

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite: 011 Evento: 378 Actuación: 523

Referencia: Expediente No. 14186994
Asunto: Solicitud de patente para: *"INHIBIDOR DE LA QUINASA REGULADORA DE LA SEÑAL DE APOPTOSIS"*.
Solicitante: GILEAD SCIENCES, INC.
Fecha de solicitud: 26 de Agosto de 2014

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 5556, notificado por fijación en lista el 17 de Mayo de 2016.

I. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a las objeciones hechas por el examinador frente a las reivindicaciones 1 y 2, mi representada respetuosamente señala su desacuerdo ya que considera que ambos términos objetados son claros para el experto en la técnica y están sustentadas en la memoria descriptiva.
2. El término "sales farmacéuticamente aceptables" está sustentado en la memoria descriptiva en las páginas 8 a 9. Asimismo, tal como indica el Examinador, existe un ejemplo de realización de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), que se trata del clorhidrato del compuesto de fórmula (I).

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siskel - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax In U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3. Por lo tanto, mi representada considera que el término “sales farmacéuticamente aceptables” representa una generalización razonable de lo descrito y ejemplificado en la presente solicitud. La persona experta en la técnica, con base en la información suministrada en la descripción y/o usando los métodos de rutina o análisis, podría extender la invención al alcance reivindicado.
4. Con respecto a la objeción del término “portador farmacéuticamente aceptable”, mi representada respetuosamente señala que la composición farmacéutica que se reivindica en la reivindicación 2 comprende un compuesto farmacéutico novedoso e inventivo junto con portadores farmacéuticamente aceptables que son de uso habitual en la formulación de composiciones de este tipo.
5. En efecto, tal y como se describe en la página 9 de la memoria descriptiva originalmente presentado, el término “portador farmacéuticamente aceptable” incluye excipientes o agentes tales como solventes, diluyentes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos y similares que no son perjudiciales para el compuesto de la invención o uso del mismo. El uso de tales portadores y agentes para preparar composiciones de sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica.
6. Asimismo, tal como se indica en la página 13 de la memoria descriptiva, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar para su suministro en forma de comprimidos sólidos, cápsulas, comprimidos oblongos, ungüentos, parches de piel, de liberación sostenida, comprimidos de desintegración rápida, preparaciones para inhalación, etc. Las composiciones farmacéuticas típicas se preparan y/o se administran usando métodos y/o procesos bien conocidos en la técnica farmacéutica.
7. Debido a que la composición de la presente invención puede ser formulada para ser suministrada por numerosas vías de administración, la persona experta en la materia con conocimientos en las técnicas de formulación sabría qué excipientes adecuados utilizaría para formular la forma de dosificación adecuada de acuerdo con la vía de administración elegida.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax: (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su despacho determinó un documento como relevante para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento **WO 2011008709** titulado "*Apoptosis signal-regulating kinase inhibitors*" que divulga compuestos de fórmula (I) que actúan como inhibidores de la cinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK1).

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. De acuerdo con el documento citado D1, mi representada respetuosamente presenta los siguientes argumentos:

2. Argumentos a favor de las características técnicas distintivas:

- 2.1. La característica técnica distintiva entre el compuesto de la reivindicación 1 de la presente invención y el Compuesto 218 de D1 (es decir, el Compuesto A según se denomina en la presente solicitud) es que en la reivindicación 1, la posición 2 y la posición 4 del anillo de benceno están sustituidos por F y metilo respectivamente, mientras que las posiciones correspondientes no están sustituidas (H) en D1. Además, D1 no enseña o sugiere la introducción de F y de metilo en la posición 2 y la posición 4 respectivamente de anillo de benceno del Compuesto 218.

3. Argumentos a favor sobre el problema técnico a resolver por la presente solicitud:

- 3.1. El Examinador sostiene que el problema técnico que pretende resolver la presente solicitud es proporcionar un inhibidor alternativo de la quinasa de la señal de apoptosis. Sin embargo, mi representada respetuosamente presenta su desacuerdo:

- 3.2. Como se describe en la página 5, líneas 13 a 15 del capítulo descriptivo, el problema técnico a resolver por la presente solicitud es el desarrollo de "compuestos que sean potentes y presenten perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación ASK1". En otras

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8660 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

palabras, el problema técnico a resolver es el desarrollo de compuestos que: (1) presenten perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados, (2) mientras que mantienen la potencia inhibidora ASK1. Las páginas 11 y 12 del presente capítulo descriptivo describen los siguientes objetivos de mejora de los perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos:

“...es un objetivo deseable el descubrir un compuesto que tenga una CE50 baja [...] en el desarrollo de fármacos, en general, se prefiere una menor CE50. Una unidad de medida útil asociada con CE50 es la CE50 ajustada a la unión a proteína (CE50- ajUP, tal como se utiliza en el presente documento). [...] Este valor mide la eficacia del fármaco corregida por, o correlacionada con, la cantidad de fármaco que está disponible en el sitio diana de acción.

Otra propiedad deseable es tener un compuesto con una proporción baja de flujo de salida de membrana celular determinada mediante estudios de permeabilidad en células CACO. Se prefiere una proporción de flujo de salida $((B/A)/(A/B))$ inferior a 3,0. Es de esperar que un compuesto con una proporción mayor a 3 esté sometido a un rápido flujo de salida activo de la célula y puede no durar lo suficiente en la célula como para que se alcance una eficacia máxima.

Otro objetivo deseable es descubrir un fármaco que exhiba una inhibición mínima fuera de la diana. Esto es, un fármaco que inhiba mínimamente las enzimas Cyp450 (citocromo P450). Más particularmente, se desea un fármaco que sea un inhibidor débil de cyp3A4, la más importante de las enzimas P450. [...] Generalmente, se considera un inhibidor débil un compuesto que exhibe un CI50 de CYP3A4 mayor a 10µM.

Una medida útil para comparar la inhibición de cyp3A4 entre los candidatos a droga es la proporción de la inhibición de cyp3A4 y la CE50 ajustada a la unión a proteína. [...]. Se prefiere una proporción más alta en esta medida como indicativa de menor potencial de inhibición de cyp3A4.”

De acuerdo con la divulgación anterior, se puede ver que el objeto de la presente solicitud es descubrir compuestos que presenten perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados, mientras que mantienen la potencia inhibidora ASK1. Los perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados incluyen un valor inferior de CE50- ajUP, una proporción más baja de flujo de salida $((B/A)/(A/B))$, mayor CI50 CYP3A4, así como mayor proporción de CYP3A4 CI50 / CE50- ajUP.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax: (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4. El compuesto reivindicado logra efectos técnicos beneficiosos e inesperados:

4.1. Mi representada señala que el compuesto reivindicado logra efectos técnicos beneficiosos e inesperados en vista de D1, y aborda el problema técnico a resolver.

4.2. El presente capítulo descriptivo proporciona datos comparativos entre el compuesto de la reivindicación 1 y compuestos de referencia (incluyendo el Compuesto 218 de D1, citado por el Examinador) en las páginas 41-43. Específicamente, el compuesto de la reivindicación 1 muestra un valor mucho menor de CE50- ajUP, una relación de flujo de salida $((B / A) / (A / B))$ más pequeña, mayor CI50 CYP3A4, así como mayor proporción de CI50 CYP3A4 / CE50- ajUP en comparación con el compuesto A (Compuesto 218 de D1), mientras que el valor de CE50 se mantiene comparable y el de CI50 funcional. Los datos comparativos se enumeran a continuación:

4.2.1. El compuesto de la reivindicación 1 tiene un CE50- ajUP que es 4 veces menor que el del Compuesto A, lo que indica que el compuesto reivindicado tiene mejor eficacia en el sitio diana de acción en comparación con el Compuesto A.

4.2.2. El compuesto de la reivindicación 1 tiene una relación de flujo de salida que es 4,6 veces (1,3 vs 6.0) menor que la del Compuesto A, lo que indica el compuesto reivindicado tiene más duración suficiente en la célula para lograr la máxima eficacia en comparación con el Compuesto A.

4.2.3. El compuesto de la reivindicación 1 tiene un valor de CI50 CYP3A4 que es 10 veces mayor que la del Compuesto A (11 μ m vs 1.1 μ m), lo que indica que el compuesto reivindicado es un inhibidor de CYP3A4 más débil en comparación con el Compuesto A y exhibe una inhibición mínima fuera de la diana.

4.2.4. El compuesto de la reivindicación 1 tiene un valor de CI50 CYP3A4 / CE50- ajUP que es 43 veces mayor que para el Compuesto A, indicando también menor potencial de inhibición de CYP3A4 en comparación con el Compuesto A.

4.2.5. El compuesto de la reivindicación 1 también tiene un valor inferior de CL, un porcentaje mayor de biodisponibilidad y un tiempo de vida media en ratas mayor en comparación con el Compuesto A.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax: (57-1) 211 8850 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4784 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- 4.3. Los datos anteriormente presentados demuestran que el compuesto de la reivindicación 1 tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas superiores e inesperadas cuando se compara con el compuesto más cercano de la técnica anterior de D1, es decir, tiene un valor inferior de CE50- ajUP, una relación de flujo de salida $((B / A) / (A / B))$ más pequeña, mayor CI50 CYP3A4, así como una mayor proporción de CI50 CYP3A4 / CE50- ajUP y similares.
- 4.4. En otras palabras, el compuesto de la reivindicación 1 tiene mejor eficacia en el sitio diana de acción, tiene más duración suficiente en la célula para lograr la máxima eficacia, muestra una inhibición mínima fuera de la diana, y tiene menor potencial de inhibición de CYP3A4.
- 4.5. A su vez, la introducción de F y metilo en el anillo de benceno resulta en una actividad comparable y no conduce a una disminución de la actividad, lo que también muestra un efecto técnico inesperado en vista de D1.
5. **El experto en la técnica no concebiría fácilmente la sustitución de H en la posición 2 y en la posición 4 del anillo de benceno con metilo o F con el fin de llegar al compuesto de la reivindicación 1:**

5.1. El Examinador alega que el experto en la técnica concebiría fácilmente la sustitución de H en la posición 2 y en la posición 4 del anillo de benceno con metilo o F con el fin de llegar al compuesto de la reivindicación 1 y predeciría que el compuesto resultante tendría el efecto deseado. Sin embargo, frente a esta objeción, mi representada respetuosamente presenta su desacuerdo por las siguientes razones:

5.1.1. D1 da a conocer un compuesto utilizado como inhibidor de ASK1 y da a conocer los valores de CI50 para la inhibición de ASK1 de algunos compuestos específicos. Sin embargo, D1 es totalmente silente con respecto a los perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos de los compuestos. Asimismo, D1 no describe ningún objetivo relacionado con descubrir compuestos que tengan perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados mientras que mantengan la potencia inhibitoria ASK1, y que la mejora de los perfiles farmacocinéticos y/o

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

farmacodinámicos incluyen un menor CE50- ajUP, una relación de flujo de salida ((B / A) / (A / B)) más pequeña, mayor CI50 CYP3A4, así como mayor proporción de CYP3A4 CI50 / CE50- ajUP.

5.1.2. El experto en la técnica no sabría que las modificaciones de los compuestos de D1 (tal como el compuesto 218) mediante la introducción de F y metilo mejoraría los perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos de los compuestos, y mucho menos se daría cuenta del valor inferior de CE50- ajUP, una relación de flujo de salida ((B / A) / (A / B)) más pequeña, mayor CI50 CYP3A4, así como mayor proporción de CI50 CYP3A4 / CE50- ajUP y similares.

5.2. Frente a la información divulgada de D1, el experto en la técnica no sería capaz de predecir si la potencia inhibidora ASK1 del Compuesto 218 se mantiene después de la introducción de metilo y F.

5.3. De los valores de CI50 divulgados en las páginas 176-189 de D1, se puede ver que la relación estructura-actividad de los compuestos de D1 es muy cercana, y un pequeño cambio de un sustituyente o en la posición del sustituyente puede conducir a una disminución dramática en la actividad. Por ejemplo, los compuestos 8 y 9 sólo difieren en el punto de unión de la piridina a la carboxamida, pero el Compuesto 8 presenta una disminución en el valor de CI50 de más de 5:

8	N-(3-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,3'-bipyridine-5-carboxamide	220.
9	N-(3-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-3,4'-bipyridine-2'-carboxamide	42

5.4. Otro grupo de compuestos de D1, los compuestos 192, 196, 197 y 200 muestran la influencia del sustituyente metilo en la potencia. Puede observarse que estos compuestos tienen estructuras similares a la del compuesto reivindicado.

5.4.1. Los compuestos 192 y 197 sólo difieren en que un sustituyente metilo se introduce en la posición 2 del fenilo del compuesto 197, pero el compuesto 197 presenta un aumento casi de 7 veces en el valor de CI50, lo que indica una disminución de casi 7 veces en la actividad después de la introducción del metilo.

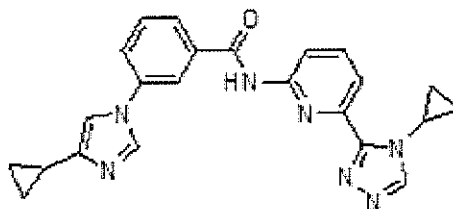
“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

5.4.2. Los compuestos 192 y 196 también se diferencian en que un sustituyente metilo se introduce en el fenilo del compuesto 196, pero el compuesto 196 presenta un aumento de casi 180 veces en el valor de CI50, lo que indica una disminución espectacular en la actividad después de la introducción del metilo.

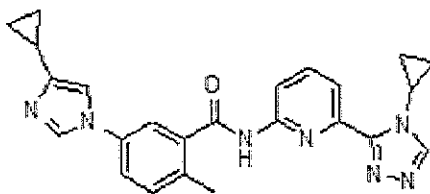
5.4.3. Además, sólo el cambio de posición del metilo da lugar a grandes cambios en la actividad. Los compuestos 196 y 200 sólo difieren en la posición del metilo, pero el compuesto 200 presenta una disminución de 114 en el valor de CI50.

- Compuesto 192 CI50=7:



3-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(6-(4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)benzamide

- Compuesto 197 CI50=47:



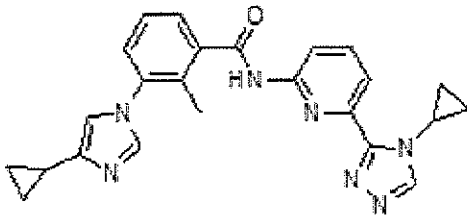
5-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(6-(4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)-2-methylbenzamide

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax: (57-1) 211 8660 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

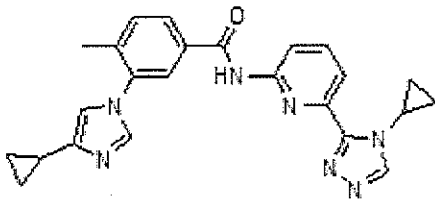
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- Compuesto 196 CI50=1257:



3-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(6-(4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)-2-methylbenzamide

- Compuesto 200 CI50=11:



3-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(6-(4-cyclopropyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)-4-methylbenzamide

5.5. La adición de un sustituyente F también tiene gran influencia en la potencia del compuesto. Los Compuestos 1 y 2 de D1 sólo se diferencian en que se introducen sustituyentes F en el compuesto 1. Sin embargo, el compuesto 1 tiene un aumento de 7 veces en el valor de CI50 (39149 vs 5587), lo que indica una disminución de 7 veces en la actividad después de la introducción del F:

No.	Compound	IC50
1	5-(2,5-difluorophenyl)-N-(3-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)nicotinamide	39149
2	N-(3-(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)-5-phenylnicotinamide	5587

5.6. Por lo tanto, en lo que se refiere a los compuestos de D1, la adición de sustituyente metilo o flúor en el fenilo y los cambios de las posiciones de los sustituyentes harían impredecible la actividad. Sin beneficiarse de la divulgación de la presente solicitud, el

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

experto en la técnica no sería capaz de predecir si la potencia deseada se mantiene después de la introducción de metilo y F.

6. Así pues, el compuesto de la reivindicación 1 de la presente solicitud, el cual tiene perfiles farmacocinéticos y / o farmacodinámicos mejorados a la vez que mantiene la potencia inhibidora ASK1 deseada, no es evidente a la luz de la divulgación de D1. Como consecuencia de lo anterior, la reivindicación independiente 1 es inventiva sobre el estado del arte citado. Consecuentemente, las reivindicación 2 es también inventiva en virtud de su dependencia de la reivindicación 1.

V. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que la Dirección de Nuevas Creaciones tenga observaciones adicionales a la patentabilidad del invento, solicito emitir un nuevo requerimiento en el marco del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000.

Señor Director,


ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-10647-0841-0005-8
JBN\JBN\ID-289919\WPC10647
No. M-2016-289919\JBN

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8850 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com