



No. 14-048372- -00006-0000

Fecha 2015-09-07 17:07:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios 23Carlos R. Olarte
Juan G. MoureAlexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Árias
Guillermo Parra
Enka Jhinet Suárez
Liliana Galdino*Medellín*
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Maritza P. Ruiz
Camilo A. Bernal*Barranquilla*
Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 14-048.372

Solicitud de Patente de Invención titulada: "IMIDAZOPIRIDAZINAS
SUSTITUIDAS CON AMINO"

Solicitante: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH

Nuestra Re: P2014/000036

RESPUESTA AL OFICIO No. 4163, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 017**DE FECHA 28 DE ABRIL DE 2015****(PRIMER EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 4, 8, 10, 11 a 13 y 15;
- en la Reivindicación 1 se limitan los sustituyentes a una generalización razonable de la materia ejemplificada y ensayada;
- se definen los términos "heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo" de acuerdo a las definiciones de las páginas 26 a 29 del Capítulo Descriptivo, y de manera que representen una generalización razonable de los ejemplos de realización;
- los términos "hidratos" y "solvatos" se han eliminado;

- la actual Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 5, donde los términos “heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo” han sido definidos de acuerdo a la nueva Reivindicación 1;
- la actual Reivindicación 3 corresponde a la antigua Reivindicación 6, donde el último compuesto de la lista ha sido modificado por “3- $\{[3-(1\text{-benzofuran-2-il})\text{imidazo}[1,2\text{-}b]\text{piridazin-6-il}]\text{oxi}\}$ -3-(4-fluorofenil)propan-1-amina”, correspondiente al Ejemplo 64 del Capítulo Descriptivo, cuyo nombre también ha sido modificado en el Capítulo Descriptivo (Hoja sustituta adjunta);
- la nueva Reivindicación 4 corresponde a la antigua Reivindicación 7, ahora define de manera específica los grupos salientes;
- la nueva Reivindicación 5 corresponde a la antigua Reivindicación 9;
- la nueva Reivindicación 6 corresponde a la antigua Reivindicación 14, donde esta se ha enmendado de manera que se refiera a grupos salientes específicos.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora considera que la Reivindicación 10 no es patentable ya que usa el término “combinación” el cual hace referencia a un método de tratamiento. De igual manera, la Examinadora considera que las Reivindicaciones 8, 11 a 13 y 15 no son patentables ya que se refieren a un uso o segundo uso lo cual se refiere a materia no patentable.

b- Con el fin de evitar materia excluida de patentabilidad de acuerdo con el Art. 20 D de la Decisión 486, la Reivindicación 10 se ha eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Asimismo, con el fin de evitar materia no patentable de acuerdo con el Art. 14 de la Decisión 486, las Reivindicaciones 8, 11-13 y 15 que se refieren a usos han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora presenta las siguientes objeciones relacionadas con las Reivindicaciones:

- la Reivindicación 1 carece de concisión debido a que abarca una ilimitada cantidad de materia comprendida en el alcance de los términos funcionales utilizados para

definir los radicales tales como: heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo. De igual forma la solicitud carece de información que sustente que todos los compuestos reclamados son igualmente una solución al problema técnico planteado a pesar la elevada variabilidad estructural propuesta. La Examinadora sugiere limitar el alcance de la reclamación con fundamento en la materia ejemplificada y ensayada;

- las Reivindicaciones 1 a 5 y 9 reclaman los hidratos y solvatos de los compuestos de la fórmula (I), sin embargo la solicitud carece de información que evidencie una real obtención de algún tipo de hidrato o solvato de estos compuestos, no se divulga su estructura, el método para su obtención y tampoco se hace una caracterización física adecuada para definir estos agentes, por lo tanto las reivindicaciones carecen de sustento en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 10 carece de concisión y sustento ya que reclama un ilimitado número de combinaciones de los agentes de la fórmula (I) con cualquier agente quimioterapéutico o anticancerígeno conocido o que pueda desarrollarse a futuro. Sin embargo, la solicitud carece de evidencia técnica que permita determinar el efecto de estas combinaciones y su utilidad para solucionar el problema técnico planteado. Además, cuando se habla de combinación no se hace referencia a un producto con aplicación industrial y equivaldría a un método de tratamiento terapéutico.

b- i) Con el fin de superar esta observación, la solicitante ha limitado el significado de los sustituyentes en la Reivindicación 1 a una generalización razonable de la materia ejemplificada y ensayada. Igualmente, los términos "*heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo*" han sido definidos en dicha reivindicación de acuerdo a las definiciones de las páginas 26 a 29 del Capítulo Descriptivo, y de manera que representen una generalización razonable de los ejemplos de realización.

ii) Asimismo, atendiendo a las observaciones de la Examinadora, los términos "*hidratos*" y "*solvatos*" se han eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Vale además la pena resaltar que las Reivindicaciones 2 a 4 también han sido eliminadas.

iii) En la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 6) el último compuesto de la lista ha sido remplazado por "*3-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina*", correspondiente al ejemplo 64 de la descripción, cuyo nombre también ha sido modificado en la el Capítulo Descriptivo (Hoja sustituta adjunta).

De esta manera, la solicitante considera que las reivindicaciones actuales representan una generalización razonable de los ejemplos divulgados en la descripción, que las objeciones levantadas por la Examinadora referidas a la falta de concisión, claridad y sustento en la descripción de las reivindicaciones previas quedan superadas y que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple lo establecido en el Art. 30 de la Decisión 486.

Además, la solicitante desea resaltar que las modificaciones introducidas en el actual Capítulo Reivindicatorio no extienden el alcance originalmente pretendido, con lo cual se cumple con lo establecido en el Art. 34 de la Decisión 486.

4. a- El Examinador señala que las patentes WO2007/147646 (D1) y US7750000 (D2) anticipan a la presente invención.

i) Las características esenciales de los compuestos de la Reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña derivados de imidazo[1,2b]piridazinas, su preparación y su actividad como agentes inhibidores de cinasa PK (D1, Reivindicación 1, Tabla 1 datos de ensayo). De igual forma, D1 divulga composiciones que comprenden los compuestos derivados de la fórmula (I), junto con excipientes farmacéuticamente aceptables (D1, Reivindicación 6).

En consecuencia, la Reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en D1. De la misma manera las Reivindicaciones dependientes 2 a 5, 9 y 10 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

ii) Las características esenciales de los compuestos de la Reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual enseña derivados de imidazo[1,2b]piridazinas, su preparación y su actividad como agentes inhibidores de cinasa (D2, Reivindicación 1, página 139 ensayo de transactivación ALK1). De igual forma, D2 divulga composiciones que comprenden los compuestos derivados de la fórmula (I), junto con excipientes farmacéuticamente aceptables (Reivindicación 6). En consecuencia, la Reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en D2.

b- i) Contrario a la opinión de la Examinadora, considero superada la objeción de novedad ya que la nueva Reivindicación 1 es una selección de los compuestos generales divulgados en D1. En el compuesto de fórmula general (I) de la nueva Reivindicación 1 de la presente invención se incluyen varias selecciones de la estructura general descrita en D1.

Además, ninguno de los ejemplos específicos de D1 cae dentro del alcance de la actual Reivindicación 1 de la presente solicitud. Por estas razones considero que la Reivindicación 1 es nueva. De la misma manera las Reivindicaciones 2 a 3 dependen de la nueva Reivindicación 1 y son, por lo tanto, también nuevas.

ii) La Examinador también afirma que las características esenciales de los compuestos de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual enseña derivados de imidazo[1,2b] piridazinas.

Sin embargo, contrario a lo que argumenta la Examinadora, los compuestos descritos en D2 poseen un átomo de nitrógeno unido a la posición 6 del anillo de imidazo[1,2b] piridazina, mientras que los compuestos de la presente invención poseen un átomo de oxígeno en la misma posición. Así pues, al menos una característica estructural es diferente entre los compuestos de la presente invención de acuerdo con la Reivindicación 1 y los de D2. Por estas razones considero que la Reivindicación 1 es nueva. Las Reivindicaciones 2 a 3 dependen de la nueva reivindicación 1 y son, por lo tanto, también nuevas.

iii) Adicionalmente, es oportuno señalar que en el Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad para la solicitud equivalente PCT/EP2012/067264, la Autoridad de Búsqueda reconoció la novedad de todas las reivindicaciones previas excepto de la antigua Reivindicación 14 (nueva Reivindicación 6).

De hecho, la Autoridad de Búsqueda declara que la Reivindicación 6 carecía de novedad frente a lo divulgado en los documentos del arte previo D1 y D2, teniendo en cuenta que en ellos se describen compuestos que contienen un sustituyente X que puede considerarse como un grupo saliente (ver ejemplo 191 de D1 y ejemplo 5.28 de D2), y que el término "*tal como*" en la Reivindicación 6 no es limitativo.

Ahora bien dicha reivindicación ha sido modificada de manera que se refiera a grupos salientes específicos, con lo cual considero que la objeción elevada por la Autoridad de Búsqueda con respecto a la falta de novedad de dicha reivindicación queda superada.

5. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes D1 y WO2008/030579 (D3).

En primer lugar, D1 se considera el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1 ya que enseña un procedimiento para preparar los derivados de imidazo[1,2b]

piridazinas (D1, página 16, esquema de reacción). La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 7 y el procedimiento de D1 consiste en que la solicitante selecciona una ruta

del proceso en donde el sustituyente G corresponde a:



El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de seleccionar un procedimiento según lo descrito en D1 para la síntesis de un grupo de compuestos seleccionados a partir de dicha anterioridad. Teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba el esquema de síntesis de los compuestos reclamados en esta solicitud y que este documento enseña que los compuestos obtenidos son útiles como inhibidores de enzima cinasa, la persona medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, seleccionar uno de los métodos de síntesis descritos en este documento.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la Reivindicación 7 y el intermediario involucrado en la Reivindicación 14, es obvia y no tiene nivel inventivo.

Por otra parte, D3 se considera el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 6 ya que divulga los compuestos derivados de imidazo[1,2b] piridazinas entre los cuales se encuentran comprendidos los agentes seleccionados en la Reivindicación 6 de la presente solicitud. De manera particular D3 enseña agentes donde X es oxígeno, R es un grupo alifático (que incluye alquil (D3, párrafo 51) opcionalmente sustituido con amino (D3, párrafo 11), y R² es benzofuranil (Párrafo 33). La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 6 y los agentes específicos que no están descritos explícitamente en la anterioridad.

El efecto que logra el seleccionar este radical no se puede determinar toda vez que la solicitud carece de información comparativa que permita establecer un efecto inesperado o sorprendente del conjunto de agentes seleccionados con respecto a la divulgación contenida en el arte previo. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es ¿cómo seleccionar agentes inhibidores de cinasas derivados de imidazo[1,2b] piridazinas conocidos en D3? En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, se encuentra en capacidad de seleccionar los agentes reivindicados con fundamento en la información contenida en el arte previo para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

b- Al respecto, presento los siguientes argumentos a favor del nivel inventivo de la presente invención a la luz de los documentos del arte previo D1 y D3 anteriormente citados.

Los compuestos de la presente solicitud son imidazopiridazinas sustituidas con amino de fórmula (I) tal como se describe en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

El problema que aborda la presente solicitud es la provisión de compuestos alternativos capaces de inhibir la quinasa MKNK1 útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por MKNK1. La solicitud tal como presentada proporciona datos biológicos (véase las tablas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo), lo que demuestra que los compuestos de la presente invención inhiben la quinasa MKNK1.

La Examinadora considera a D1 y D3 como el arte previo más cercano a la presente invención en vista de la proximidad estructural con los compuestos de la presente invención.

Contrario a la opinión de la Examinadora, la primera consideración para determinar el arte previo más cercano es que debe estar dirigido a un propósito o efecto similar que el de la invención. En vista de esto, considero que el arte previo más cercano debe estar representado por un documento del arte previo que se refiera a inhibidores de la quinasa MKNK1 y que requiera menor cantidad de modificaciones para llegar a la presente invención.

La solicitud tal como está presentada cita, por ejemplo, en la sección “Antecedentes de la invención” dos documentos relacionados con los inhibidores de la quinasa MKNK1.

Por tal motivo, no se puede analizar la invención en retrospectiva. Una vez que un nuevo invento ha sido formulado, a menudo se puede demostrar teóricamente cómo podría llegarse a, a partir de algo conocido, por un serie de pasos aparentemente fáciles siguiendo un análisis ex post facto que ciertamente no está permitido.

Los documentos del arte previo citados, por necesidad, se han obtenido con el conocimiento previo de la materia que constituye la invención, es decir imidazopiridazinas amino-sustituido de fórmula (I) que son inhibidores MKNK1 y por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos mediados por MKNK1.

D3, sin embargo, describe compuestos que son inhibidores de IRAK y por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos mediados por IRAK. En la página 33 párrafo [0129], D3 es muy explícito en este aspecto.

Además, D1 describe compuestos que son inhibidores de PKC theta y, por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos mediada por PKC theta.

D1 es muy explícito al respecto en la página 1 líneas 6 a 9. De manera similar a D3, D1 no hace ninguna referencia a MKNK1, ni de una potencial acción inhibidora de MKNK1 de los compuestos descritos en ella contra MKNK1.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no tendría ninguna motivación para utilizar los compuestos de D3 o de D1 como punto de partida para modificarlos o adaptarlos con la expectativa de proporcionar los inhibidores MKNK1 de la presente invención.

La ausencia de hecho de tal motivación hace que sea completamente arbitraria la selección de D3 o de D1 como punto de partida sobre cualquier otro arte previo que describe compuestos que actúan sobre otras dianas (excepto MKNK1), cuya inhibición podría ser útil para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

Cuando la persona medianamente versada en la materia se enfrenta con todo el arte previo existente relativos a dianas (que no sea MKNK1) cuya modulación puede ser útil para el tratamiento de enfermedades proliferativas, requeriría necesariamente habilidades inventivas para seleccionar D3 o D1 como punto de partida, sin mencionar la tarea de modificar y adaptar los compuestos del arte previo para proporcionar los compuestos de la presente invención.

Por otra parte, ensayar todo este estado de la técnica en la búsqueda de inhibidores MKNK1 sería una carga excesiva para la persona medianamente versada en la materia.

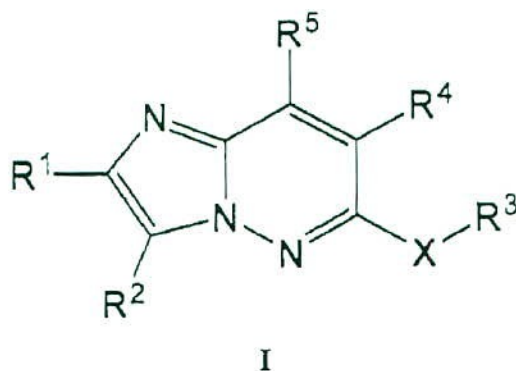
Esto, en conjunto con los argumentos anteriores, muestra cómo la presente invención proporciona una característica inesperada y no evidente en vista de D3 y/o D1, es decir, compuestos que inhiben MKNK1.

El requisito de la actividad inventiva es por lo tanto, satisfecho por la presente invención.

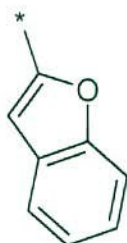
No obstante lo anterior, considero que incluso cuando se toma D1 y/o D3 como el arte previo más cercano, la invención reivindicada cumple el requisito de actividad inventiva:

- D3 se refiere a imidazopiridazinas sustituidas inhibidoras de la quinasa IRAK las cuales pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por IRAK, entre otros, el tratamiento del cáncer.

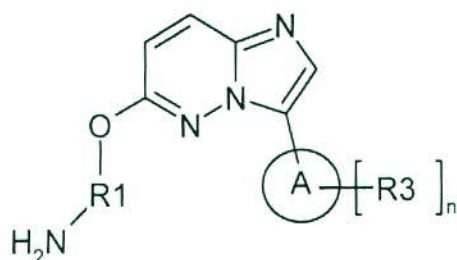
Los compuestos de la presente invención son una selección de D3 debido a la selección de, al menos, los siguientes sustituyentes de D3:



- a) X, que se ha limitado a O,
- b) R³, que se ha limitado a grupos cicloalquilo y alquilo sustituidos con amina (equivale a R¹-NH₂ en los presentes compuestos), y
- c) R² que se ha limitado a un grupo seleccionado de:



que equivale al ciclo "A-[R3]" en los compuestos de la presente invención), lo que conduce a los compuestos actualmente reivindicados en la presente solicitud cuya fórmula es la siguiente:



El efecto técnico resultante de esta selección es que los compuestos reclamados inhiben la quinasa MKNK1. El problema técnico objetivo es entonces cómo proporcionar nuevos compuestos que inhiben la quinasa MKNK1 (y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por MKNK1).

No hay ninguna indicación y/o sugerencia en D3 de que los compuestos descritos en la misma inhiban la quinasa MKNK1 (en su lugar, los compuestos de D3 son inhibidores de PKC y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por PKC).

No hay pues, ninguna indicación en D3 que conduzca o motive a la persona experta con conocimientos medios en la materia para adaptar y/o hacer cualquier selección basada en las enseñanzas de D3 con la expectativa de obtener inhibidores de la quinasa MKNK1.

Adicionalmente, la solicitante desea aclarar que es bien conocido para una persona medianamente versada en la materia que incluso pequeños cambios estructurales en un compuesto dado pueden resultar en cambios considerables e impredecibles en su perfil de acción, en particular en su actividad farmacológica, y más particularmente, en la más impredecible área terapéutica del cáncer.

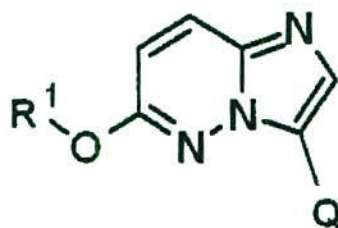
Las selecciones estructurales mencionadas anteriormente no son sugeridas por D3.

En ausencia de cualquier ventaja en la técnica anterior tales modificaciones se pueden hacer solamente con habilidades inventivas. Por otra parte, este tipo de selecciones producen sorprendentemente inhibidores MKNK1 que es un efecto técnico inesperado no enseñado ni sugerido por D3.

Por lo tanto, la presente invención es inventiva respecto de las enseñanzas de D3

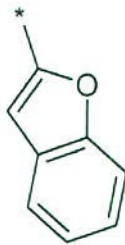
- D1 divulga imidazopiridazinas sustituidas que inhiben la proteína quinasa C (PKC) (ver página 1, líneas 6-9 de D1) útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por PKC, entre otras cosas, el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la presente invención son una selección de D1 debido a la selección de, al menos, los siguientes sustituyentes de D1:

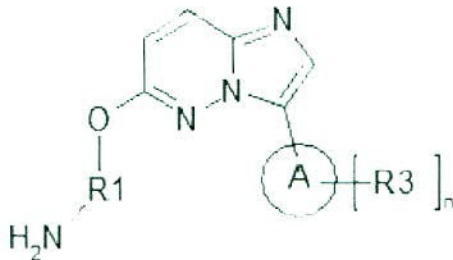


a) R1, que ha sido limitado a grupos cicloalquilo y alquilo sustituidos con amina (que corresponden a sustituyente H2N-R1 en los compuestos de la presente invención), y

c) Q que ha sido limitado a un grupo seleccionado de:



que corresponde al anillo “A-[R3]” en los compuestos de la presente invención. Estas selecciones conducen al compuesto de fórmula (I) actualmente reivindicado:



El efecto técnico resultante de esta selección es que los compuestos reivindicados inhiben la quinasa MKNK1. El problema técnico objetivo es entonces cómo proporcionar nuevos compuestos que inhiben la quinasa MKNK1 (y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por MKNK1).

No hay ninguna indicación y/o sugerencia en D1 de que los compuestos descritos en la misma inhiban la quinasa MKNK1 (en su lugar, los compuestos de D1 son inhibidores de PKC y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por PKC).

No hay pues, ninguna indicación en D1 que conduzca o motive a la persona medianamente versada en la materia para adaptar y/o hacer cualquier selección basada en las enseñanzas de D1 con la expectativa de obtener inhibidores de la quinasa MKNK1.

La solicitante afirma que es un hecho bien conocido para una persona medianamente versada en la materia que incluso pequeños cambios estructurales a un compuesto dado pueden resultar en cambios considerables o impredecibles en su perfil de acción, en particular en su actividad farmacológica, y más particularmente, en el más impredecible área terapéutico del cáncer.

Las selecciones estructurales mencionadas anteriormente no son sugeridas por D1. En ausencia de cualquier ventaja en la técnica anterior tales modificaciones se pueden hacer solamente con habilidades inventivas. Por otra parte, este tipo de selecciones producen sorprendentemente inhibidores MKNK1 que es un efecto técnico inesperado por sobre las enseñanzas de D1.

Por otra parte, los documentos del arte previo restantes citados por el examinador no proporcionan ninguna indicación de que las selecciones de los compuestos de D1 o D3 podrían proporcionar un efecto técnico ventajoso, es decir, la inhibición de la quinasa MKNK1.

No existe por tanto ninguna indicación en ningún documento del arte previo citado, solos o en combinación, que lleven a la persona medianamente versada en la materia a adaptar D1 y/o D3 con la expectativa de obtener inhibidores de la quinasa MKNK1.

En vista de lo anterior, los compuestos reivindicados presentan un efecto inesperado y no obvio con respecto a los compuestos del arte previo divulgados en D1 y D3.

Asimismo, la solicitante desea aportar datos comparativos (ANEXO 1) de los compuestos de la presente solicitud con respecto a D1 y D3, los cuales ponen de manifiesto el efecto inesperado o sorprendente de los compuestos reivindicados con respecto al arte previo citado.

Por todo lo anterior, se ha demostrado plenamente que los compuestos de la presente invención son nuevos e inventivos sobre la técnica anterior y por lo tanto, debería concederse el privilegio solicitado de acuerdo con las reivindicaciones que se presentan en la presente respuesta.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

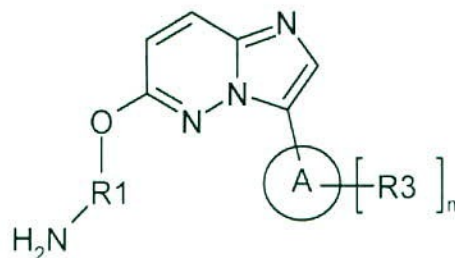
T.P. 74.295

Anexos: -Capítulo Reivindicatorio Modificado
 -Hoja Sustituta Capítulo Descriptivo
 -ANEXO 1: Datos Comparativos

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

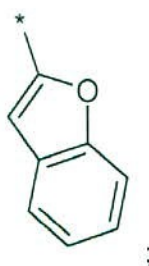
en donde:

R1 representa un grupo C₂-C₆-alquilo lineal, un C₁-C₆-alquilo lineal-O-C₁-C₆-alquilo lineal, un C₃-C₆-alquilo ramificado, un C₃-C₆-cicloalquilo, un C₁-C₆-alquilo lineal-C₃-C₆-cicloalquilo o un C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₆-alquilo lineal que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo -NH₂, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alqueno, C₃-C₁₀-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que contiene uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre O y NRa, un fenilo que está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, un heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo, donde dicho heteroátomo es nitrógeno;



representa un grupo:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi;

R representa un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi;

Ra representa un átomo de hidrógeno;

n representa el entero 0, 1;

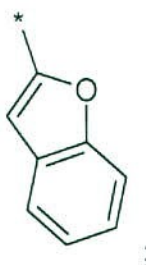
o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde:

R1 representa un grupo C₂-C₅-alquilo lineal, un C₁-C₅-alquilo lineal-O-C₁-C₅-alquilo lineal, un C₃-C₅-alquilo ramificado, un C₄-C₆-cicloalquilo, un C₁-C₆-alquilo lineal-C₄-C₆-cicloalquilo o un C₄-C₆-cicloalquil-C₁-C₆-alquilo que está opcionalmente sustituido, una o más veces, en forma independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado entre: un grupo -NH₂, C₂-C₆-alquenilo, un C₃-C₁₀-cicloalquilo que está opcionalmente conectado como espiro, heterocicloalquilo de entre 3 y 10 miembros que contiene uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre O y NRa, un fenilo que está opcionalmente sustituido una o más veces en forma independiente entre sí con R, un heteroarilo de entre 5 y 14 miembros que contiene al menos un heteroátomo, donde dicho heteroátomo es nitrógeno;



representa un grupo:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y

R3 representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-;

R representa un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-alcoxi;

Ra representa un átomo de hidrógeno;

n representa el entero 0 o 1;

o un estereoisomero, un tautómero, un N-óxido, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4- {[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}butan-1-amina;

trans-3- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina;

cis-3- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina;

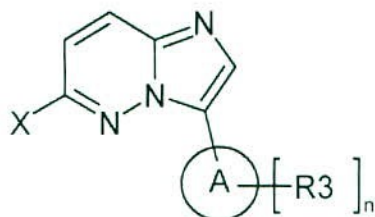
3- {[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;

2- {[3-(4-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etanamina;

2- {[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} etanamina;
(2*S*)-1- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} propan-2-amina;
4- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} butan-1-amina;
3- {[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} propan-1-amina;
3- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -3-metilbutan-1-amina;
3- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} propan-1-amina;
2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} etanamina;
(2*R*)-2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} propan-1-amina;
4- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -2-metilbutan-2-amina;
(2*R*)-2- {[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} propan-1-amina;
(2*R*)-2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -2-feniletanamina;
(1*S*)-2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -1-feniletanamina;
(1*R*)-2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -1-feniletanamina;
(1*S*)-2- {[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -1-feniletanamina;
1-(*trans*-3- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} ciclobutil)metanamina;
2-(2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} etoxi)etanamina;
trans-3- ([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi) metil)ciclobutanamina;
(1*R*,2*R*)-2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} ciclohexanamina;
(1*S*,2*S*)-2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} ciclopentanamina;
sal de ácido fórmico de (1*S*,2*R*)-2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} ciclopentanamina
sal de ácido fórmico de 2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -3-fenilpropan-1-amina
1- ([3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi) metil)ciclobutanamina;
2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} hex-5-en-1-amina;
1- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -2-metilpropan-2-amina;
2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -2-ciclopropiletanamina;
2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -3-(morfolin-4-il)propan-1-amina;
2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanamina;
2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -4-metilpentan-1-amina;
2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} propan-1,3-diamina;
2- {[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} -2-(tetrahidrofurano-3-il)etanamina;
trans-3- {[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} ciclobutanamina;
trans-3- {[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi} ciclobutanamina;
trans-3- {[3-(5-Metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-

il]oxi}ciclobutanamina;
trans-3-{[3-(5-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}ciclobutanamina;
3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-metilpropan-1-amina;
1-Ciclopropil-2-{[3-(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}etanamina;
(2*R*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-2-amina;
(2*R*)-1-{[3-(5-Cloro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-2-amina;
1-[3-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)oxetan-3-il]metanamina;
(2*S*)-1-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-2-amina;
(1*S*)-2-{[3-(4-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-feniletanamina;
(2*S*)-2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;
(2*R*)-2-{[3-(7-Fluoro-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;
(2*R*)-2-{[3-(5-Metil-1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}propan-1-amina;
(2*S*)-1-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-fenilpropan-2-amina;
1-({[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}metil)ciclopropanamina;
3-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-fenilpropan-1-amina;
2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina;
2-{[3-(1-Benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-(piridin-4-il)propan-1-amina;
(2*R*)-2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-(piridin-3-il)etanamina;
2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-(4-fluorofenil)etanamina;
2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-(piridin-2-il)etanamina;
2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-(3-isopropoxifenil)etanamina;
2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-[3-(trifluorometil)fenil]etanamina;
2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-2-(2,4-difluorofenil)etanamina;
(1*S*)-2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-(4-fluorofenil)etanamina;
(1*S*)-2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-(4-clorofenil)etanamina;
2-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-1-(piridin-3-il)etanamina; y
3-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]oxi}-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina.

4. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde dicho método comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto intermediario de fórmula general (V):



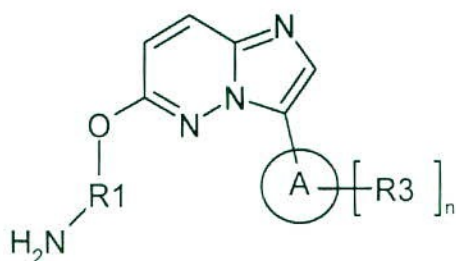
(V)

en donde A, R3 y n son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y X representa un grupo saliente, seleccionado de un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, como un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, con un compuesto de fórmula general (III):



(III),

en donde R1 se define para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, dando así un compuesto de fórmula general (I):

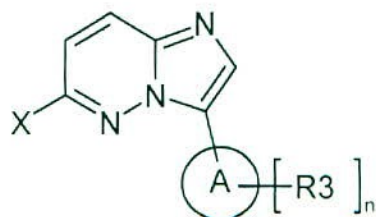


(I)

en donde A, R1, R3 y n se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, o una sal del mismo, particularmente una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de la fórmula general (V)



(V),

donde A, R3 y n son como se los definió para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 y X representa un átomo halógeno, seleccionado de un átomo de cloro, de bromo o de iodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, como un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato.

se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró

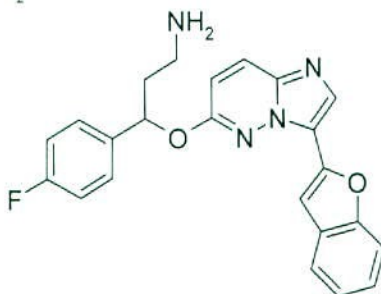
El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 356 mg del compuesto del título como un material sólido.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 4,44-4,51 (1H), 4,58-4,69 (2H), 7,01 (1H), 7,36 (3H), 7,62 (3H), 7,93-8,00 (1H), 8,12-8,23 (2H), 8,46-8,53 (1H), 8,73 (1H).

LC-MS (Método 3): temperatura ambiente = 0,74 min; MS (ESIpos) m/z = 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64

3-{[3-(1-benzofuran-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina



En un baño de hielo, se dispensaron 18 mg (0,741 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 11 mL de tetrahidrofurano. Se agregaron lentamente 94 mg (0,556 mmol) de 3-amino-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol. Luego de completarse la adición, se continuó agitando a 0°C durante 15 min. Se agregaron 100 mg (0,371 mmol) de intermediario **2**, el baño de hielo se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a 40°C .

La mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró

El producto crudo se purificó mediante HPLC para dar 27 mg

Datos comparativos solicitud de patente 14-048372

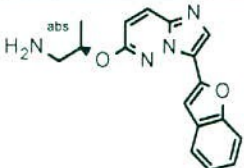
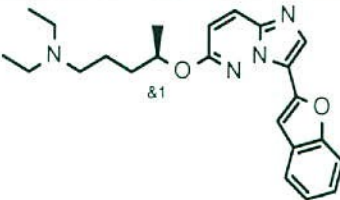
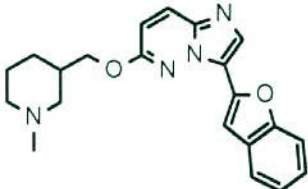
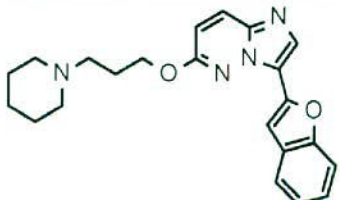
D1 - WO 2007/147646

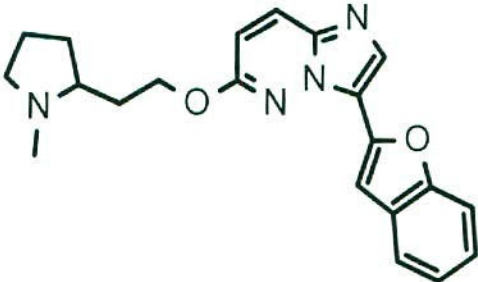
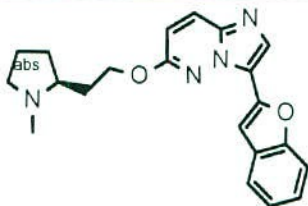
Todos los ejemplos mencionados en D1 contienen una cadena lateral de amina terciaria. El solicitante ha encontrado sorprendentemente que tales compuestos exhiben muy pobre estabilidad metabólica en comparación con el Ejemplo 13 de la presente solicitud, como se muestra a continuación en un ensayo *in vitro* (tabla 1 - clearance en ensayo microsomal de hígado de rata), así como en un ensayo *in vivo* (tabla 2 - clearance de la sangre en ratas Wistar machos).

Evaluación de datos: CL <1,3 L / h / kg: bajo clearance;

CL > 2,9 l / h / kg: Alto clearance

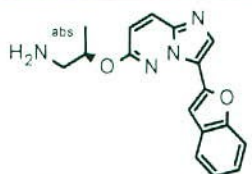
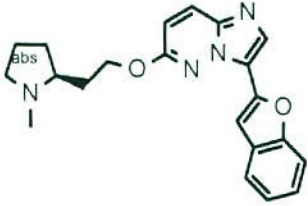
Tabla 1 – Clearance en microsomas de hígado de rata

Compuesto N°	Estructura ¹	PK <i>in vitro</i> microsomas de hígado CL sangre,mic,ws [L/h/kg] Rata Wistar macho
Ejemplo 13 de la presente solicitud		0.05
Ejemplo 69 de D1		3.00
Ejemplo 147 de D1		2.79
Ejemplo 315 de D1		3.41

Ejemplo 107 de D1		3.33
(S)-enantiomero del Ejemplo 107 de D1		3.42

¹ la expresión "&1" significa que la estructura mostrada representa ambos enantiómeros del estereo centro que se encuentra en el compuesto. El término "abs" significa que la estructura representa la configuración absoluta del estereo centro que se encuentra en el compuesto.

Tabla 2 – Clearance de sangre in vivo en ratas

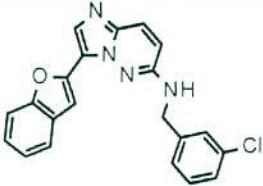
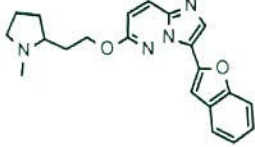
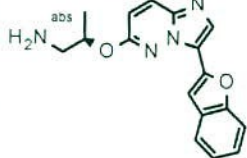
Compuesto N°	Estructura	PK <i>in vivo</i> CL sangre [L/h/kg] ratas Wistar machos
Ejemplo 13 de la presente solicitud		0.67
(S)-enantiomero del Ejemplo 107 de D1		3.82

D3 - WO2008 / 030579

D3 no contiene ningún compuesto ejemplificado con la combinación de la porción benzdeuril y un puente éter a la cadena lateral. De acuerdo con el sorprendente hallazgo de la solicitante esta combinación ha sido crucial para la exquisita selectividad de la quinasa hacia MKNK1 del Example 13 y otros compuestos de la presente solicitud.

Además, la solicitante encontró que 3- (benzdeuran-2-il) -N- (3 -clorobencil) imidazo [1,2-b] piridazin-6-amina (se reivindica en el documento D3 - ver el séptimo compuesto en la página 58) no es un potente inhibidor de MKNK1. Este compuesto fue probado en nuestro ensayo de cribado primario en una concentración del compuesto de 10 mM y no mostró una suficientemente potente inhibición de MKNK1. Sorprendentemente, la solicitante encontró que la combinación la porción benzdeuril y un puente éter a la cadena lateral proporciona compuestos **con alta potencia de inhibición MKNK1**, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3 – Actividades de la quinasa MKNK1

Compuesto No	Estructura	MKNK1 50 μ M ATP Respuesta [%]	MKNK1 50 μ M ATP Concentración del Compuesto [mol/l]	MKNK1 2mM ATP Respuesta media [%]	MKNK1 2mM ATP IC50 [mol/l] (media)
3- (benzdeuran-2-il)-N-(3 -clorobencil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (reivindicado en D3)		64.46	1.00 E-5	No determinado	No determinado
Ejemplo 107 de D1		93.25	7.00 E-6	93.84	9.04 E-8
Ejemplo 13 de la presente solicitud		No determinado	No determinado	No determinado	4.23 E-8

Como puede apreciarse de los datos antes consignados el Ejemplo 107 de D1 que contiene un resto benzdeuril y un puente éter a la cadena lateral es un inhibidor de MKNK1 más potente que 3- (benzdeuran-2-il) -N- (3 -clorobencil) imidazo [1, 2-b] piridazin-6-amina – que se reivindica en D3.

El ejemplo 13 de la presente solicitud es un inhibidor de MKNK1 **aún más un potente** que el inhibidor de MKNK1 del Ejemplo 107 de D1, que además de la selectividad hacia MKNK1, hace que sea un hallazgo adicional sorprendente de los compuestos de la presente invención por sobre los compuesto de D3.