

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2016/0004987

Asunto: Solicitud de patente para: 1H-1, 8-NAFTIRIDIN-2-ONAS COMO
COMPUESTOS ANTIPROLIFERATIVOS

Solicitante: NATCO PHARMA LIMITED

Fecha de solicitud: 05 de diciembre de 2016

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 No. 717, notificado por fijación en lista el 22 de enero de 2018., para lo cual pedí plazo adicional el 17 de abril de 2018.

I. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. El examinador menciona que la definición de L1 no es clara. A este respecto, la solicitante desea resaltar que la solicitud debe ser leída como un todo, y la persona versada en la materia reconocería inmediatamente la expresión “un enlace doble carbono-carbono”, la cual representa el grupo sin sustitución: $-C(H)=C(H)-$. Por ende, el término “un enlace doble carbono-carbono” es claro.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - 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 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

1. D1, referido al documento “WO 2007133560” titulado “Acetylenic Heteroaryl compounds”:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2007133560	1 a 10	Nivel inventivo

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. El Examinador considera al documento D1 como el estado previo más cercano a la presente invención, puesto que divulga compuestos (fórmula II), los cuales son inhibidores T135I (ej. 20 y reivindicación 7).

También menciona, que el efecto atribuido a la invención reclamada no se puede determinar, ya que en la anterioridad D1 se expone que sus compuestos son activos frente a T315I y en la presente solicitud, no se compara la actividad de sus compuestos frente a los del estado de la técnica para evidenciar un efecto mejorado o sorprendente de la selección reclamada. En consecuencia, prosigue, la persona del oficio normalmente versada en la materia escogería una selección de compuestos de aquellos revelados en D1, con el objetivo de llegar a la materia reclamada con la expectativa también, de que fuere activa frente a T135I.

2. A este respecto, tal como se menciona en la Descripción de la presente invención, el arte previo describe compuestos los cuales son selectivos contra las cinasas BCR-ABL, las cuales poseen una mutación de tipo T315, siendo el Ponatinib un ejemplo clave. Sin

embargo, se ha encontrado que los compuestos conocidos que inhiben las cinasas BCR-ABL con mutación T315, poseen peligrosos efectos adversos. Por ejemplo, el Ponatinib posee una alerta de seguridad de parte de la FDA (Anexo 1.1), en vista al incremento en el riesgo de coágulos sanguíneos y estrechamiento de los vasos sanguíneos. Cabe aclarar, que dichos efectos adversos constituyen una amenaza potencial a la vida de los pacientes.

Por otro lado, los inventores han encontrado sorpresivamente compuestos acorde a la Reivindicación 1, (y en particular el compuesto designado como NRC-21T) que son inhibidores efectivos de la mutación T315I de la cinasa BCR-ABL, los cuales no ocasionan efectos adversos potencialmente dañinos a la vida humana, a diferencia de los observados en medicamentos como el Ponatinib. Tal y como se menciona en la página 37, líneas 11 a 12 de la Descripción (ver: conclusión):

“(...) NCR-21T es un fármaco experimental más seguro que el Ponatinib. Además, el NRC21T tiene valores IC_{50} comparables con Ponatinib”.

Lo anterior se confirma con datos experimentales proporcionados de la misma manera en la Descripción, en particular:

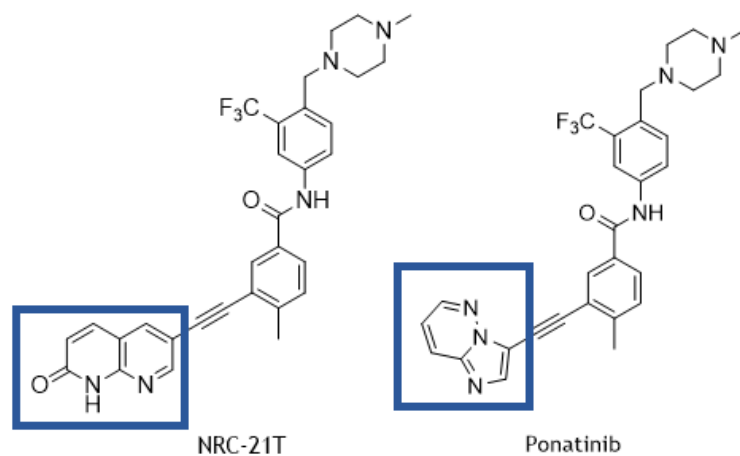
- (I) La información dada en el Ejemplo 10 de las páginas 34 y 35 y Tabla 1A de la Descripción, muestra que NRC-21T y el Ponatinib tienen eficacias comparables (Incluyendo los valores IC_{50} de 8 nM y 14 nM respectivamente, en líneas celulares portadoras de la mutación T315I; y
- (II) La información dada en el Ejemplo 12 de las páginas 36 a 39 de la Descripción, muestra que la dosis máxima tolerada del compuesto NRC21T está alrededor de 2000 mg/kg cuando se compara con tan la dosis máxima tolerada de Ponatinib, de tan solo 50 mg/kg.

Mientras que el compuesto NRC-21T y el Ponatinib tienen eficacias similares, se ha encontrado que el compuesto nuevo NRC-21T es más de cuarenta veces menos tóxico que el Ponatinib, tal y como se determinó a través de una evaluación de dosis máxima tolerada.

La eficacia clínica superior de los compuestos de la invención es confirmada por los resultados de la Tabla del ejemplo 12 de la Descripción, la cual muestra que el

compuesto NRC-21T causó una remoción completa de los tumores, en ratones inoculados con líneas celulares tumorales portadores de la mutación T315I, después de 15 días de tratamiento con dicho compuesto en una dosis de 200 mg/kg. En contraste, la alta toxicidad del Ponatinib fue consistentemente fatal para el resto de los ratones, puesto que después de tan solo 11 días y administrándoles una dosis de 50 mg/kg, todos los ratones que siguieron el tratamiento con Ponatinib murieron.

3. Por otro lado, se considera que la característica estructural responsable tanto de la eficacia, como de la toxicidad disminuida de los compuestos de la presente invención es el farmacóforo 7-oxo-8H-1,8-naftidrina, tal y como se muestra en el siguiente esquema:



Dicho farmacóforo difiere de la estructura del Ponatinib, el cual contiene un heterociclo de nitrógeno distinto, y no contiene un grupo oxo.

La importancia del farmacóforo 7-oxo-8H-1,8-naftidrina, se demuestra en el reporte computacional adjunto (Anexo 1.2), el cual indica que se esperaría un mejor acoplamiento de parte de los compuestos de la presente invención, al ser comparados con Ponatinib (compuesto del arte previo) y NRC-21A (compuesto de referencia), debido al farmacóforo 7-oxo-8H-1,8-naftidrina y en particular al grupo oxo de dicha fracción heterocíclica que contiene nitrógeno. Como es conocido por la persona versada en la materia, el grupo oxo aumentará la interacción de la molécula con el receptor y/o mutación a través de enlaces de hidrógeno. Por su parte, el heterociclo de 8 carbonos (a diferencia del de 6 carbonos del Ponatinib) proporcionará más interacciones hidrofóbicas, aumentando el tamaño de los bolsillos hidrofóbicos con el receptor y/o mutación. Dichas características de la

molécula NRC-21A, marcan la diferencia con moléculas del estado del arte como el Ponatinib.

Por otra parte, los resultados en la solicitud demuestran que los compuestos de acuerdo con la invención proporcionan un tratamiento eficaz de trastornos proliferativos tales como leucemia mieloide crónica, sin tener los efectos secundarios potencialmente mortales asociados con compuestos conocidos tales como Ponatinib. Esto representa un avance clínico muy significativo en el tratamiento de trastornos propensos a la resistencia a los medicamentos, como la leucemia mieloide crónica.

4. Con respecto al documento D1 señalado como arte previo por el Examinador, D1 describe un gran número de diversos compuestos heteroarilo acetilénicos con referencia a la fórmula I (ver las páginas 2 y 3 de D1). Estos compuestos son descritos como inhibidores de proteína cinasa (página 1, primer párrafo).

Algunos compuestos descritos en D1 tienen la estructura general:



Además, en D1 el grupo heteroarilo está representado por "Anillo T". Este grupo se define como un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 a 4 átomos de nitrógeno. En la página 14, se dan ejemplos bicíclicos del Anillo T. Según lo observado por el Examinador, D1 no describe compuestos en los que el anillo T del grupo heteroarilo es 7-oxo-8H-1,8-naftidrí-3-ilo, como en los compuestos de la Reivindicación 1 de la presente invención.

La actividad de los compuestos de D1 se describe en la página 85 de D1: "*algunos de estos compuestos*" demostraron actividades antiproliferativas contra "*células BAF3 transfectadas con Bcr-Abl de tipo natural o con el mutante Bcr-Abl T315I [... en] el intervalo de 1-100 nM*". No se proporcionan más detalles con respecto a la actividad de los compuestos de D1.

Por el contrario, los compuestos de la invención demuestran ser (i) eficaces para inhibir las quinasas BCR-ABL y especialmente las que tienen una mutación T315 (con valores de CI_{50} tan bajos como 14 nM) y (ii) tienen una toxicidad sorprendentemente baja.

De esta manera, el problema técnico a resolver por parte de la presente invención, en comparación a D1, es la provisión de inhibidores de cinasa de BCR-ABL que tengan buena eficacia y toxicidad reducida.

D1 no discute los problemas asociados a la toxicidad de los inhibidores de la quinasa BCR-ABL, ni tampoco describe compuestos que comprenden un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno y un sustituyente oxo.

Por tanto, no hay ninguna sugerencia en D1 de que, de todos los grupos heterocíclicos disponibles, justamente el grupo 7-oxo-8H-1,8-naftidrín-3-ilo, (presente en los compuestos de la presente invención) conduzca a compuestos que mantienen una buena eficacia inhibitoria para la cinasa BCR-ABL (incluido el mutante T315) y una toxicidad significativamente reducida, lo cual conduce a una dosis máxima tolerada muy aumentada. De esta manera, los compuestos de la presente invención no habrían sido obvios sobre la base de D1.

Por tanto, la materia divulgada en la presente invención presenta nivel inventivo, de la misma manera que las actuales Reivindicaciones 1 a 10.

Finalmente, la solicitante desea resaltar que la presente solicitud de patente ha sido otorgada en los Estados Unidos, bajo el número US 9,765, 072 B2.

IV. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

V. ANEXOS

1. Evidencia técnica suministrada por la solicitante:
 - 1.1. Alerta de seguridad para el Ponatinib emitida por la FDA;
 - 1.2. Reporte computacional comparativo entre las moléculas NRC-21T, NRC-21A y Ponatinib.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-17766-0841-0004-2

SGC\SGC\ID-300713\WPC17766

No. M-2018-300713\SGC