anillos bicíclico de 5 a 10 miembros en donde uno ó mas de los átomos de carbono son opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. No obstante, ni 1,3-benzodioxole (metilenedioxifenil) ni 1,3-piridodioxole (metilenedioxipiridina) se menciona específicamente como un grupo U bicíclico apropiado.

Por lo tanto, considera el solicitante que no hay una base clara en D2 que respalde un solapamiento del alcance de D2 y el alcance original de la presente solicitud. Particularmente en el hecho de que no hay un grupo en la presente definición que corresponda con el grupo R⁶ complejo de D2 (puesto que el grupo obligatorio R³ de la presente invención es un simple sustituyente como el cloro ó bromo).

Dado lo anterior, consideramos que los compuestos reinvidicados en la presente solicitud no están específicamente divulgados en D2 ni son variantes estructuralmente obvias de aquellos compuestos divulgados en dicha anterioridad.

En conclusión, los compuestos reclamados se constituyen como un diseño diferencial novedoso e inventivo logrado por los inventores de la presente solicitud.

Finalmente, nos permitimos poner en consideración del Señor Examinador que el solicitante está interesado en un único compuesto el cual constituye un candidato para sus compuestos de desarrollo. Este compuesto se encuentra en los ejemplos 6(6) y 22 del capítulo descriptivo y presenta actividad superior a todos los demás compuestos de la presente solicitud y a lo estipulado en el arte previo.

De esta manera, el solicitante está dispuesto a llegar a una concesión parcial por este único compuesto, por lo que respetuosamente solicitamos al Señor Examinador que tenga en cuenta los resultados de actividad reportados en la Tabla 1 anexa a nuestra respuesta anterior, donde se demuestra que este compuesto presenta actividad $IC_{50} < 0.004 \mu M$ en la prueba a) especificada en la descripción, lo cual constituye en nuestro entender prueba suficiente de la inventiva de este compuesto y evidencia de actividad superior a lo estipulado en el arte previo. Entonces, consideramos que la presente invención constituye un efecto sorprendente y un aporte al estado de la técnica.

Por lo tanto, se le solicita respetuosamente al Señor Examinador revocar su decisión y conceder el beneficio solicitado, puesto que la invención efectivamente cumple con todos los requisitos de nivel inventivo de acuerdo con la Decisión 486.

Lo anterior tiene fundamento en las siguientes normas,

DERECHO:

1. Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el cual, a la letra dice:

"Artículo 14: Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

2. El Artículo 48 del mismo estatuto que establece:

"Artículo 48: Si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará".

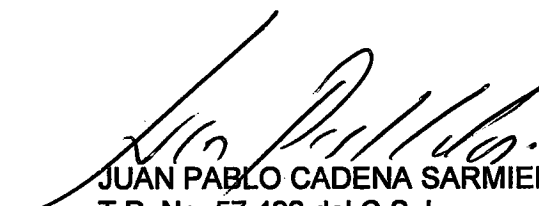
Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REPONER** la decisión tomada mediante Resolución No. 9135 del 19 de febrero de 2010 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con el Artículo 48 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, arriba citado.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi Oficina de Abogado, situada en la Calle 70A No. 4-41 de la ciudad de Bogotá.

Del Señor Superintendente,

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70A No. 4-41

Bogotá, 23 de marzo de 2010
CHP/MXB/jpg

and ethanol for the less powerful reducing agents such as sodium triacetoxyborohydride and sodium cyanoborohydride. The reaction is performed at a temperature in the range, for example, 10 to 80°C, conveniently at or near ambient temperature.

(g) For the production of those compounds of the Formula I wherein R¹ is an amino-hydroxy-disubstituted (1-6C)alkoxy group (such as 2-hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy or 3-[N-allyl-N-methylamino]-2-hydroxypropoxy), the reaction of a compound of the Formula I wherein the R¹ group contains an epoxy-substituted (1-6C)alkoxy group with a heterocyclyl compound or an appropriate amine.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert diluent or carrier as defined hereinbefore and at a temperature in the range 10 to 150°C, preferably at or near ambient temperature.

(h) For the production of those compounds of the Formula I wherein an R¹ group contains a hydroxy group, the cleavage of the corresponding compound of the Formula I wherein the R¹ group contains a protected hydroxy group.

Suitable protecting groups for a hydroxy group are, for example, any of the protecting groups disclosed hereinbefore. Suitable methods for the cleavage of such hydroxy protecting groups are also disclosed hereinbefore. In particular, a suitable protecting group is a lower alkanoyl group such as an acetyl group which may be cleaved under conventional reaction conditions such as under base-catalysed conditions, for example in the presence of ammonia.

When a pharmaceutically-acceptable salt of a quinazoline derivative of the Formula I is required, for example an acid-addition salt, it may be obtained by, for example, reaction of said quinazoline derivative with a suitable acid using a conventional procedure.

Biological Assays

The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as c-Src tyrosine kinase inhibitors, as inhibitors in vitro of the proliferation of c-Src transfected fibroblast cells, as inhibitors in vitro of the migration of A549 human lung tumour cells and as inhibitors in vivo of the growth in nude mice of xenografts of A549 tissue.

(a) In Vitro Enzyme Assay

The ability of test compounds to inhibit the phosphorylation of a tyrosine containing polypeptide substrate by the enzyme c-Src kinase was assessed using a conventional Elisa assay.

303
33

A substrate solution [100µl of a 20µg/ml solution of the polyamino acid Poly(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma Catalogue No. P0275) in phosphate buffered saline (PBS) containing 0.2mg/ml of sodium azide] was added to each well of a number of Nunc 96-well immunoplates (Catalogue No. 439454) and the plates were sealed and stored at 4°C for 5 16 hours. The excess of substrate solution was discarded, and aliquots of Bovine Serum Albumin (BSA; 150µl of a 5% solution in PBS) were transferred into each substrate-coated assay well and incubated for 1 hour at ambient temperature to block non specific binding. The assay plate wells were washed in turn with PBS containing 0.05% v/v Tween 20 (PBST) and with Hepes pH7.4 buffer (50mM, 300µl/well) before being blotted dry.

10 Each test compound was dissolved in dimethyl sulphoxide and diluted with distilled water to give a series of dilutions (from 100µM to 0.001µM). Portions (25µl) of each dilution of test compound were transferred to wells in the washed assay plates. "Total" control wells contained diluted DMSO instead of compound. Aliquots (25µl) of an aqueous magnesium chloride solution (80mM) containing adenosine-5'-triphosphate (ATP; 40µM) was added to 15 all test wells except the "blank" control wells which contained magnesium chloride without ATP.

Active human c-Src kinase (recombinant enzyme expressed in Sf9 insect cells; obtained from Upstate Biotechnology Inc. product 14-117) was diluted immediately prior to use by a factor of 1:10,000 with an enzyme diluent which comprised 100mM Hepes pH7.4 20 buffer, 0.2mM sodium orthovanadate, 2mM dithiothreitol and 0.02% BSA. To start the reactions, aliquots (50µl) of freshly diluted enzyme were added to each well and the plates were incubated at ambient temperature for 20 minutes. The supernatant liquid in each well was discarded and the wells were washed twice with PBST. Mouse IgG anti-phosphotyrosine antibody (Upstate Biotechnology Inc. product 05-321; 100µl) was diluted by a factor of 25 1:6000 with PBST containing 0.5% w/v BSA and added to each well. The plates were incubated for 1 hour at ambient temperature. The supernatant liquid was discarded and each well was washed with PBST (x4). Horse radish peroxidase (HRP)-linked sheep anti-mouse Ig antibody (Amersham Catalogue No. NXA 931; 100µl) was diluted by a factor of 1:500 with PBST containing 0.5% w/v BSA and added to each well. The plates were incubated for 30 1 hour at ambient temperature. The supernatant liquid was discarded and the wells were washed with PBST (x4).

832
332

A PCSB capsule (Sigma Catalogue No. P4922) was dissolved in distilled water (100ml) to provide phosphate-citrate pH5 buffer (50mM) containing 0.03% sodium perborate. An aliquot (50ml) of this buffer was mixed with a 50mg tablet of 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS; Boehringer Catalogue No. 1204 521). Aliquots (100µl) of the resultant solution were added to each well. The plates were incubated for 20 to 60 minutes at ambient temperature until the optical density value of the "total" control wells, measured at 405nm using a plate reading spectrophotometer, was approximately 1.0. "Blank" (no ATP) and "total" (no compound) control values were used to determine the dilution range of test compound which gave 50% inhibition of enzyme activity.

10 (b) In Vitro c-Src transfected NIH 3T3 (c-src 3T3) Fibroblast Proliferation Assay

This assay determined the ability of a test compound to inhibit the proliferation of National Institute of Health (NIH) mouse 3T3 fibroblast cells that had been stably-transfected with an activating mutant (Y530F) of human c-Src.

Using a similar procedure to that described by Shalloway *et al.*, Cell, 1987, 49, 65-73, 15 NIH 3T3 cells were transfected with an activating mutant (Y530F) of human c-Src. The resultant c-Src 3T3 cells were typically seeded at 1.5×10^4 cells per well into 96-well tissue-culture-treated clear assay plates (Costar) each containing an assay medium comprising Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Sigma) plus 0.5% foetal calf serum (FCS), 2mM glutamine, 100 units/ml penicillin and 0.1mg/ml streptomycin in 0.9% aqueous sodium 20 chloride solution. The plates were incubated overnight at 37°C in a humidified (7.5% CO₂ : 95% air) incubator.

Test compounds were solubilised in DMSO to form a 10mM stock solution. Aliquots of the stock solution were diluted with the DMEM medium described above and added to appropriate wells. Serial dilutions were made to give a range of test concentrations. Control 25 wells to which test compound was not added were included on each plate. The plates were incubated overnight at 37°C in a humidified (7.5% CO₂ : 95% air) incubator.

BrdU labelling reagent (Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229) was diluted by a factor of 1:100 in DMEM medium containing 0.5% FCS and aliquots (20µl) were added to each well to give a final concentration of 10µM. The plates were incubated at 37°C for 30 2 hours. The medium was decanted. A denaturing solution (FixDenat solution, Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229; 50µl) was added to each well and the plates were placed on a plate shaker at ambient temperature for 45 minutes. The supernatant was decanted and

333
333

the wells were washed with PBS (200µl per well). Anti-BrdU-Peroxidase solution (Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229) was diluted by a factor of 1:100 in PBS containing 1% BSA and 0.025% dried skimmed milk (Marvel (registered trade mark), Premier Beverages, Stafford, GB) and an aliquot (100µl) of the resultant solution was added to each well. The plates were placed on a plate shaker at ambient temperature for 90 minutes. The wells were washed with PBS (x5) to ensure removal of non bound antibody conjugate. The plates were blotted dry and tetramethylbenzidine substrate solution (Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229; 100µl) was added to each well. The plates were gently agitated on a plate shaker while the colour developed during a 10 to 20 minute period. The absorbance of the wells was measured at 690nm. The extent of inhibition of cellular proliferation at a range of concentrations of each test compound was determined and an anti-proliferative IC₅₀ value was derived.

(c) In Vitro Microdroplet Migration Assay

This assay determines the ability of a test compound to inhibit the migration of adherent mammalian cell lines, for example the human tumour cell line A549.

RPMI medium(Sigma) containing 10% FCS, 1% L-glutamine and 0.3% agarose (Difco Catalogue No. 0142-01) was warmed to 37°C in a water bath. A stock 2% aqueous agar solution was autoclaved and stored at 42°C. An aliquot (1.5 ml) of the agar solution was added to RPMI medium (10 ml) immediately prior to its use. A549 cells (Accession No. ATCC CCL185) were suspended at a concentration of 2×10^7 cells/ml in the medium and maintained at a temperature of 37°C.

A droplet (2µl) of the cell/agarose mixture was transferred by pipette into the centre of each well of a number of 96-well, flat bottomed non-tissue-culture-treated microtitre plate (Bibby Sterilin Catalogue No. 642000). The plates were placed briefly on ice to speed the gelling of the agarose-containing droplets. Aliquots (90µl) of medium which had been cooled to 4°C were transferred into each well, taking care not to disturb the microdroplets. Test compounds were diluted from a 10mM stock solution in DMSO using RPMI medium as described above. Aliquots (10µl) of the diluted test compounds were transferred to the wells, again taking care not to disturb the microdroplets. The plates were incubated at 37°C in a humidified (7.5% CO₂ : 95% air) incubator for about 48 hours.

334
334

Migration was assessed visually and the distance of migration was measured back to the edge of the agar droplet. A migratory inhibitory IC_{50} was derived by plotting the mean migration measurement against test compound concentration.

(d) In Vivo A549 Xenograft Growth Assay

5 This test measures the ability of compounds to inhibit the growth of the A549 human carcinoma grown as a tumour in athymic nude mice (Alderley Park nu/nu strain). A total of about 5×10^6 A549 cells in matrigel (Beckton Dickinson Catalogue No. 40234) were injected subcutaneously into the left flank of each test mouse and the resultant tumours were allowed to grow for about 14 days. Tumour size was measured twice weekly using callipers and a
10 theoretical volume was calculated. Animals were selected to provide control and treatment groups of approximately equal average tumour volume. Test compounds were prepared as a ball-milled suspension in 1% polysorbate vehicle and dosed orally once daily for a period of about 28 days. The effect on tumour growth was assessed.

Although the pharmacological properties of the compounds of the Formula I vary with
15 structural change as expected, in general activity possessed by compounds of the Formula I, may be demonstrated at the following concentrations or doses in one or more of the above tests (a), (b), (c) and (d):-

- 20
- | | |
|------------|---|
| Test (a):- | IC_{50} in the range, for example, 0.001 - 10 μM ; |
| Test (b):- | IC_{50} in the range, for example, 0.01 - 20 μM ; |
| Test (c):- | activity in the range, for example, 0.01-25 μM ; |
| Test (d):- | activity in the range, for example, 1-200 mg/kg/day; |

No physiologically-unacceptable toxicity was observed in Test (d) at the effective dose for compounds tested of the present invention. Accordingly no untoward toxicological effects are expected when a compound of Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as
25 defined hereinbefore is administered at the dosage ranges defined hereinafter.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

30 The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for

335

335

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO.

REFERENCIA: Radicación No. 05 042313
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio No.
Folios 009

TÍTULO "DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE SRC TIROSINA CINASA.

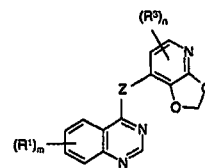
En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 68 a 189 , el capítulo reivindicatorio original de los folios 190 a 213 , el primer examen de fondo de los folios 258 a 264 , la primera respuesta del solicitante de los folios 265 a 269, la primera modificación al capítulo reivindicatorio de los folios 270 a 273 , el segundo examen de fondo de los folios 285 a 289 , la segunda respuesta del solicitante de los folios 293 a 299, la resolución 009135 de los folios 305 a 312 y el recurso interpuesto por el solicitante de los folios 324 a 329.

Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados N-([1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-7-il)quinazolin-4-amina.



Reivindicaciones 1- 6 :Un compuesto según la fórmula I

Reivindicación 7 : Una composición farmacéutica que lo contiene.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos con actividad inhibitoria sobre la Src Tirosina Cinasa , útiles para tratar el cáncer metastático invasivo y tumor sólido. .

La diferencia con D1 radica en que el anillo heterociclo bicíclico que sustituye la posición 4 de la quinazolina posee un heteroátomo (N) en el fenilo.

Sin embargo esta diferencia no proporciona ningún efecto técnico inesperado en cuanto a una menor concentración del derivado de quinazolina tanto en dosis como en actividad antiproliferativa y actividad antimigrativa y anti-invasiva.

Esto se hace evidente cuando se comparan las actividades de ambos compuestos donde :

- Para la prueba (a) – Análisis enzimático invitro .
- Para la prueba (b)- Análisis de proliferación de Fibroblastos NIH 3T3 (c-src 3T3) transinfectados con c-Src In Vitro .
- Para la prueba (c) Análisis de migración de Micro-Gotícula In Vitro.
- Para la prueba (d) Análisis de Crecimiento de Xenoinjerto A549 In vivo.

	(folio 135)	(folios 330-334)
	Solicitud .	D1
Prueba (a) IC50	0.001µM-10 µM	Igual.
Prueba (b) IC50	0.01µM - 20 µM	Igual.
Prueba (c) actividad en el rango	0.01µM - 25 µM	Igual.
Prueba (d) actividad en el rango	1-200 mg/kg/día	Igual

Como se puede observar no se presenta ningún efecto técnico diferente al ya conocido en el estado en la técnica por el cambio de un –CH= dentro del anillo fenilo del heterociclo por un –N= . Por lo que se considera obvia la invención para el experto en la materia ya que estos cambios son considerados una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico denominada “bioisósterismo” donde ya se conoce que la sustitución de un grupo –CH= por un grupo –N= en anillos aromáticos (en este caso el fenilo) es equivalente sin modificar su actividad, como es el caso de la actual solicitud. Por lo tanto a la falta de un efecto técnico inesperado la presente solicitud a la luz de D1 se considera obvia y una alternativa a los compuestos divulgados en el estado de la técnica.

“ Por otro lado es necesario mencionar que una característica clave en la divulgación de WO97/03069 (D2) es el grupo en la posición 4 en el grupo quinolina quinazolina en los compuestos de fórmula I. Sin embargo la definición de los sustituyentes de R4 en el grupo U no Dado lo anterior, consideramos que los compuestos reivindicados en la presente solicitud no están específicamente divulgados en D2 ni son variantes estructuralmente obvias de aquellos compuestos divulgados en dicha anterioridad”. (Ver folios 327-328).

Se le aclara el solicitante que el documento reseñado por el como WO97/03069 D2 en sus presentes argumentos fue utilizado en el primer examen de fondo de los folios 258 a 264, pero no fue tenido en cuenta durante el examen de patentabilidad realizado en la resolución 009135 tal y como consta en los folios 306 y 308. Por lo tanto los argumentos sobre este documento no son tenidos en cuenta ya que en la resolución este documento no fue utilizado.

En conclusión , los compuestos reclamados se constituyen como un

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de N-([1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-7-il)quinazolin-4-amina. y composiciones farmacéuticas que los contiene.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/517 , A61P35/00

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

Fundamentos del recurso.

"Queremos insistir en que la presente solicitud se relaciona con compuestos que tienen actividad antitumoral que surgen de la inhibición de una familia particular de enzimas quinasa tirosina , a saber la familia Src. Como es bien sabido hay una gran cantidad de solicitudes de patente que han sido publicadas relacionadas con derivados de quinazolina que poseen actividad..... El candidato desarrollado en la presente invención es un compuesto de quinazolina que tiene un grupo isopropoxi en la posición 5 del anillo de quinazolina" (Ver folio 325).

"Ahora bien , con relación a la objeción de nivel inventivo realizada por el señor Examinador es preciso indicar lo siguiente:

En cuanto a la anterioridad WO95/15758 (D1) si bien es cierto que divulga compuestos que poseen actividad antiproliferativa contra el crecimiento celular anormal, también es cierto , en el respetuoso criterio del solicitante que una persona versada en el arte se daría cuenta de que la actividad de los compuestos se basa en la inhibición del receptor de la quinasa tirosina CSF-1R. De igual manera.....La definición de los grupos aralcoxi preferidos menciona benziloxi y fenetoxi en donde el grupo aril es un grupo fenil, pero no hace mención de un grupo heteroaril o heterociclilo como una alternativa a dicho fenil". (Ver folios 326-327).

Se le aclara al solicitante que en la resolución 009135 impugnada los documentos utilizados para el análisis de patentabilidad fueron los siguientes:

D1 (WO0216352) y D2 (WO95/15758). (Ver folio 306).

Por lo tanto queda claro que el documento WO95/15758 corresponde al documento D2 y no a D1. En cuanto a los argumentos expuestos para este documento se acepta que este hace referencia a compuestos sobre una actividad específica sobre otra tirosina quinasa como CSF-1R y no hace referencia a actividad sobre la tirosina quinasa Src como la que se indica en la presente solicitud . Por tal motivo , este documento ya no es tenido en cuenta en el presente análisis.

Sin embargo como ya se le había informado al solicitante la presente solicitud los compuestos actualmente reclamados no presentan nivel inventivo frente al documento del estado de la técnica más cercano D1 (WO0216352)

Tanto D1 como la actual solicitud enseñan compuestos de fórmula I como inhibidores de la Src tirosina quinasa :

diseño diferencial novedoso e inventivo logrado por los inventores de la presente solicitud.

Tal como se explicó anteriormente los compuestos reclamados de la actual solicitud se consideran nuevos pero no presentan nivel inventivo.

Finalmente , nos permitimos poner en consideración del señor Examinador que el solicitante está interesado en un único compuesto el cual constituye un candidato para sus compuestos de desarrollo. Este compuesto se encuentra en los ejemplos 6(6) y 22 del capítulo descriptivo y presenta actividad superior a todos los demás compuestos de la presente solicitud y lo estipulado en el arte previo.

De esta manera el solicitante está dispuesto a llegar a una concesión parcial por este único compuesto , por lo que respetuosamente solicitamos al señor Examinador que tenga en cuenta los resultados de actividad reportados en la tabla 1 anexa a nuestra respuesta anterior, donde se demuestra que este compuesto presenta actividad $IC_{50} < 0.004 \mu M$ en la prueba a) especificada en la descripción, lo cual constituye a nuestro entender prueba suficiente de la inventiva de este compuesto y evidencia de actividad superior a lo estipulado en el arte previo. Entonces, consideramos que la presente invención constituye un efecto sorprendente y un aporte al estado de la técnica.

Se le aclara al solicitante que el compuesto que se pretende reclamar en este punto el cual presenta un $IC_{50} < 0.004 \mu M$ en la prueba a) , no puede considerarse inventivo ya se encuentra dentro del rango de concentración establecido en D1 para la misma prueba a) (un IC_{50} de $0.001 \mu M$ - $10 \mu M$) y por lo tanto contrario a lo que afirma no se evidencia actividad superior a lo estipulado en el arte previo. Por lo tanto la presente invención no constituye un efecto sorprendente ni tampoco un aporte al estado de la técnica.

Por lo tanto se le solicita respetuosamente al señor Examinador revocar su decisión y conceder el beneficio solicitado, puesto que la invención efectivamente cumple con todos los requisitos de nivel inventivo de acuerdo con la Decisión 486.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos se le ratifica al solicitante que la actual solicitud de invención no cumple los requisitos de patentabilidad de acuerdo al artículo 18 de la Decisión 486.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 7 , folios 270 a 273. .

CONCEPTO TÉCNICO 2416	DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202075
-----------------------------	--------------------------------------	---------------------------------