

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-074670- -00008-0000

Fecha: 2012-09-19 16:28:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Re: Expediente No. 08-074.670

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE PIRIMIDINA
UTILIZADOS COMO INHIBIDORES DE CINASA PI-3"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2008/000132

RESPUESTA AL OFICIO No. 11021, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 349

DE FECHA 22 DE JUNIO 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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. i) En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 1 a 54;
- se incluye la nueva Reivindicación 1, en donde se reclama específicamente el compuesto 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina, o una

- sal farmacéuticamente aceptable del mismo, correspondiente al Ejemplo 10 de la descripción;
- se incluye la nueva Reivindicación 2, en donde se reclama específicamente el compuesto 6-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-morfolino-pirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, correspondiente al Ejemplo 91 de la descripción;
 - se incluye la nueva Reivindicación 3, en donde se reclama específicamente el compuesto N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, correspondiente al Ejemplo 193 de la descripción;
 - se incluye la nueva Reivindicación 4, en donde se reclama específicamente el compuesto N-(6-(6-aminopiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, correspondiente al Ejemplo 183 de la descripción;
 - se incluye la nueva Reivindicación 5, en donde se reivindica específicamente el compuesto N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, correspondiente Ejemplo 1 de la descripción;
 - se incluye la nueva Reivindicación 6, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 36.

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, éstas por el contrario corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

ii) Así mismo, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito presentar una modificación en la página 248 del Capítulo Descriptivo, la cual presentaba un error en los ejemplos 192 y 193, ya que involuntariamente se habían intercambiado las estructuras de los ejemplos 192 y 193. En la página modificada 248 se corrigió dicho error, de tal forma que los ejemplos 192 y 193 ahora contienen las estructuras correctas.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 35, 37-51, 53-54 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las antiguas Reivindicaciones 35, 37-51, 53-54 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque presenta una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. El Examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de tales ejemplos.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se ha limitado drásticamente y exclusivamente los compuestos de los Ejemplos 10, 91, 193, 183 y 1.

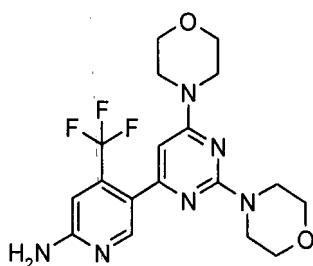
4. a- i) El Examinador argumenta que la patente WO2004/048365A1 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención, ya que enseña compuestos derivados del núcleo 2,4,6-pirimidina trisustituido, útiles como inhibidores de quinasa PI3.

Adicionalmente, El Examinador señala que la inclusión de un anillo heterocíclico aromático nitrogenado aminosustituido como sustituyente de la pirimidina, se sugiere en D1, en consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, fácilmente utilizaría una piridina o una pirimidina aminosustituida en la posición 4 del anillo de pirimidina en el compuesto de D1 para llegar así al objeto de la Reivindicación original 1 de la presente invención, por lo cual se considera obvio.

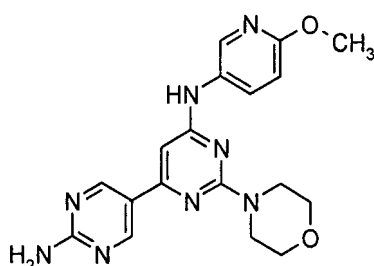
Por otro lado, El Examinador señala que la Reivindicación 19 carece de nivel inventivo, puesto que D1 contempla el sustituyente NH-sustituido utilizado como X-R⁵ en la presente solicitud y como X-Y en D1. Así mismo el Examinador señala que la Reivindicación 31 carece de nivel inventivo puesto que D1 sugiere que el sustituyente heteroarilo pueda ir sustituido por un grupo amino ó alquilamino.

Finalmente, El Examinador concluye que las Reivindicaciones 1-34, 36-39, 50 y 52 cumplen el requisito de novedad, pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

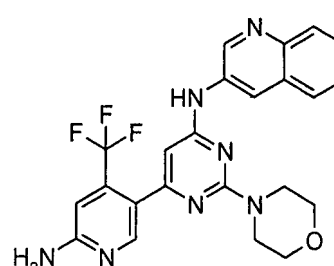
b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el que se ha limitado drásticamente el alcance de la presente invención. La presente invención ahora reclama exclusivamente los compuestos de los Ejemplos 10, 91, 193, 183 y 1, que presentan las siguientes fórmulas estructurales:



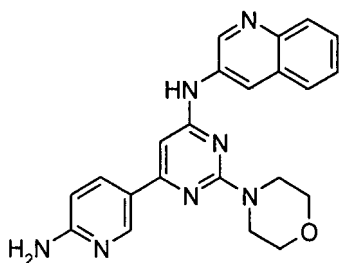
Ejemplo 10



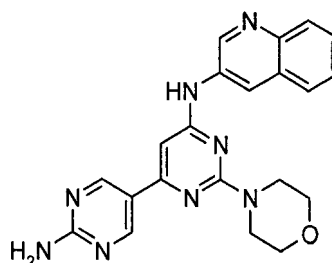
Ejemplo 91



Ejemplo 193

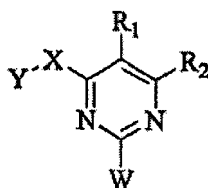


Ejemplo 183



Ejemplo 1

Por su parte, D1 revela compuestos útiles como inhibidores de la quinasa fosfatidilinositol (PI) 3 de Fórmula I:



(I)

en donde, en posición 6 se encuentran los radicales X-Y, siendo X diferentes tipos de puentes (enlace directo, $-N(R^{1x})-$, $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(R^{2x}, R^{3x})-$ y 1,4-dimetilpiperazina) y Y diferentes grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y en posición 4 el sustituyente R^2 (correspondiente a la posición R^1 de la presente invención), que como se ilustra en los ejemplos de dicho documento, no corresponde a grupos

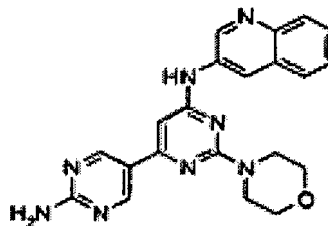
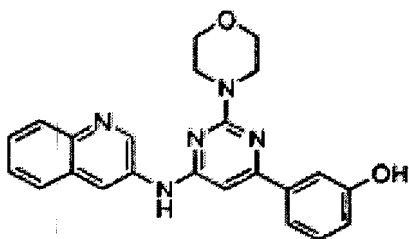
heteroatómicos. Por el contrario, la posición 4 del anillo central de pirimidina en D1 preferiblemente corresponde simplemente a un grupo fenilo (en particular fenoxi).

Evidentemente, ninguno de los 5 compuestos aquí reivindicados está siquiera sugerido en el documento D1, y menos aún sus efectos sorprendentes. Con el fin de demostrar dichos efectos sorprendentes, presento para consideración del Examinador el Anexo A, el cual enseña el IC₅₀ sobre la PI3K alfa y el %F-biodisponibilidad, para los compuestos de los Ejemplos 58, 47, 71 y 141 de D1 frente a los Ejemplos 91, 10, 1, 183 y 193, aquí reivindicados. En virtud de las disposiciones indicadas en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, “sí el solicitante aporta datos comparativos, se aceptarán como evidencia experimental de que los compuestos de la selección tienen ventajas respecto a los conocidos en el estado de la técnica.”¹

Sorprendentemente, los resultados del Anexo A muestran que los compuestos de la presente invención presentan los siguientes valores de IC₅₀: 0.0005μM para el Ejemplo 1, 0.002μM para el Ejemplo 91, 0.026μM para el Ejemplo 10, 0.039μM para el Ejemplo 193 y 0.054μM para el Ejemplo 183, mientras que en relación con D1, el Ejemplo 58, que obtiene los mejores resultados, muestra un IC₅₀ de solamente 0.017μM y Ejemplo 71 presenta un IC₅₀ de solamente 10.5μM.

El Anexo A demuestra la actividad farmacológica superior de los compuestos de la presente invención frente a compuestos representativos divulgados en D1, encontrando que para los compuestos aquí reivindicados se obtienen resultados vetajosos de actividad (IC₅₀) y/o biodisponibilidad.

Por ejemplo, al comparar estructuralmente el Ejemplo 141 de D1 y el Ejemplo 1 de la presente invención:



¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.2.3 (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

Ejemplo 141 de D1

$IC_{50} = 0.061 \mu M$

Ejemplo 1 de la presente invención

$IC_{50} = 0.0005 \mu M$

Se observa claramente que las diferencias estructurales entre los compuestos producen un efecto favorable para los compuestos de la presente invención, reflejado en un mejor IC_{50} (al menos **122 veces menor**).

La principal diferencia de los compuestos reivindicados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, es precisamente que la posición 4 del anillo de pirimidina central incluye un sustituyente heteroatómico, no ilustrado ni sugerido en el arte previo más cercano (D1), y que proporciona efectos inesperados y sorprendentes en comparación con compuestos similares del arte previo (p.ej. con un grupo fenoxi en tal posición 4), tal como se evidencia en el Anexo A.

Así, es claro que D1 no brinda enseñanzas que pudieran motivar a la persona medianamente versada en la materia a incluir los grupos heteroatómicos en la posición 4 del anillo central de pirimidina de los compuestos reclamados en las Reivindicación 1 a 5 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, con una expectativa razonable de obtener los resultados demostrados para los compuestos aquí reivindicados (mejor inhibición de PI3 alfa y/o mejor biodisponibilidad).

En este punto es importante citar el Manual Andino de Patentes que establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, de tal manera que propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo², al tiempo que señala que una selección específica es inventiva si exhibe un efecto o propiedad técnica no descrita en el arte anterior y que además es inesperada.³ De la misma forma, el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad establece que una selección tiene nivel inventivo si todos los productos del subgrupo presentan un efecto ó actividad técnica no descrita en el estado de la técnica y, además, es inesperada, así como también indica que una selección se considera inventiva sólo cuando los elementos seleccionados tienen una ventaja imprevista⁴.

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 4.6.1.

³ Manual Andino de Patentes . OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.

⁴ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.1. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

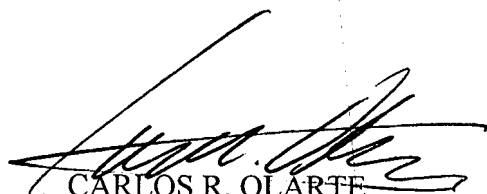
En conclusión, los compuestos de la presente invención proporcionan inesperadamente una mejor actividad inhibitoria sobre la PI3, al compararse con compuestos representativos divulgados en D1. Este efecto no podía predecirse de la información divulgada en el arte previo, puesto que allí no se proveen datos ni indicaciones que sugieran que los compuestos específicos de la presente invención presentarían sorprendentemente un perfil de actividad superior.

ii) 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 Cuba, Honduras, Nicaragua y Perú.

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 dicha concesión sugiere 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.

5. 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,



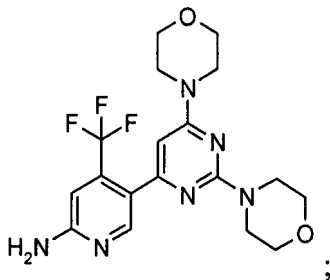
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Página 248 del Capítulo Descriptivo modificada
- Anexo A: Resultados comparativos de los Ejemplos 91, 10, 1, 183 y 193 de la presente invención vs. los ejemplos 58, 47, 71 y 141 de la solicitud WO2004/048365 (D1), específicamente IC₅₀ (μM) sobre la PI3K alfa y biodisponibilidad.

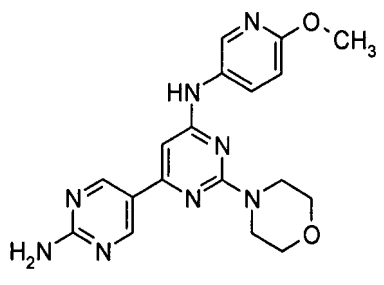
CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. El compuesto de estructura:



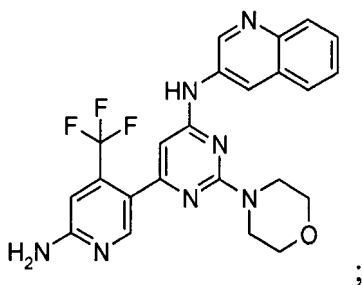
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de estructura:



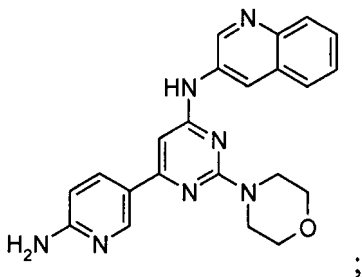
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

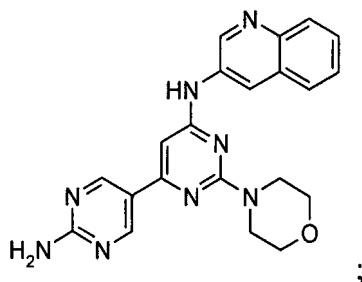
4. El compuesto de estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Q

5. El compuesto de estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5.

10

5

10

15

20

25

Com- pues- to	Estructura	LC/MS (M+H, Rt minutos)	HPLC de 10 minutos (L = 45 min)	PI3 Cinasa Alfa, IC ₅₀	PSer473 AKT, EC ₅₀	Prolife- ración celular, EC ₅₀
187		428.1	2.17	++++	++++	+++
188		545.2, 1.84	1.89	++++	++++	+++
189		379.4, 1.42		++++	++++	+++
190		428.1	1.85	++++	++++	+++
191		375.1, 1.75	1.74	++++	++++	+++
192		469.4, 2.44		++++	++++	++++
193		468.4, 2.26		++++	++++	++++

1

ANNEX A

D1				Present Invention			
Example No.	Structure	PI3K alpha (mouse) IC50 (μM)	%F (bioavailability) Rat	Example No.	Structure	PI3K alpha (mouse) IC50 (μM)	%F (bioavailability) Rat
58		0.017	0	91		0.002	89
47		0.4	nd	10		0.026	120
71		10.5	nd	1		0.0005	23
141		0.061	0.63	183		0.054	56
nd=not done				193		0.039	131