

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
J. IAN RAISBECK.

ASUNTO	Radicación	08-138249
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	10

1 2562

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐ Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/GB2007/002490
Fecha de Presentación Internacional 05 de julio de 2007

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 507 a 970	30/diciembre/2008
Reivindicaciones:	Folios 971 a 997	30/diciembre/2008
Prioridad:	US 60818878	06/julio/2006

2. Análisis de la Prioridad

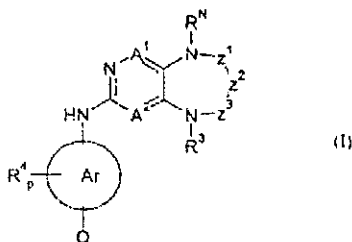
Se acepta la reivindicación de prioridad porque: esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Derivados de biheterociclos de 11 miembros que contienen al menos 3 átomos de nitrógeno, sustituido por un grupo aminoaril como moduladores de quinasas tipo polo" (modificado en el folio 1010).

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar nuevos componentes inhibidores de las quinasas tipo polo.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I)



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/522, C07D 487/04

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 45-46 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 43 – 44 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque que las reivindicaciones independientes 1 y 2 están definidas en términos de las mismas características técnicas esenciales y refiere la reivindicación 2 a una selección de compuestos de la reivindicación 1, lo que implica un número excesivo de reivindicaciones independientes.

Las reivindicaciones 1-5 y 15-24 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de C₁₋₁₂ alquil, C₂₋₁₂ alquenil, C₂₋₁₂ alquinil, C₆₋₁₄ aril, C₃₋₁₂ cicloalquil, C₃₋₁₂cicloalquenil, C₇₋₁₂ policicloalquil, C₇₋₁₂policicloalquenil, C₅₋₁₂espirocicloalquil, heterocicloalquil de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenil de 4 a 12 miembros, anillo heteroaril, NR^aR^b, NR^aSO₂N^b, C₁₋₅ alquiloxi, C₃₋₆ cicloalquiloxi, C₂₋₅alqueniloxi, C₂₋₅alquiniloxi, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilsulfoxo, C₁₋₆alquilsulfonil, heterocicloalcoxi de 3 a 12 miembros, NR^{a2}R^{b2}, NR^aR^b, NR^{a3}R^{b3}, -S(O)_k, C(=X¹), C(=X²), OR^{a9}, OR^{a10}, -L_n-R⁵, SO₂NR^{a4}N^{b4}, C(=O)NR^{a5}N^{b5}, SO₂R^{a6}, C(=O)OR^{a7}, R^{a3}, R^{b3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, CR^cR^d, CR¹R², CR¹R⁹, R^c, R^d y R^e se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados en la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. El siguiente cuadro ejemplifica la afirmación anterior y presenta los sustituyentes que se encuentran soportados en la descripción.

Sustituyentes de acuerdo con la reivindicación 1 de la solicitud		Sustituyentes soportados en la descripción
Z ²	• CR^aR^b • NR^c	• CR^aR^b
R ³	• Hidrógeno • C₁₋₁₂ alquil opcionalmente sustituido • C₂₋₁₂ alquenil opcionalmente sustituido • C₂₋₁₂ alquinil opcionalmente sustituido • C₆₋₁₄ aril opcionalmente sustituido • C₃₋₁₂ cicloalquil opcionalmente sustituido • C₃₋₁₂cicloalquenil opcionalmente sustituido • C₇₋₁₂policicloalquil opcionalmente sustituido • C₇₋₁₂policicloalquenil opcionalmente sustituido • C₅₋₁₂espirocicloalquil opcionalmente sustituido • heterocicloalquil de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido • heterocicloalquenil de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido • anillo heteroaril opcionalmente sustituido que comprende 1,2 o 3 heteroátomos cada un independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre	• C₁₋₁₂ alquil • C₃₋₁₂ cicloalquil

R ^b	• C(=X¹) NR^aR^b • S(O)₂NR^{a2}R^{b2} • (C₁₋₃alquil opcionalmente sustituido)₆-NR^{a3}R^{b3} • S(O)₂-R^{a2} • C(=X²)OR^{a9} • OR^{a10} • (anillo aromático o heteroarómico de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente al menos un heeroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre)-Ln-R5m	• C(=X¹) NR^aR^b
X ¹	• O • S	• O
A ¹	• N • CH	• CH
A ¹	• N • CH	• N
R ⁿ	• OH • CN • NH₂ • C=CH • C(=O)NH₂ • C₁₋₃alquil • C₁₋₃alquilamino • C₁₋₃alquiltio • C₁₋₃alquiloxi • C₁₋₃alquilcarbonil • CHO • SO₂Me	• Hidrógeno • C₁₋₃alquil
R ¹²	• CN • Hidroxi • NR⁶R⁷ • NR⁶SO₂N⁷ • halógeno • C₁₋₆alquil opcionalmente sustituido • C₃₋₇cicloalquil opcionalmente sustituido • C₂₋₆alquenil opcionalmente sustituido • C₂₋₆alquinil opcionalmente sustituido • C₁₋₆alquiloxi opcionalmente sustituido • C₃₋₆cicloalquiloxi opcionalmente sustituido • C₂₋₆alqueniloxi opcionalmente sustituido • C₂₋₆alquiniloxi opcionalmente sustituido • C₁₋₆alquiltio opcionalmente sustituido • C1-6alquilsulfoxo opcionalmente sustituido • C1-6alquilsulfonil opcionalmente sustituido • hereocicloalquil de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos • heterocicloalcoxi 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos	• C₁₋₆alquiloxi • Halógeno • Hidrógeno
R ¹³	• CN • Hidroxi • NR⁶R⁷ • NR⁶SO₂N⁷ • halógeno • C₁₋₆alquil opcionalmente sustituido • C₃₋₇cicloalquil opcionalmente sustituido • C₂₋₆alquenil opcionalmente sustituido • C₂₋₆alquinil opcionalmente sustituido • C₁₋₆alquiloxi opcionalmente sustituido • C₃₋₆cicloalquiloxi opcionalmente sustituido • C₂₋₆alqueniloxi opcionalmente sustituido • C₂₋₆alquiniloxi opcionalmente sustituido • C₁₋₆alquiltio opcionalmente sustituido • C1-6alquilsulfoxo opcionalmente sustituido • C1-6alquilsulfonil opcionalmente sustituido • hereocicloalquil de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos • heterocicloalcoxi 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos	• hidrógeno
R ¹⁵	• CN • Hidroxi • NR⁶R⁷ • NR⁶SO₂N⁷ • halógeno • C₁₋₆alquil opcionalmente sustituido • C₃₋₇cicloalquil opcionalmente sustituido • C₂₋₆alquenil opcionalmente sustituido • C₂₋₆alquinil opcionalmente sustituido • C₁₋₆alquiloxi opcionalmente sustituido • C₃₋₆cicloalquiloxi opcionalmente sustituido • C₂₋₆alqueniloxi opcionalmente sustituido • C₂₋₆alquiniloxi opcionalmente sustituido	• Hidrógeno • C₁₋₆alquil

• C₁₋₆alquiltio opcionalmente sustituido • C₁₋₆alquilsulfoxo opcionalmente sustituido • C₁₋₆alquilsulfonil opcionalmente sustituido • hereocicloalquil de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos • heterocicloalcoxi 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos	
--	--

Las reivindicaciones 29 a 35 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de C₁₋₁₂ alquil, C₂₋₁₂ alquenil, C₂₋₁₂ alquinil, C₆₋₁₄ aril, C₃₋₁₂ cicloalquil, C₃₋₁₂cicloalquenil, C₇₋₁₂ policicloalquil, C₇₋₁₂policicloalquenil, C₅₋₁₂espirocicloalquil, heterocicloalquil de 3 a 12 miembros, heterocicloalquenil de 4 a 12 miembros, R¹, R², R³, R^c,R^d,R^{4a}, R^{4b}, R^{4c},NR⁶R⁷,NR⁶SO₂N⁷,C₁₋₅ alquiloxi, C₃₋₆ cicloalquiloxi, C₂₋₅alqueniloxi, C₂₋₅alquiniloxi, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilsulfoxo, C₁₋₆alquilsulfonil,heterocicloalcoxi de 3 a 12 miembros, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados

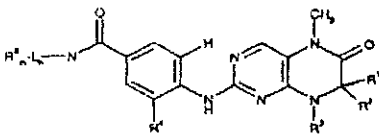
El empleo generalizado de la expresión: "opcionalmente sustituido" dentro el capítulo reivindicatorio asociada a géneros funcionales como: C₁₋₆alquil, C₃₋₇cicloalquil, etc, hace que se obtenga un grupo ilimitado de compuestos, los cuales que no se encuentran soportados en la descripción. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Julio 06 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	ES 2287583	Dihidropteridinonas, procedimiento para su preparación y uso como medicamento	30/noviembre/2005
D2	Pharmacology Therapeutics 93(2002) 125-133	Structure-based desing of cyclin-dependent kinase	Febrero-Marzo 2002

D1:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20040607&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=MX&NR=PA04002067A&KC=A&ND=2 divulga (página 28, tabla 1) compuesto de fórmula I derivados de la dihidropteridinona.



compuesto I

Empleados como inhibidores de quinasas específicas del ciclo celular (Pág. 55, Renglones 4-36) y su empleo en especial para el tratamiento de la proliferación de células tumorales humanas cultivadas y otros grupos celulares. Actuando específicamente en la fase G2/M del ciclo celular etapa regulada por la CDK1/ciclina quinasa. Adicionalmente, el documento indica (Pág. 2, Ren. 30-35) que de acuerdo

con el documento WO01/019825 los derivados de la pteridinona son conocidos en el estado de la técnica como sustancias con acción antiproliferativa, describiendo a los derivados de las pteridinonas como inhibidores de las quinasas treonina/serina dependientes de ciclina (CDK).

D2: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725802001821> divulga (Pág. 1, Abstract) que mediante la cristalografía de rayos X se ha revelado recientemente los detalles moleculares de la regulación CDK mediante la unión de ciclina y la fosforilación y la formación de complejos con inhibidores endógenos. El conocimiento de la estructura de CDK2 ha sido clave en el diseño y desarrollo de un gran número de inhibidores competitivos de ATP. La cristalografía ha revelado que el sitio de unión a ATP de CDK2 puede acomodar un número de diversos marcos moleculares, explotando diversos sitios de interacción. Además, los residuos fuera de la principal de unión hendida a ATP se han identificado que podrían estar dirigidos a aumentar la especificidad y potencia. Estos resultados sugieren que puede ser posible diseñar farmacológicamente ligandos relevantes que actúan como inhibidores específicos y potentes de la actividad CDK.

Adicionalmente, en la figura 3 (Pág. 4) muestra la interacción del sitio de unión a ATP de CDK2 y realiza la asociación de este con diversos marcos moleculares de compuestos heterociclos inhibidores de la actividad CDK2.

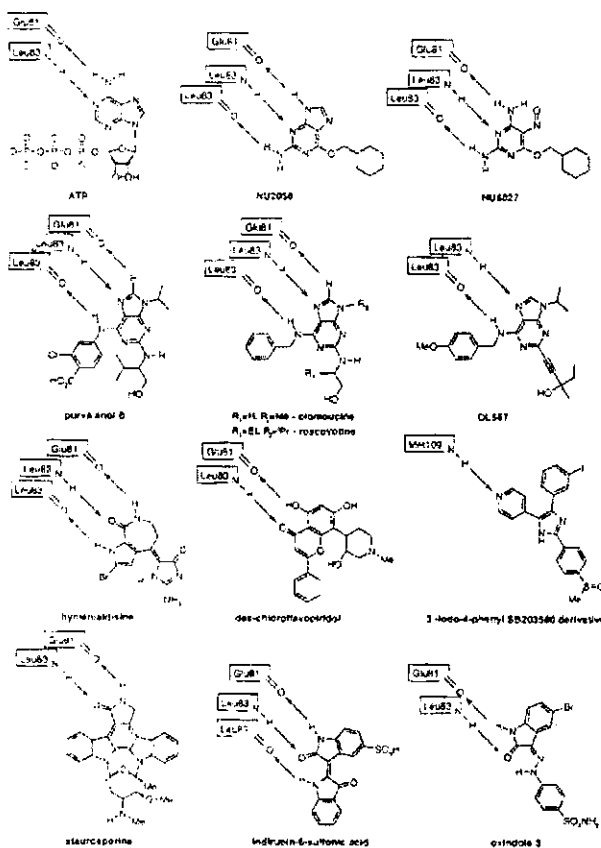


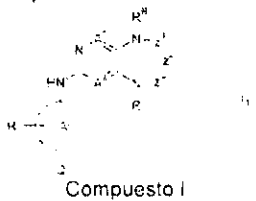
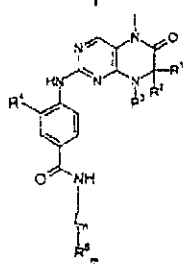
Figura 4

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en compuestos derivados de biheterociclos de 11 miembros que contienen al menos 3 átomos de nitrógeno, sustituido por un grupo aminoaril como moduladores de quinasas tipo polo.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2																
Compuesto de fórmula I  Compuesto I <table><tr><th>RADICAL</th><th>SUSTITUYENTE</th></tr><tr><td>A</td><td>CH3</td></tr><tr><td>A'</td><td>N</td></tr><tr><td>R1</td><td>CH3</td></tr><tr><td>Q</td><td>C1-X1 NR2R2</td></tr><tr><td>X1</td><td>O</td></tr><tr><td>R2</td><td>-L-R3</td></tr><tr><td>R3</td><td>H</td></tr></table>	RADICAL	SUSTITUYENTE	A	CH3	A'	N	R1	CH3	Q	C1-X1 NR2R2	X1	O	R2	-L-R3	R3	H	Compuesto de fórmula I  Compuesto I	
RADICAL	SUSTITUYENTE																	
A	CH3																	
A'	N																	
R1	CH3																	
Q	C1-X1 NR2R2																	
X1	O																	
R2	-L-R3																	
R3	H																	
R2 CN Hidroxi NR6R7 NR6SO2R7 Halógeno C1-6alquil C2-6alquenil C2-6alquinil C1-5alquiloxi C2-5alquenoiloxi C2-5alquinoiloxi o C1-6alquiltio C1-6alquilsulfoxo C1-6alquilsulfonil Heterocicloalquil de 3 a 12 miembros que contiene 1 a 2 átomos heteroátomos Heterocicloalcoxi de 3 a 12 miembros que contiene 1 a 2 átomos heteroátomos	R3 CN Hidroxi NR6R7 No menciona Halógeno C1-6alquil C2-6alquenil C2-6alquinil C1-5alquiloxi C2-5alquenoiloxi C2-5alquinoiloxi o C1-6alquiltio C1-6alquilsulfoxo C1-6alquilsulfonil No menciona No menciona																	
-Ln alquilo C2-10 alquenoilo C2-10 arilo C6-14 (alquil C2-4)-arilo C6-14 arilo C6-14-(alquil C2-4) cicloalquilo C3-12 heteroarilo que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno n= 0 o 1 R5m hidrógeno morfolinil piperidinil piperazinil piperazinilcarbonil pirrodinil tropenil dicetometilpiperazinil sulfoxomorfonidil sulfonilmorfonidil tiomorfonidil azaciclohetil granatanil oxogranatanil NR8R9 m= 1 o 2	-Ln alquilo C2-10 alquenoilo C2-10 arilo C6-14 (alquil C2-4)-arilo C6-14 arilo C6-14-(alquil C2-4) cicloalquilo C3-12 heteroarilo que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno n= 0 o 1 R5m No menciona morfolinil piperidinil piperazinil piperazinilcarbonil pirrodinil tropenil R8-dicetometilpiperazinil sulfoxomorfonidil sulfonilmorfonidil tiomorfonidil azaciclohetil No menciona No menciona NR8R9 m= 1 o 2																	

	La cristalografía de rayos X ha revelado recientemente los detalles moleculares de la regulación CDK mediante la unión de ciclina y la fosforilación y la formación de complejos con inhibidores endógenos. El conocimiento de la estructura de CDK2 ha sido clave en el diseño y desarrollo de un gran número de inhibidores competitivos de ATP. La cristalografía ha revelado que el sitio de unión a ATP de CDK2 puede acomodar un número de diversos marcos moleculares, explotando diversos sitios de interacción. Además, los residuos fuera de la principal de unión hendida a ATP se han identificado que podrían estar dirigidos a aumentar la especificidad y potencia. Estos resultados sugieren que puede ser posible diseñar farmacológicamente ligandos relevantes que actúan como inhibidores específicos y potentes de la actividad CDK.
--	---

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan compuestos derivados de biheterociclos de 10 miembros que contienen al menos 3 átomos de nitrógeno, sustituido por un grupo aminoaril como moduladores de quinasas tipo polo y que al modificar estructuralmente un compuesto inhibidor de quinasas tipo polo en los residuos fuera de la principal de unión hendida a ATP puede aumentar la especificidad y potencia en la actividad de los nuevos compuestos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en la característica de ser derivados de biheterociclos de 11 miembros en lugar de ser derivados de biheterociclos de 10 miembros que contienen al menos 3 átomos de nitrógeno, sustituido por un grupo aminoaril.

El efecto que logra el incluir un átomo al anillo biheterociclos de 10 miembros es obtener nuevos compuestos moduladores de quinasas tipo polo.

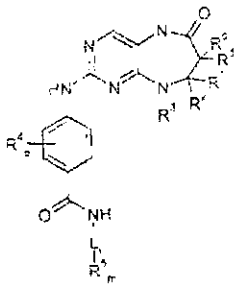
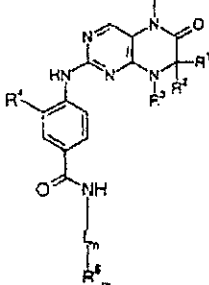
Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar estructuralmente el compuesto I conocido en D1 inhibidor de quinasas tipo polo en los residuos fuera de la principal de unión a ATP hendido para obtener nuevos compuestos moduladores de quinasas tipo polo".

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, modificaría la estructura como esta divulgado en el documento D2 del compuesto I del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-5 y 15-24 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 6 consiste en compuestos derivados de biheterociclos de 11 miembros que contienen 4 átomos de nitrógeno, sustituido por un grupo aminobenzamida como moduladores de quinasas tipo polo.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2					
Compuesto de fórmula I  Compuesto I <table border="1" data-bbox="183 975 461 1055"><tr><th>RADICAL</th><th>SUSTITUYENTE</th></tr><tr><td>R⁶</td><td>-L_n-R⁷_m</td></tr><tr><td>R⁴</td><td>H</td></tr></table> R ³ CN Hidroxi NR ⁶ R ⁷ NR ⁶ SO ₂ R ⁷ Halógeno C ₁₋₆ alquil C ₂₋₆ alquenil C ₂₋₆ alquinil C ₁₋₅ alquiloxi C ₂₋₅ alqueniloxi C ₂₋₅ alquiniloxi o C ₁₋₆ alquiltio C ₁₋₆ alquilsulfoxo C ₁₋₆ alquilsulfonil Heterocicloalquil de 3 a 12 miembros que contiene 1 a 2 átomos heteroátomos Heterocicloalcoxi de 3 a 12 miembros que contiene 1 a 2 átomos heteroátomos R ⁴ _p CN Hidroxi NR ⁶ R ⁷ NR ⁶ SO ₂ R ⁷ Halógeno C ₁₋₆ alquil C ₂₋₆ alquenil C ₂₋₆ alquinil C ₁₋₅ alquiloxi C ₂₋₅ alqueniloxi C ₂₋₅ alquiniloxi o C ₁₋₆ alquiltio C ₁₋₆ alquilsulfoxo C ₁₋₆ alquilsulfonil Heterocicloalquil de 3 a 12 miembros que contiene 1 a 2 átomos heteroátomos Heterocicloalcoxi de 3 a 12 miembros que contiene 1 a 2 átomos heteroátomos C ₃₋₇ cicloalquil C ₃₋₇ cicloalquiloxi P=0,1 o 2 -L _n	RADICAL	SUSTITUYENTE	R ⁶	-L _n -R ⁷ _m	R ⁴	H	Compuesto de fórmula I  Compuesto I R ³ CN Hidroxi NR ⁶ R ⁷ No menciona Halógeno C ₁₋₆ alquil C ₂₋₆ alquenil C ₂₋₆ alquinil C ₁₋₅ alquiloxi C ₂₋₅ alqueniloxi C ₂₋₅ alquiniloxi o C ₁₋₆ alquiltio C ₁₋₆ alquilsulfoxo C ₁₋₆ alquilsulfonil No menciona No menciona R ⁴ CN Hidroxi NR ⁶ R ⁷ No menciona Halógeno C ₁₋₆ alquil C ₂₋₆ alquenil C ₂₋₆ alquinil C ₁₋₅ alquiloxi C ₂₋₅ alqueniloxi C ₂₋₅ alquiniloxi o C ₁₋₆ alquiltio C ₁₋₆ alquilsulfoxo C ₁₋₆ alquilsulfonil No menciona
RADICAL	SUSTITUYENTE						
R ⁶	-L _n -R ⁷ _m						
R ⁴	H						

alquilo C ₂₋₁₀ alquenilo C ₂₋₁₀ arilo C ₆₋₁₄ (alquil C ₂₋₄)-arilo C ₆₋₁₄ arilo C ₆₋₁₄ -(alquil C ₂₋₄) cicloalquilo C ₃₋₁₂ heteroarilo que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno n= 0 o 1 R ⁵ m	alquilo C ₂₋₁₀ alquenilo C ₂₋₁₀ arilo C ₆₋₁₄ (alquil C ₂₋₄)-arilo C ₆₋₁₄ arilo C ₆₋₁₄ -(alquil C ₂₋₄) cicloalquilo C ₃₋₁₂ heteroarilo que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno n= 0 o 1 R ⁵ m	
hidrógeno morfolinil piperidinil piperazinil piperazinilcarbonil pirrodinil tropolil dicetometilpiperazinil sulfoxomorfonidil sulfonilmorfonidil tiomorfonidil azacicloetil granatanil oxogranatanil NR ⁶ R ⁹ m= 1 o 2	No menciona morfolinil piperidinil piperazinil piperazinilcarbonil pirrodinil tropolil R ⁸ -dicetometilpiperazinil sulfoxomorfonidil sulfonilmorfonidil tiomorfonidil azacicloetil No menciona No menciona NR ⁶ R ⁸ m= 1 o 2	
		La cristalografía de rayos X ha revelado recientemente los detalles moleculares de la regulación CDK mediante la unión de ciclina y la fosforilación y la formación de complejos con inhibidores endógenos. El conocimiento de la estructura de CDK2 ha sido clave en el diseño y desarrollo de un gran número de inhibidores competitivos de ATP. La cristalografía ha revelado que el sitio de unión a ATP de CDK2 puede acomodar un número de diversos marcos moleculares, explotando diversos sitios de interacción. Además, los residuos fuera de la principal de unión hendida a ATP se han identificado que podrían estar dirigidos a aumentar la especificidad y potencia. Estos resultados sugieren que puede ser posible diseñar farmacológicamente ligandos relevantes que actúan como inhibidores específicos y potentes de la actividad CDK.

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga compuestos derivados de biheterociclos de 10 miembros que contienen 4 átomos de nitrógeno, sustituido por un grupo aminobenzamida como moduladores de quinasas tipo polo y que al modificar estructuralmente un compuesto inhibidor de quinasas tipo polo en los residuos fuera de la principal de unión hendida a ATP puede aumentar la especificidad y potencia en la actividad de los nuevos compuestos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en la característica de ser derivados de biheterociclos de 11 miembros en lugar de ser derivados de biheterociclos de 10 miembros que contienen 4 átomos de nitrógeno, sustituido por un grupo aminobenzamida.

El efecto que logra el incluir un átomo al anillo biheterociclos de 10 miembros es obtener nuevos compuestos moduladores de quinasas tipo polo.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar estructuralmente compuesto I conocido en D1 inhibidor de quinasas tipo polo en los residuos fuera de la principal de unión a ATP hendido para obtener nuevos compuestos moduladores de quinasas tipo polo".

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, modificaría la estructura como esta divulgado en el documento D2 del compuesto I del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 7-14 y 25-28 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Dihidropteridinonas, procedimiento para su preparación y uso como medicamento	1-28	Nivel inventivo
D2	Structure-based desing of cyclin-dependent kinase	1-28	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante (60 días) y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JESÚS FERNÉL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

08 JUL 2012
Elaborado por: Lenin Roberto Guerrero 
Revisado Por: Consuelo Leguizamón Leguizamón.
Aprobado por: Jesús Fernél García García.

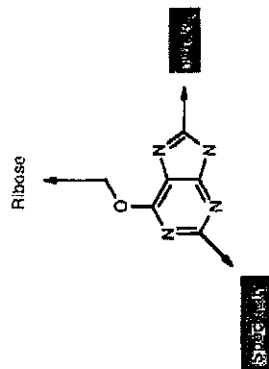


Fig. 2. a Surface representation of ATP-binding cleft, coloured by pocket region: hinge region (blue), P-loop (green), ribosephosphate (yellow), and specificity surface (red). b. A generic α -substituted purine indicating substituent positions that modify the various sites.

3.1 Interactions with the hinge region

The large region of CH22 residues 81–84, which connects the N- and C-terminal domains, contains a set of hydrogen bond donor and acceptor sites that must be satisfied for potent inhibitor binding. In ATP, the adenine ring forms two hydrogen bonds with residues in this region: N1 of ATP accepts a hydrogen bond from the backbone nitrogen of Leu83 and N6 donates a hydrogen bond to the backbone carbonyl of Glu81 (De Bondt et al., 1993; Schulze-Gahmen et al., 1996). Molecules that bind to the inactive active site typically emulate these two hydrogen bonds, but do so from a diverse range of heterocyclic frameworks (Fig. 3). Studying the hydrogen bond donating capacity of the backbone nitrogen of Leu83 is the only conserved feature of all CH22 inhibitor complex structures determined to date. A third hydrogen bond to the backbone carbonyl group of Lys85 has also been observed for several potent inhibitors, such as indanilins, sulphamates (Hoeschel et al., 1999), hydroxamate (Meier et al., 2000), pivalamide (Grimm et al., 1998), chromone (Schulze-Gahmen et al., 1995), isoxaniline (De Azavedo et al., 1997), and (R,S)-2,3,9-trisubstituted-4-methyl-5-hydroxymethyl-1H-imidazo[2,1-*b*]pyridine (De Azavedo et al., 1997).

methylepoxy-4-en-3-ol (MSE) (Kawano et al., 2000) of the adenosine-nucleic portion of the inhibitors is sandwiched between the N- and C-terminal domains and forms hydrophobic contacts with a number of hydrophobic residues including Ile10, Val18, Ala31, Phe52, and Leu53.

Two novel series of C²-substituted imines, and pyrimidine based on the lead compounds C²-cyclohexylthiopyrimidine (NU168), K₁ value for CDS, 2, 1st pKb) and C²-pyridinylthiopyrimidine (NU169), K₁ value for CDS, 2, 1st pKb) have been described recently (Noble et al., 2000; Arns et al., 2000) (Fig. 4). These inhibitors form the complete model of hydrogen bonds between their N1, N9, and N2 amino groups and the backbone nitrogen oxygen of Glu6⁺, and both the backbone nitrogen and oxygen of Leu6⁺, respectively (Fig. 5) (Arns et al., 2000). NU1627 was designed to recreate within a pyrimidine based system the pattern of hydrogen bonds between the pyrimidine and the CDS C² hinge region. The crystal structure of the CDS-CNU1627 complex revealed that an intramolecular hydrogen bond is formed between the amino group and the N4, such that the amino group is ideally oriented to form a hydrogen bond with the backbone carbonyl group of Glu6⁺ (Arns et al., 2000).

6-Cydeoxylnethoxy-purine (NU12017) and NU16052 (2-amino-4-cydeoxylnethoxy-*N*⁹-methylpurine)(10⁻⁶ g/L) were designed to investigate the contributions of hydrogen bonds between the hinge region and the purine ring (Ahrs et al., 2010). Removal of the exocyclic SH₂ present in NU12017 to form NU16017 had little effect on inhibitor binding to CDK2 (IC₅₀ = 16 μM against CDK2/cyclin A) (Ahrs et al., 2010). The *N*⁹ methyl analogue of NU12058, NU16052, had no appreciable inhibitory activity (IC₅₀ > 100 μM) due to steric clashing with the CDK2 backbone and loss of the hydrogen bond between N⁹ and the backbone carbonyl group of Glu81.

Non-purine-based inhibitors exhibit similar hydrogen bonding patterns, although the plane of the hydrophobic binding system is frequently displaced by varying degrees from that of ATP (Fig. 3). The double-ring system of bicycmonucleoside binds in a very similar position to that of the ATP purine ring (Mejster et al., 2000) with N1 and N2 forming hydrogen bonds with the backbone oxygens of 1' and 3' and Gln81, respectively. Similarly, the flavone 4'-*o*-5',7-dihydroxyphenyl-8-4-(3-hydroxy-1-methyl-1-hydroxyethyl) 2H-1-benzopyran-4-one (flavichloride) (less-chloro flavichloride) (Liss-Shulman et al., 1999), and staurosporine (Lewrie et al., 1997) mimic the *o*-decarboxy ATP hydrogen-bonding pattern (adenosine 5'-sulphonate forms the complete triple of hydrogen bonds (Liss-Shulman et al., 1999), as exhibited by the O^6 -substituted purines and pyrimidines).

22 The *Journal of Law*

C'DOK2 has a shallow cavity at the back of the ATP-binding cleft defined by the side chain of Phe80. Although

△

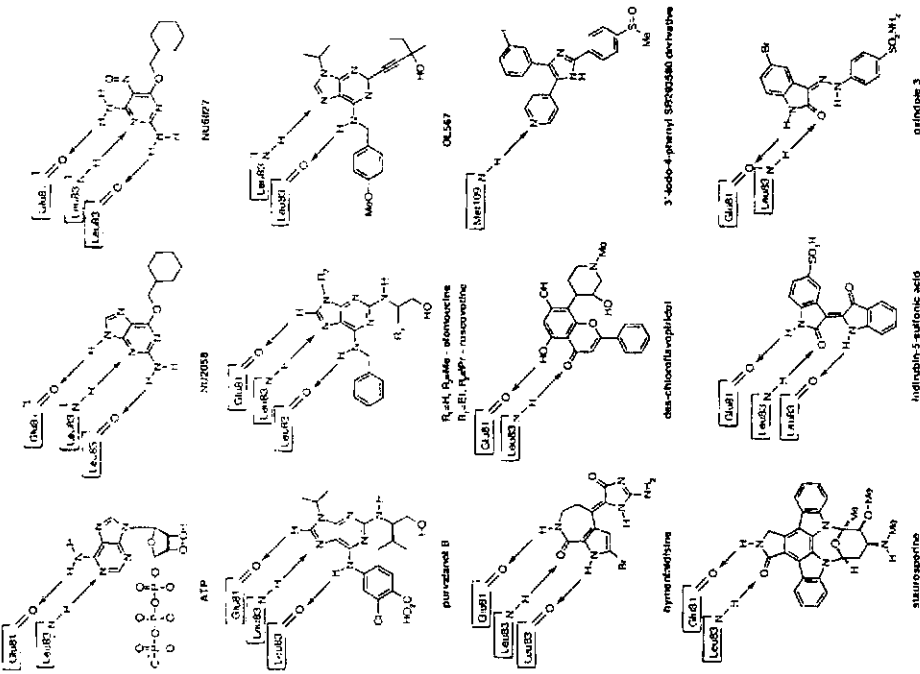
[illegible]

Fig. 3. A selection of protein kinase inhibitors for which 10K Yambikite structures have been determined. Hydrogen-bonding interactions with the kinase region are depicted as arrows. The arbutins are oriented to highlight the variety of positions the heterocyclic rings can adopt with respect to the position of the catalytic residue. H_2O and Mg^{2+} are shown as spheres. The numbering of the atoms is given in the legend.

not exploited by the natural substrate ATP, a number of alternative inhibitors, including diastereomeric (Lawrie et al., 1997; Yamura et al., 1995), indoline (Luessell et al., 1999), and hypoxanthidine (Meijer, 1996), all pack hydrophobic rings adjacent to this site. The five-membered rings of many purine

backbones are in proximity to Ph80, leaving space to extend the ring system with small hydrophobic groups. Oltomouene has a methyl group attached to N^o (Schäfer-Grafenau et al., 1995), and resorufine, OL567 and curvulanol B have N^o-isopropyl substituents. The structure activity relationship of

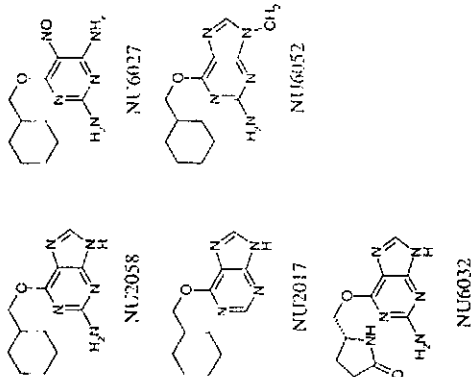


Fig. 4. $3',5'$ -substituted purine and pyrimidine derivatives of CDK2.

this area for a series of olomoucine derivatives showed that isopropyl and hydroxyethyl substituents were beneficial to binding, but a wide range of sugar moieties abolished potent binding (Vesely et al., 1994).

Exploitation of the much larger hydrophobic pocket, accessible in other kinases at this position (due to a smaller "gatekeeper" residue), has been exploited to achieve selectivity. For example, this pocket is particularly well exploited by a series of inhibitors selective for p38 MAPK (Tong et al., 1997) and by the inhibitor STI571 (Gleevec) (Blons et al., 2000). The residue equivalent to Phe80 in CDK2 is a

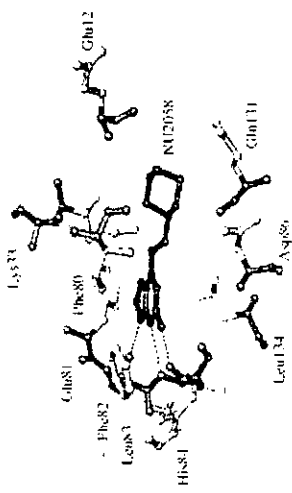


Fig. 5. Interactions between CDK2 and the inhibitor NU6052. Selected CDK2 residues and NU6052 are shown in ball-and-stick representation. The dashed hydrogen bonds of the inhibitor and the CDK2 backbone in the hinge region are drawn as dashed lines.

threonine in p38 MAPK, and in two other members of this family, leucine and valine. The identity of this one residue and its role in controlling access to the pocket behind it in large part accounts for the selectivity shown by the inhibitor STI571 for p38 MAPK (Tong et al., 1997; Guan et al., 1998).

3.3. Ribose phosphate site

The ATP ribose-phosphate-binding site is an extensive solvent-exposed pocket formed in part by the flexible glycine loop (CDK2 residues 11–18). This region of CDK2 undergoes considerable conformational and positional changes on cyclin binding and phosphorylation, and the implications of this for inhibitor design are discussed further in Section 4 (De Waele et al., 1993; Jeffrey et al., 1995; Russo et al., 1996).

Various CDK2 inhibitor complex structures that target the ribose-phosphate-binding site are now known. The structure of olomoucine CDK2 in complex with staurosporine showed that Glu131 and Asp86 are within hydrogen-bonding distance of the staurosporine methylamino moiety (Lawe et al., 1997). Puxatland B, olomoucine, resveratrol, and OL567 all exploit the ribose site, with C2 substituents on a common alkoxy backbone (Schulze-Gahmen et al., 1995; De Azevedo et al., 1997; Gray et al., 1998; Legraverend et al., 2000). Olomoucine and puxatland B form hydrogen bonds with Glu131, while the hydroxyl groups of resveratrol and OL567 bind a water molecule.

Lys33 and Asp145 form a salt bridge within the phosphate-binding site of monomeric CDK2 (De Waele et al., 1993). Activation of CDK2 by cyclin binding moves Glu131 into a position where it can stabilise Lys33 via a salt bridge to coordinate the α - and β -phosphates of ATP. In addition, Asp145 also complexes with a Mg^{2+} ion (Russo et al., 1996). Phosphorylation forms hydrogen bonds between its charged piperidine ring and both Lys33 and Asp145 (De

Azevedo et al., 1996). Cymenalcidin (Mayer, 1996) also probes this region, making two hydrogen bonds between the carboxylate ring and Lys145, one of which is water-mediated. The charged sulphamate group of indirubin-5-sulphonate interacts with a site similar to that occupied by one of the rings of staurosporine, extended include ring system, and ability to form charge-charge interactions makes it more complementary to CDK2 than staurosporine in this region. A superposition of the structure of the ternary CDK2/cyclin A/olomoucine complex (Hirata et al., 1994) and CDK2/cyclin A/olomoucine (Lawe et al., 1997) shows that the sulphamate group is a near mimic of the phosphate of ATP, forming charge-charge interactions with the N11' group of Lys33.

The $6'$ -cyclohexyl group of NU2058 also projects into the ribose/2-phosphate binding site, although it cannot mimic the hydrogen-bonding interactions of the ribose 2'- and 3'-hydroxyl groups (Russo et al., 2000). In contrast to most other inhibitors, it forms hydrophobic contacts with the glycine loop, in particular, interacting with the side chain of Val18 and the peptide backbone around the residue Gly11. The $6'$ -cyclohexyl group of NU2058 is ideally suited to optimise interactions with this small hydrophobic patch on the CDK2 surface; the C11' linker is optimal for locating the cyclohexane into this patch and the shape is highly complementary due to the chair conformation of the ring.

2-Amino-6-[β -pyridinium-3'-yl-methyl]oxypyrine (NU6032) was designed to recreate the CDK2/ligand hydrogen-bonding pattern of ribose. Although the crystal structure of CDK2/NU6032 revealed that these hydrogen bonds form as predicted, the inhibitor exhibited weaker binding compared with that of NU2058 (Noble & Endicott, 1999). Engineering hydrogen bonds between CDK2 and a ligand in the part of the CDK2 structure to improve affinity may be difficult because of the highly hydrated and flexible nature of the pocket. Predicting the overall contribution to binding of hydrogen bonds is frequently a challenge due to the opposing effects of desolvation enthalpies for the groups involved and enthalpy-entropy compensation (Dunbar, 1995). However, the flexibility of the glycine loop (leading to additional entropic penalties and unpredictable interaction geometries) presents additional problems for design in this region.

3.4. Specific surface interactions

The highly conserved nature of the ATP-binding cleft (Hanks & Hunter, 1995; Gray et al., 1999) has led to the exploitation of potential interactions with residues that lie outside the cleft. Sequence differences between the different members of the CDK family exist in this region, and targeting them may afford selectivity. For example, CDK2 residues His81, Glu85, and Lys89 are, respectively, an aspartate, a glutamine, and a threonine in CDK4. Studies on olomoucine (Schulze-Gahmen et al., 1995) and resveratrol (De Azevedo et al., 1997) have shown that large gains in potency, in addition to specificity, are possible by

targeting this "specificity surface". These compounds have an N6 benzyl group, which contacts a predominantly hydrophobic pocket lined by His10, Phe82, and His85.

Further development of these purines led to the identification of Puxatland B (Gray et al., 1998) in which a 3-(4-hydroxy-1-carboxybutyl) group replaces the resveratrol 6'-cyclohexyl group. This substitution affords a considerable gain in potency against members of the CDK family and in selectivity between CDK2 and CDK4 (IC₅₀ against CDK2 cyclin A, 6 nM, IC₅₀ against CDK4 cyclin D1, >10,000 nM). An additional polar interaction is formed between the chlorine atom and the side chain of Asp86 (Fig. 6), and the electron-withdrawing properties of the carboxylate group on the aniline ring will also lead to increased acidity of N6, strengthening its hydrogen bond to Lys83.

A second series of 2,6,9-trisubstituted purines have been studied that share a common alkoxy substituent at C2 and possess a range of different amino/benzylamino groups at C-6 (Legraverend et al., 2000). In this series, C-6 substituents probe the specificity surface. The 3-(4-(1-benzylamino)-1-methyl-2-pyridyl)amino derivatives proved to be the most potent inhibitors in the series studied (IC₅₀ against CDK2/cyclin B, 60 nM). The crystal structure of CDK2/OL567, which contains a 4-methoxybenzylamino group on N6, revealed that the N6 substituent is surface exposed and contacts the His83 backbone His10 in the N-terminal domain (Legraverend et al., 2000).

Homologues of 3-benzylidenemidol-2-ones are a further class of inhibitors that effectively probe this site (Davis et al., 2001). The sulphamidoisopropylhydrazono group of one homologue projects out into the cleft, forming one hydrogen bond between a sulphamido oxygen atom and the backbone nitrogen of Asp86 and another hydrogen bond between the sulphamido amine and a side chain oxygen of Asp86.

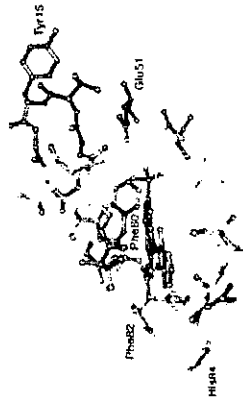


Fig. 6. Active site detail of CDK2 in complex with olomoucine sulphamate. The structure shows the interaction between olomoucine and Asp86. The structure was superimposed on the structure of the inhibitor Puxatland B. Atoms are colored from blue (displacement: 0 Å) through yellow to red (displacement: >2 Å).