



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 08-034.063

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE 6-HALO-3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-7-AMINA, ACTIVO COMO INHIBIDORES DE QUINASA DEPENDIENTES DE CICLINA".

Solicitante: SCHERING CORPORATION

Nuestra Ref.: P2008/000072

RESPUESTA AL OFICIO No. 4111, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 129

DE FECHA 14 DE MARZO DE 2012

(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 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 materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud, en el que se han realizado los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 12 y 14 a 28;
- se limita la Reivindicación 1, de manera que ahora se reclaman solamente diez (10) compuestos, donde en particular, $R=H$, $R^2=1\text{-metil-pirazol-4-il}$ y $R^4=\text{halógeno}$. Esta modificación encuentra sustento en la Fórmula III definida en las Páginas 4 a 8 del Capítulo Descriptivo y en la antigua Reivindicación 1;

- se eliminan los términos “ésteres” y “profármacos”; y
- la antigua Reivindicación 13 se renumera como nueva Reivindicación 2.

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 franca limitación de la materia inicialmente reclamada.

2. a- El Examinador solicita que el título sea modificado de manera que corresponda con la materia reclamada.

b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“DERIVADOS DE 6-HALO-3-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-AMINA, ACTIVO COMO INHIBIDORES DE QUINASA DEPENDIENTES DE CICLINA”

3. a- El Examinador señala que las reivindicaciones 2 a 12, 15 a 17 y 19 a 27 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 2 a 12, 15 a 17 y 19 a 27 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador señala que las reivindicaciones 1, 13 y 18 no son concisas, dado que incluyen los términos “éster” y “profármaco”, que no definen estructuras químicas específicas y se obtienen compuestos que no tienen soporte en la descripción.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que los términos “éster” y “profármaco” fueron eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador señala que las reivindicaciones 14 y 18 no están sustentadas en el Capítulo Descriptivo. Además, indica que la reivindicación 14 no es clara porque reclama la combinación de los compuestos de la Reivindicación 1 con una serie de “compuestos anticancerosos”, definidos por medio de su actividad farmacológica.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las reivindicaciones 14 y 18 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

6. a- El Examinador señala que la patente US2004209878 (D1) afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1, 13, 14 y 18.

El Examinador señala que D1 divulga pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-aminas que tienen actividad sobre enfermedades relacionadas con CDKs.

El Examinador también afirma que la única diferencia entre la presente invención y D1, consiste en la especificidad de algunos radicales que se encuentran unidos al anillo bicíclico, y que dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado a los compuestos reclamados, porque no parecen presentar una mayor actividad sobre los receptores CDKs en comparación con los compuestos ya conocidos en el estado de la técnica.

El Examinador concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia, con base en D1, habría sido capaz de variar la naturaleza de los sustituyentes sobre la estructura central de la molécula, con el fin de obtener más compuestos con la misma actividad tal como los que se reclaman en la reivindicación 1 de la solicitud.

b- i) En primer lugar, respetuosamente me permito subrayar que la presente invención corresponde a compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina, sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de este, donde los sustituyentes específicos son $R=H$, $R^2=1$ -metil-pirazol-4-il y R^4 =halógeno, como se especifica en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

ii) Considerando de manera más detallada el arte previo citado por el Examinador, es importante resaltar D1 se refiere a pirazolo[1,5-a] pirimidinas, donde R^2 se selecciona de una amplia lista de posibles sustituyentes. Por ejemplo, D1 describe que, entre otros, R^2 puede ser un grupo heteroaril y que este puede estar opcionalmente sustituido. Sin embargo, D1 enseña en las realizaciones preferidas que R^2 es halógeno, CF_3 , CN, alquilo inferior, alquinilo, alquilo sustituido con $-OR^6$, ciclopropilo o tetrahidrofurano (D1, página 4, párrafo 41 y página 985, reivindicación 4).

De otro lado, en general todos los compuestos específicos de D1 con mayor actividad inhibitoria de la quinasa, por ejemplo, los compuestos señalados en el párrafo 52 de las páginas 44 a 52, se caracterizan en que R^2 es Bromo.

Evidentemente, no hay motivación o sugerencia alguna en D1 que conduzca a la persona medianamente versada en la materia a usar el sustituyente R^2 1-metil-pirazol-4-il, y mucho menos a considerar un conjunto de sustituyentes tan específicos como $R = H$, $R^2 = 1$ -metil-pirazol-4-il y $R^4 =$ halógeno, tal como en los compuestos de la presente invención.

iii) Adicionalmente, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Anexo 1, que corresponde al Informe Experimental donde se compara la actividad inhibidora de quinasas de cuatro pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

Como puede analizarse, el compuesto que tiene el patrón de sustitución de acuerdo con la nueva reivindicación 1, a saber, $R = H$, $R^2 = 1$ -metil-pirazol-4-il y $R^4 =$ halógeno (véase por ejemplo el tercer compuesto del Informe Experimental), es más activo que el compuesto que tiene los sustituyentes preferidos descritos en D1, es decir, $R =$ heteroarilalquilo, $R^2 =$ halógeno y $R^4 = H$ (véase por ejemplo el cuarto compuesto del Informe Experimental).

En particular, cuando se compara la actividad del primer compuesto con la del segundo compuesto del Informe Experimental, puede observarse el efecto favorable de la presencia de un sustituyente $R^4 =$ halógeno. Aún más, la modificación del sustituyente bromo en R^2 revelado en D1, por el grupo 1-metil-pirazol-4-il de la presente invención, resulta en un aumento significativo de la actividad (comparación entre el compuesto primero y tercero).

En conclusión, los compuestos de la presente invención sí tienen una actividad inesperadamente mayor respecto a los del arte previo, en virtud del conjunto de sustituyentes específicos que posee.

En resumen, no hay ningún indicio en D1 que motive a la persona medianamente versada en la materia a obtener las pirazolo[1,5-a]pirimidinas específicamente sustituidas de la invención, ni tampoco hay indicio de que los compuestos de acuerdo con la invención exhibirían una actividad inhibidora mejorada. En particular, no era evidente llegar al mejoramiento de los agentes anti-cáncer, mediante el reemplazo del grupo halógeno por el R^2 sustituido de acuerdo con la invención.

iv) De acuerdo con lo anterior, y teniendo en cuenta las disposiciones del Tribunal Andino de Justicia, que establecen que resultados y mejoras sorprendentes constituyen

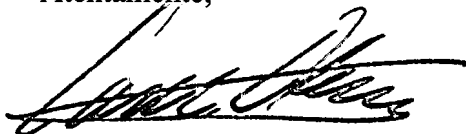
indicios de no obviedad, y que el Manual Andino de Patentes indica que las propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo y que las invenciones en el campo de la química deben considerarse como inventivas cuando los compuestos tienen una estructura inesperada con efectos sorprendentes o mejorados, también impredecibles a partir del arte previo¹, en la presente invención, los compuestos reclamados gozan de nivel inventivo frente al arte previo citado por el Examinador.

7. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

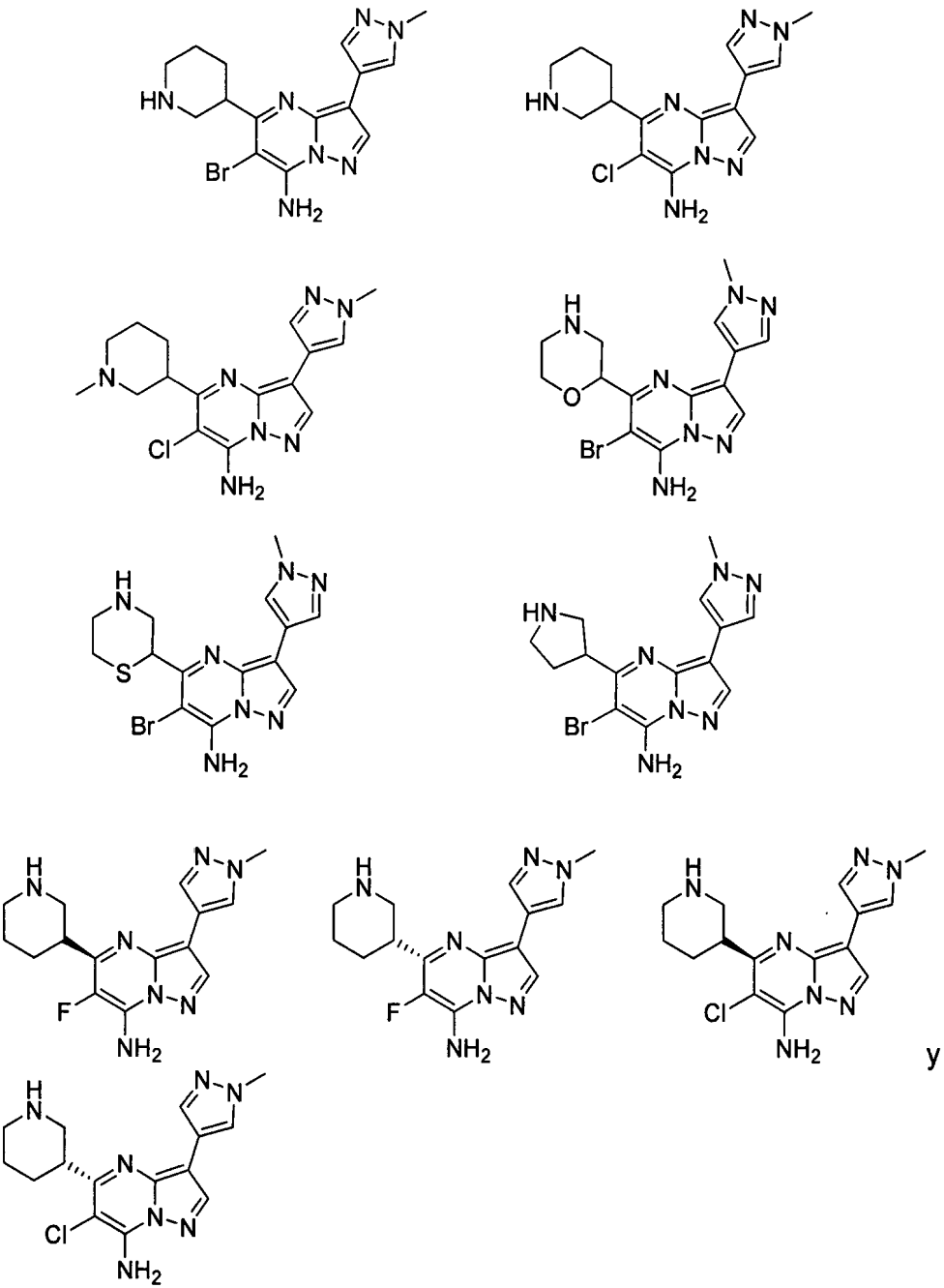
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Anexo 1: Reporte Experimental de la actividad inhibitoria de pirazolo[1,5-a] pirimidinas.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de la fórmula:



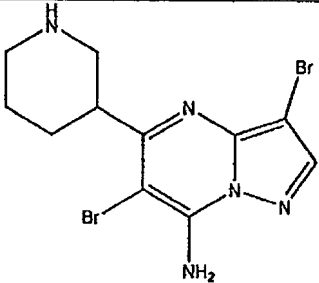
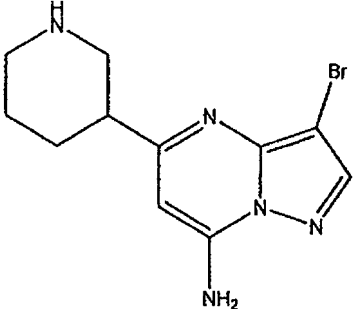
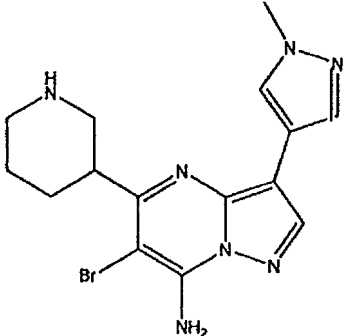
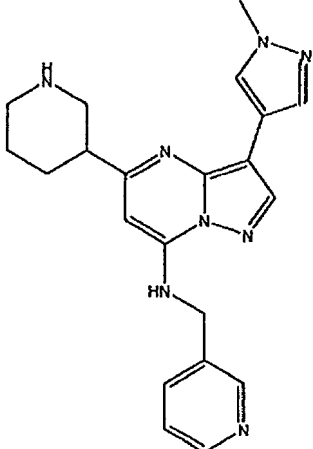
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de éste.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de éste, en combinación con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

06 836 186.4
P 77245

Experimental Report

Protein kinase inhibitory activity of
pyrazolo[1,5-a]pyrimidines

Structures	CHK1 IC50 (nM)
	190
	1084
	2
	406