

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124716- -00006-0000

Fecha: 2010-10-15 16:34:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 17

Re: Expediente No. 08-124.716

**Solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS DE PIRROLO-
PIRIMIDINA Y SUS USOS"**

Solicitante: NOVARTIS AG y ASTEX THERAPEUTICS LTD.

Nuestra Ref.: P2008/000194

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 09230

POR FIJACIÓN EN LISTA No. 253 DE FECHA 23 DE JULIO DE 2010

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, dentro del plazo legal previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el doctor Tito Noé Parra Murillo, actuando como apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A.

1. En primer lugar, y 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 Modificado radicado mediante mi memorial del 05 de diciembre de 2008, del que se han eliminado las Reivindicaciones 24 a 42. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

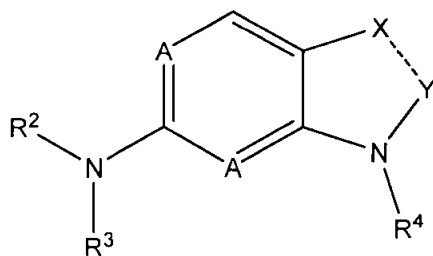
Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Opositor argumenta que la presente invención carece de novedad y nivel inventivo, puesto que las composiciones que comprenden pirrolopirimidinas de Fórmula I, útiles en el tratamiento de desórdenes proliferativos, y otros agentes terapéuticos, como inhibidores de PTK, agentes antiproliferativos, anticuerpos anti-TNF e inhibidores de ciclooxigenasa-2, ya eran conocidas en el estado del arte. El Opositor anota que agentes terapéuticos como la leflunamida, el cisplatino, el carboplatino, la gemcitabina, la doxorubicina y la rapamicina, entre otros, ya son moléculas conocidas y reveladas por ejemplo en el Index Merck, protegidas además en diferentes patentes.

Adicionalmente, el Opositor señala que se pretende reivindicar materia no patentable, específicamente métodos de tratamiento.

b- En primer lugar, debo señalar respetuosamente que el señor Opositor aparentemente no ha comprendido completamente la invención reivindicada.

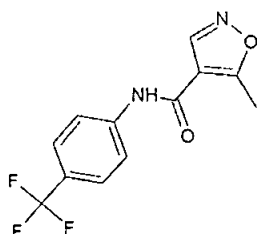
La presente invención revela y reclama compuestos de Fórmula I:



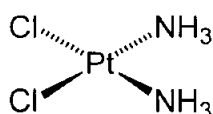
activos como inhibidores de proteinquinasa, y útiles, por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades proliferativas. Adicionalmente, los compuestos de Fórmula I de la presente invención presentan excelente actividad (ver Tabla E, páginas 286 a 299 del Capítulo Descriptivo), evaluada en más de 3 ensayos biológicos (ver páginas 281 a 286).

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado reclama específica y exclusivamente compuestos de Fórmula I y sus sales o solvatos.

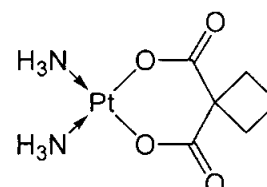
Ahora bien, toda persona medianamente versada en la materia apreciaría fácilmente que los compuestos de Fórmula I reivindicados son estructuralmente muy lejanos y no relacionados con los diferentes compuestos mencionados por el Opositor:



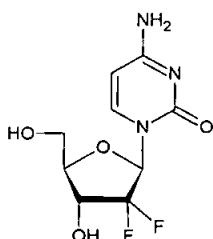
Leflunamida



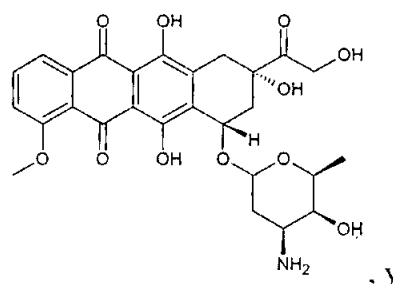
Cisplatino



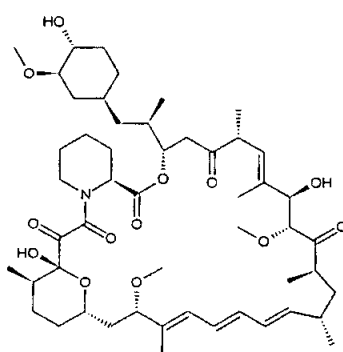
Carboplatino



Gemcitabina



Doxorubicina



Rapamicina

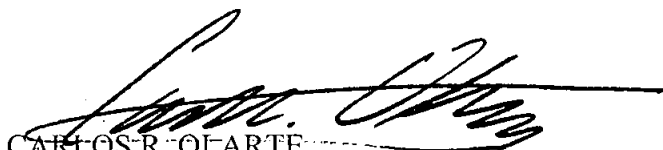
Salta a la vista que todos estos los compuestos tienen estructuras diversas no relacionadas con el núcleo fundamental de los compuestos reivindicados que, por ejemplo, contiene un sistema bicíclico de dos anillos heterocíclicos, no incluido en los principios activos ilustrados. Valga subrayar que ninguno de estos compuestos mencionados por el Opositor como argumento central de su Oposición, es objeto de protección en la presente solicitud de patente.

La única referencia a dichos compuestos efectuada en la presente solicitud se refiere a posibles modalidades de la invención en las que los compuestos de Fórmula I de la invención, puedan opcionalmente combinarse con otros agentes activos. Sin embargo, es importante resaltar el hecho de que la antigua Reivindicación 40-42, que reclamaban dichas combinaciones, han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Adicionalmente, con el fin de superar las objeciones elevadas contra las Reivindicaciones 24-39, éstas también fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

En este punto es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, es claro que los documentos citados por el Opositor no afectan la novedad de la presente solicitud, pues de ninguna manera revelan los compuestos de Fórmula I reivindicados.

3. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,



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

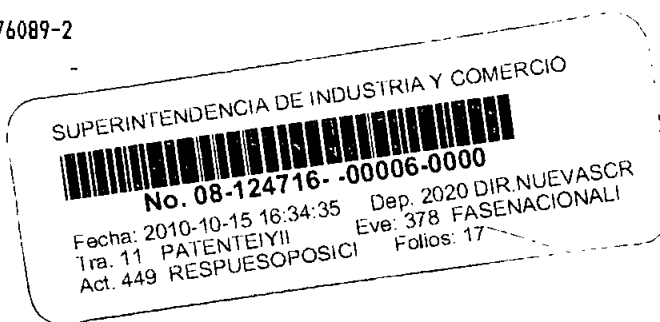
¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 9.4.

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,953
FECHA : OCTUBRE 14 DE 2010



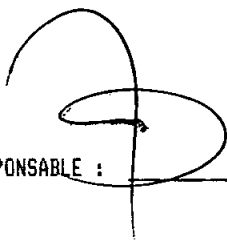
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	396443460	14/10/2010	1,776,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

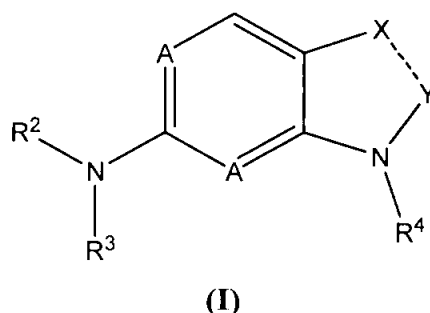
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un compuesto de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en donde:

la línea punteada indica un enlace individual o doble;

A es N o CR⁵, en donde R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido;

R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

cuando el enlace entre X e Y es un enlace individual, X es CR⁶R⁷, NR⁸ o C=O, e Y es CR⁹R¹⁰ o C=O;

cuando el enlace entre X e Y es un doble enlace, X es N o CR¹¹, e Y es CR¹²;

en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, y heterociclilo sustituido;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, CN, C=NOH, C=NOCH₃, C(O)H, C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos

de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, $-\text{BNR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{BOR}^{13}$, $-\text{BC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{BC}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{BC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; en donde B es un enlace, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono ramificado; en donde R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^4 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado o lineal, en donde el grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos, y/o puede estar sustituido con uno o más heteroátomos, halógenos, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, grupos heterociclilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos arilo sustituido, o grupos heteroarilo sustituido.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^{12} no es hidrógeno, R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde R^{12} no es hidrógeno, R^4 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado o lineal, en donde el grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos, y/o puede estar sustituido con uno o más heteroátomos, halógenos, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, grupos heterociclilo de 3 a 8 átomos de carbono, grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos arilo sustituido, o grupos heteroarilo sustituido.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde A es N.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono

ramificado, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono ramificado sustituido por fenilo y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^4 es $C(H)(CH_2CH_3)_2$, $C(H)(CH_2CH_3)Ph$, CH_2CH_3 , ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la línea punteada es un enlace individual, X es CH_2 , $C(\text{alquilo de 1 a 3 átomos de carbono})_2$, o $N(\text{alquilo de 1 a 3 átomos de carbono})$, e Y es $C=O$.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde la línea punteada es un enlace individual, X es CH_2 o $C(CH_3)_2$, e Y es $C=O$.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la línea punteada es un doble enlace, X es CH, N, $C-C(O)\text{-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono}$, o $C(\text{alquilo de 1 a 3 átomos de carbono})$, e Y es CH, $C-CHO$, $C\text{-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono}$, $C\text{-alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono}$, $C-C(O)\text{-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono}$, $C-C=NOH$ o $C-C=NOCH_3$.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^2 es H.

12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^3 es un grupo arilo, el cual está además independientemente sustituido una o más veces por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $R^{15}\text{-amina}$, $R^{15}\text{-heterociclo}$, o $R^{15}\text{-heteroarilo}$, en donde R^{15} es un enlace, $C(O)$, $N(H)C(O)$, $N(H)SO_2$, $OC(O)$ o $(CH_2)_{1-4}$, en donde el grupo $(CH_2)_{1-4}$ puede estar interrumpido por O, $N(CH_3)$ o $N(H)$.

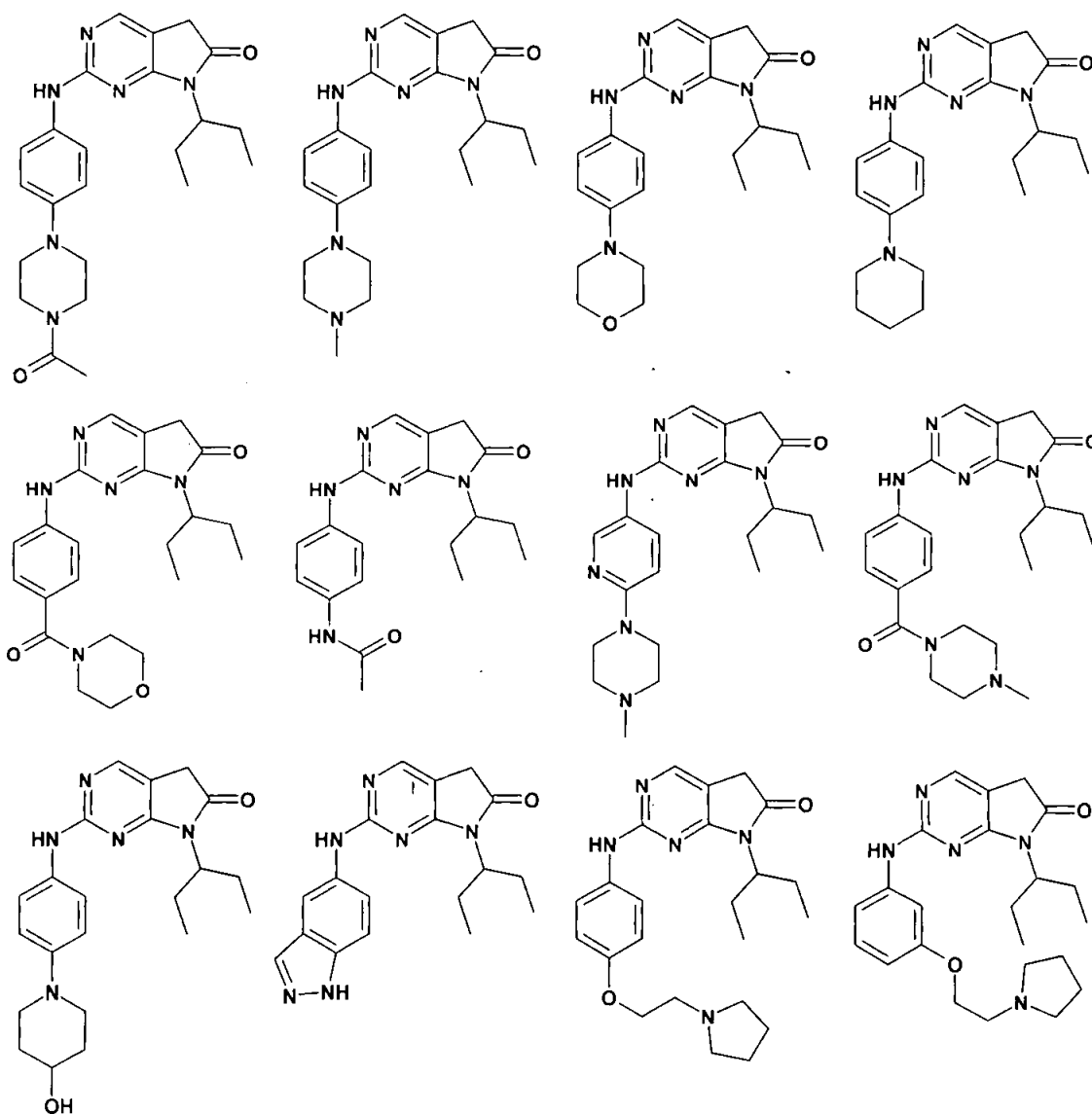
13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde el grupo arilo es fenilo.

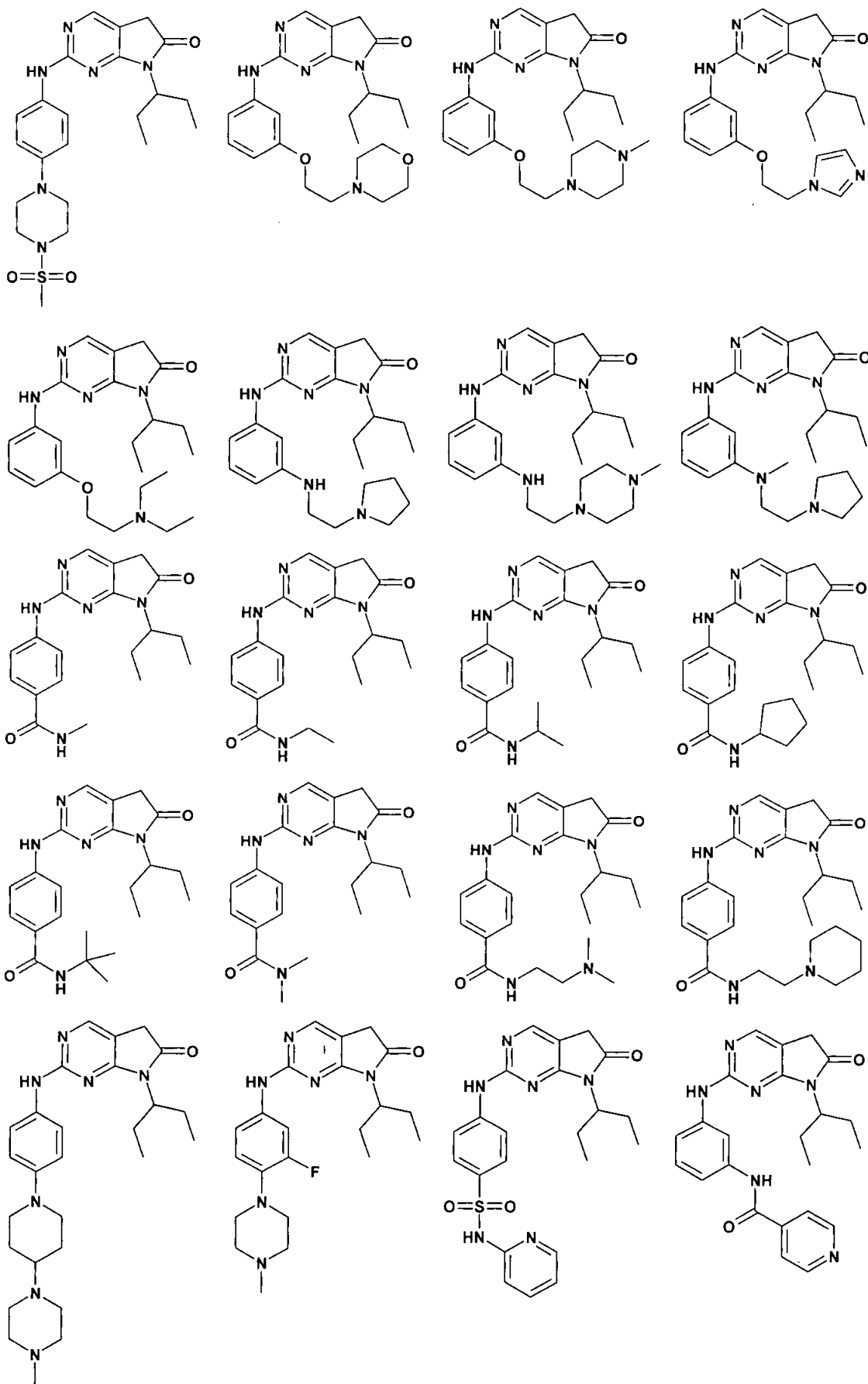
14. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde el grupo fenilo está independientemente sustituido una o más veces con flúor, metoxilo, dietil-amina, $R^{15}\text{-piperazinilo}$, $R^{15}\text{-morfolinilo}$, $R^{15}\text{-piperidinilo}$, $R^{15}\text{-triazolilo}$, $R^{15}\text{-fenilo}$, $R^{15}\text{-piridinilo}$, $R^{15}\text{-piperazinilo}$, $R^{15}\text{-indazolilo}$, $R^{15}\text{-pirrolidinilo}$, o $R^{15}\text{-imidazolilo}$, en donde los grupos piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, triazolilo, fenilo, piridinilo, piperazinilo, indazolilo, pirrolidinilo, o imidazolilo pueden estar adicionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)\text{-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono}$, $S(O)_2\text{-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono}$, OH, $C(O)(CH_2)_{1-3}CN$ o

N(H)C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

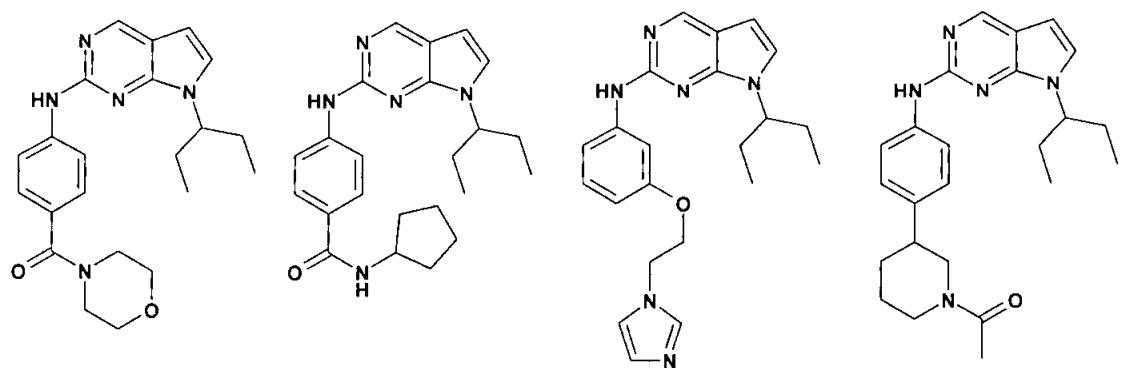
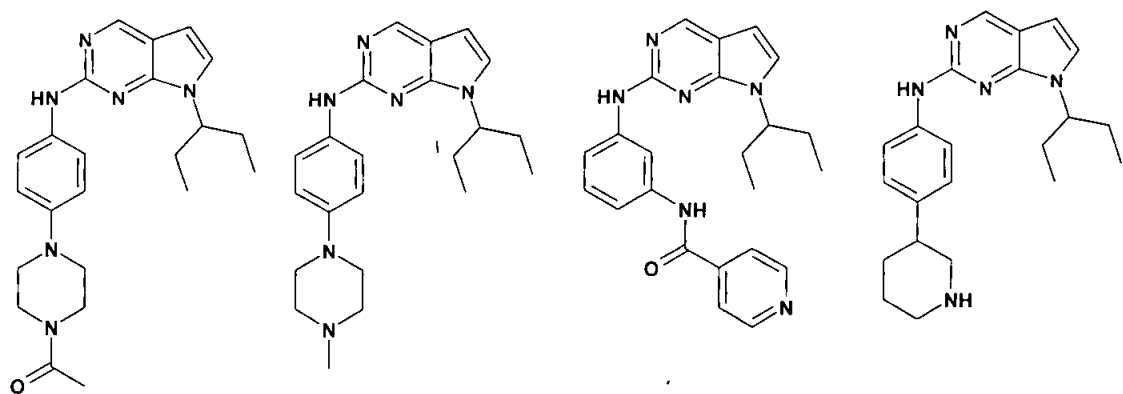
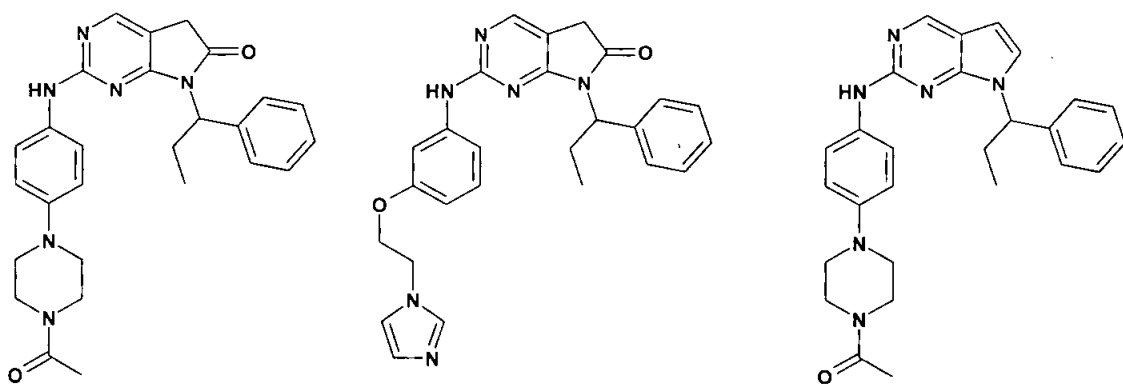
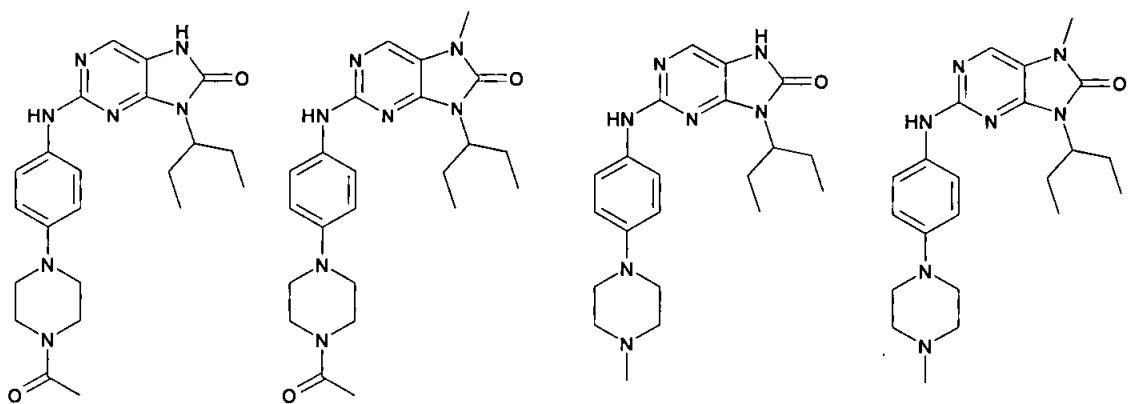
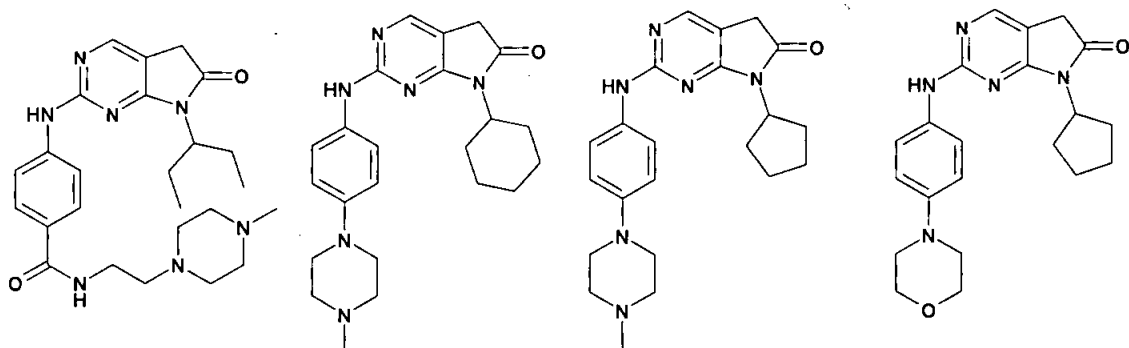
15. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde el grupo fenilo está sustituido por N(H)C(O)-arilo, C(O)N(H)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, C(O)N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂ o C(O)N(H)-ciclo-alquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

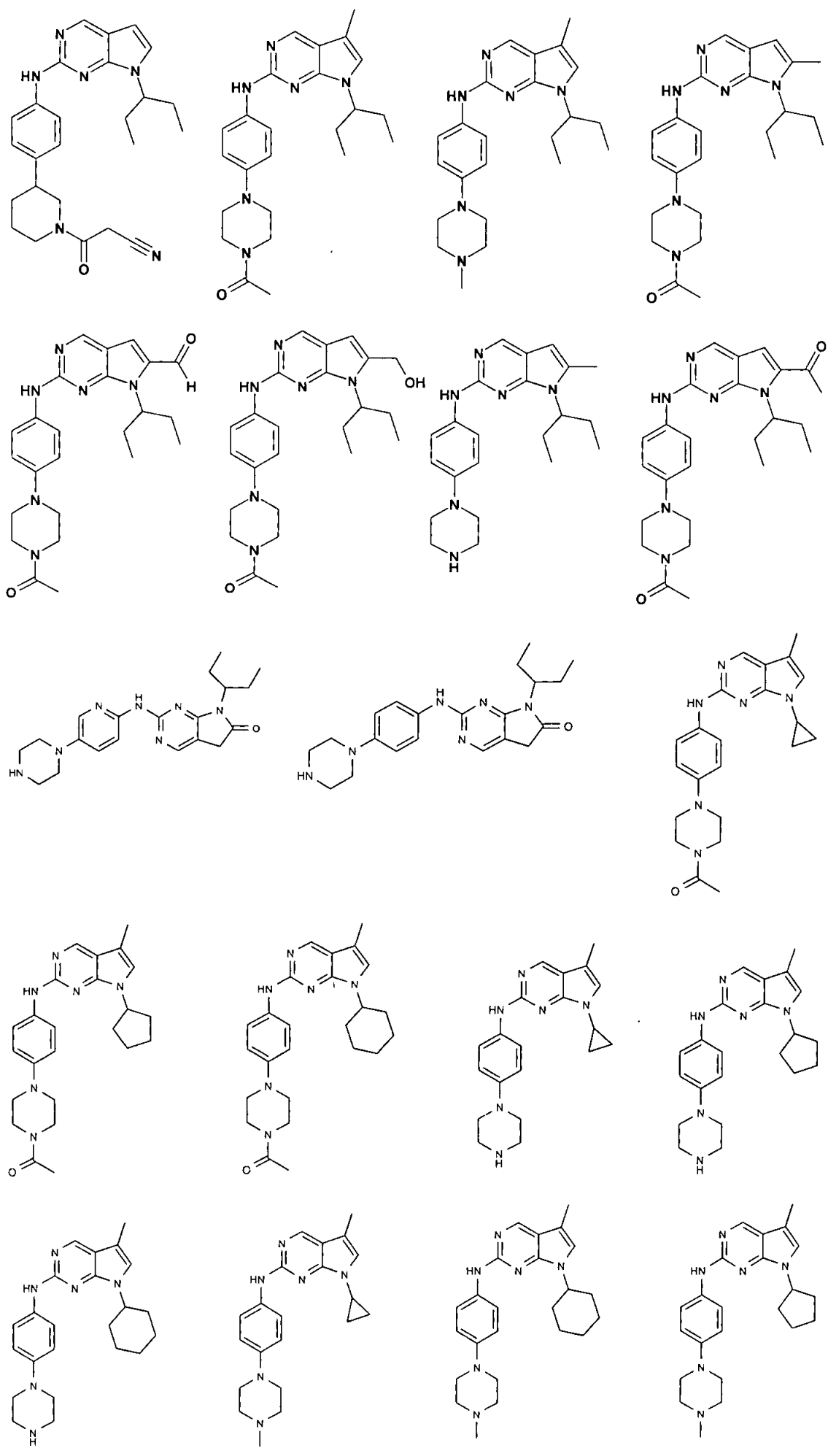
16. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

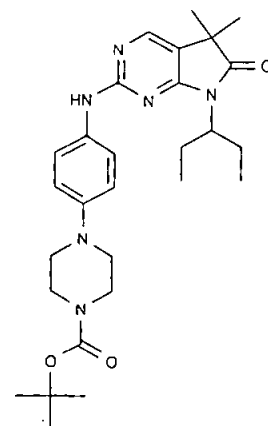
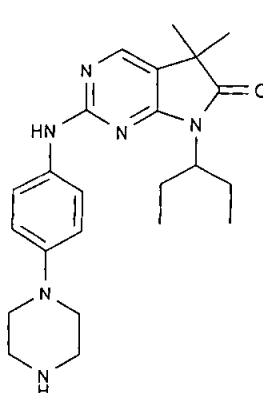
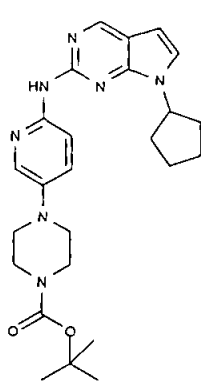
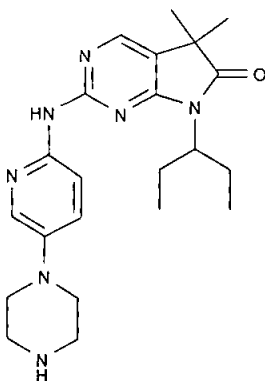
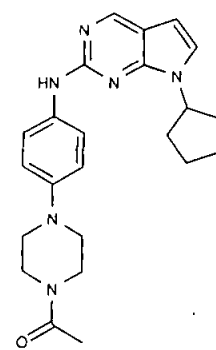
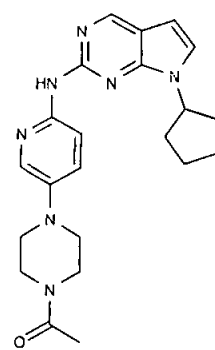
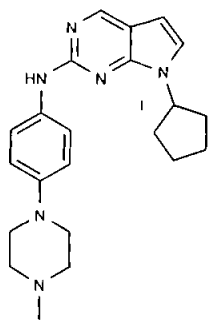
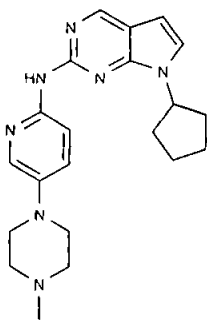
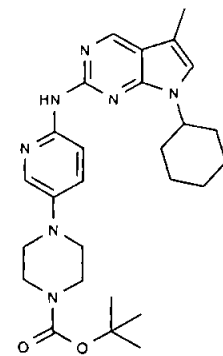
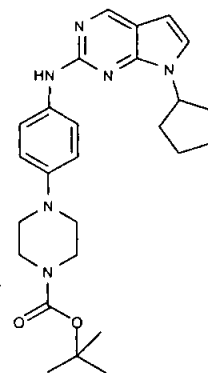
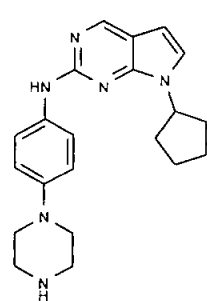
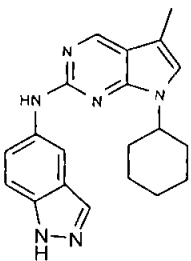
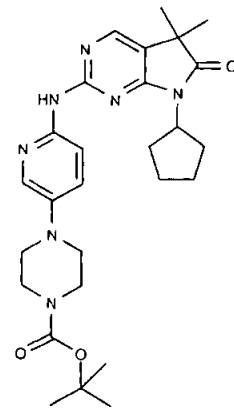
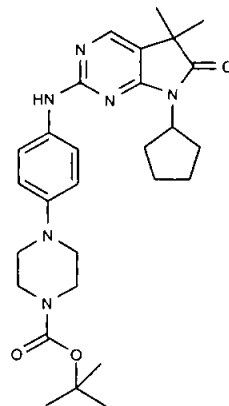
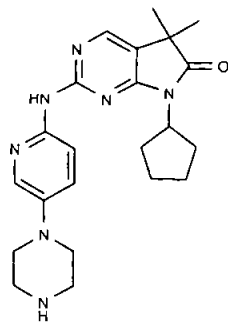
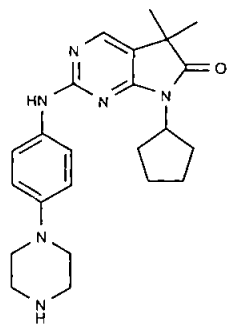
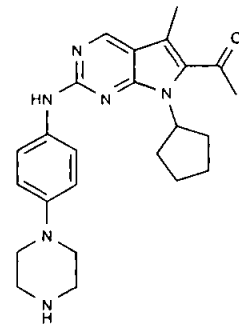
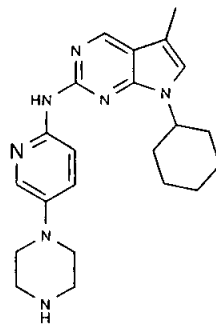
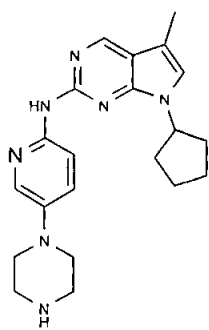
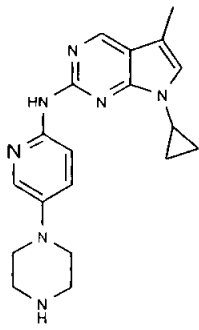


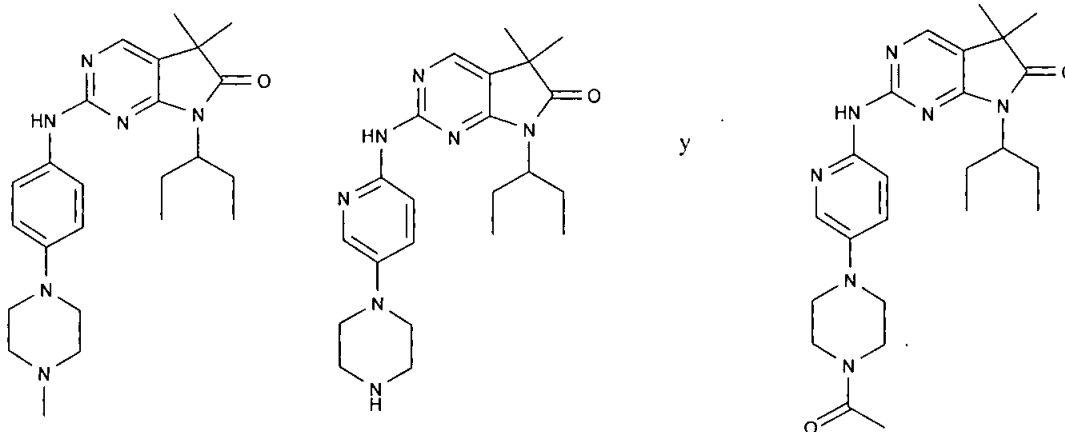


12









17. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la cinasa de proteína es una cinasa de proteína tirosina.

18. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en abl, ATK, ber-abl, Blk, Brk, Btk, c-fms, e- kit, c- met, c-src, CDK, cRaf, CSFIR, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, 25 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flkl, Hck, Her-2, Her-4, IGF- IR, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PANHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, t'eII t'e2, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, y Zap70.

19. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 y CDK9.

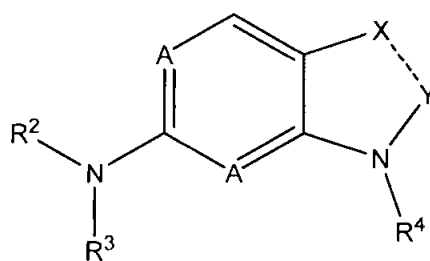
20. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak1, Jak2, y Jak3.

21. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde la cinasa de proteína se selecciona a partir del grupo que consiste en Jak3 y CDK4.

22. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la cinasa de proteína está en un cultivo celular.

23. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la cinasa de proteína está en un mamífero.

24. Un compuesto de la Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

la línea punteada indica un enlace individual o doble; A es N o CR⁵, en donde R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido;

R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

cuando el enlace entre X e Y es un enlace individual, X es CR⁶R⁷, NR⁸ o C=O, e Y es CR⁹R¹⁰ o C=O;

cuando el enlace entre X e Y es un doble enlace, X es N o CR¹¹, e Y es CR¹²;

en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, y heterociclilo sustituido;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono, CN, C=NOH, C=NOCH₃, C(O)H, C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, arilo, hetero-arilo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, -BNR¹³R¹⁴, -BOR¹³, -BC(O)R¹³, -BC(O)OR¹³, -BC(O)NR¹³R¹⁴; en donde B es un enlace, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono ramificado; en

17

donde R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, y heteroarilo sustituido.
