

Señor Director

**NUEVAS CREACIONES**

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

**Referencia:** Expediente No. NC2017/0001178  
**Asunto:** Solicitud de patente para: *“DERIVADO DE PIRIDONA QUE TIENE UN GRUPO TETRAHIDROPIRANIL METILO”*  
**Solicitante:** DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED  
**Fecha de solicitud:** 07 de febrero de 2017

**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 **2318**, notificado por fijación en lista el 01 de marzo de 2018.

**I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO**

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por **32** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

**1.** Se han eliminado las reivindicaciones 32 a 40 y 42 a 53 de manera que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene reivindicaciones dirigidas al tratamiento de enfermedades mediadas por la hiperfunción de la quinasa Axl, ni usos de los compuestos reivindicados, y tampoco contienen materia repetida.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

## **II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD**

1. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 49 a 53 por incluir materia no patentable de acuerdo con el artículo 14 por referirse a usos de los compuestos reivindicados, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, razón por la cual esta objeción se debe tener por superada.

2. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 42 a 8 por relacionarse con el tratamiento de enfermedades mediadas por la hiperfunción de la quinasa Axl, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, razón por la cual esta objeción se debe tener por superada.

3. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 32 a 40 dado que son repetitivas y no contienen características técnicas adicionales a lo reclamado en las reivindicaciones precedentes, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, razón por la cual esta objeción se debe tener por superada.

### III. 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 US 2013281428 titulado *"Pyridone derivatives"* que enseña derivados de piridona que son inhibidores Axl.

#### EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En primer lugar, el Examinador específicamente se refiere al ejemplo 14 de D1, en donde indica que R1 es un grupo 1,4-dioxano unido al anillo de dihidropiridina mediante un grupo metilo. El Examinador describe este compuesto como el *"estructuralmente más cercano"* a los compuestos de formula (I) de la presente invención. Los compuestos de formula (I) y los compuestos del ejemplo 14 de D1 se muestran en la comparación siguiente. Las flechas de doble dirección indica el grupo tetrahidropirano en la formula (I) y el grupo dioxano en D1.

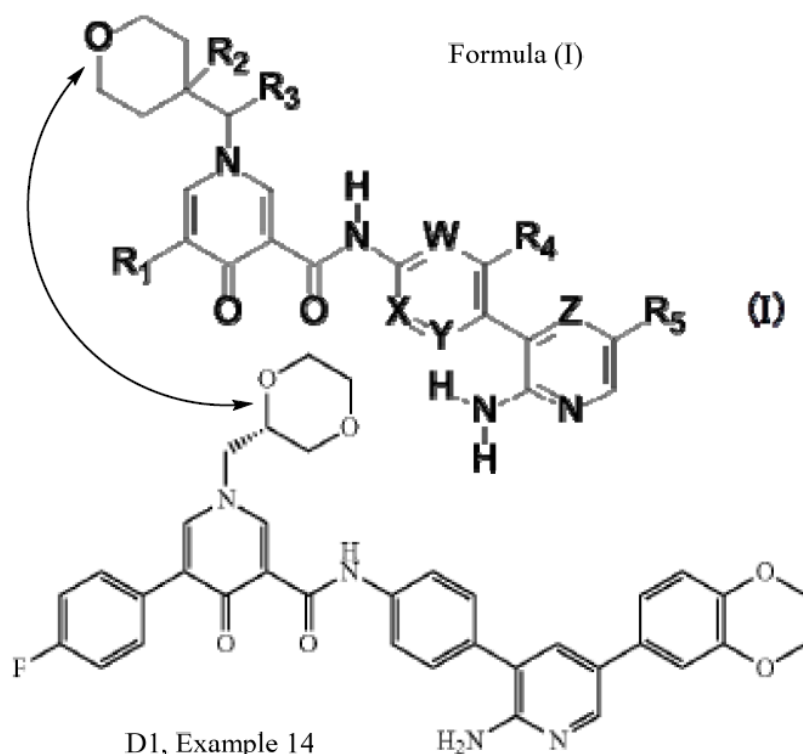


**Figura 1.** Comparación de los compuestos de fórmula (I) y del ejemplo 14 de D1.

Como se puede observar, los compuestos reivindicados de fórmula (I) no incluyen un anillo 1,4-dioxano como si ocurre en el ejemplo 14 de D1. En su lugar, los compuestos de fórmula (I) incluyen un anillo tetrahidropirano. El anillo 1,4-dioxano de D1 tiene dos átomos de oxígeno; el anillo tetrahidropirano de los compuestos de fórmula (I) sólo tienen un átomo de oxígeno. Los átomos de oxígeno en el anillo 1,4-dioxano de D1 están en posición orto y meta; el único átomo de oxígeno del anillo tetrahidropirano de fórmula (I) está en una posición para.

Los compuestos reivindicados son estructuralmente diferentes de los compuestos del ejemplo 14 de D1. El oxígeno es una especie reactiva y su inclusión afecta la reactividad del compuesto. Tanto el número de átomos de oxígeno como la posición de cada uno de ellos afecta la reactividad. Una persona normalmente versada en la materia no esperaría

que los compuestos de fórmula (I) se comportaran de la misma manera de los compuestos del ejemplo 14 de D1. Los compuestos de fórmula (I) tienen un grupo heterocíclico con la mitad de oxígenos de los que están presentes en el ejemplo 14 y no hay oxígenos en posiciones similares. D1 no incluye ninguna discusión que sugiera que los compuestos de fórmula (I) pudiesen actuar como inhibidores Axl como sí los compuestos del ejemplo 14. D1 solamente representa una invitación a conducir una investigación, pero no representa una guía real para una persona normalmente versada en la materia para llegar a los compuestos aquí reivindicados sin la necesidad de llevar a cabo experimentos para determinar su funcionalidad.

Adicionalmente, los compuestos reivindicados muestran un resultado sorprendente que no podría haber sido predicho a partir de D1. Los ejemplos de prueba 4 y 5 de la presente solicitud muestran la comparación de los compuestos reivindicados con los compuestos del ejemplo 9 de D1. En la presente solicitud, el compuesto del ejemplo 9 se nombra como el compuesto A de las referencias de patente 33 (número de publicación internacional WO2013/115280, que corresponde a D1). El compuesto del ejemplo 9 de D1 es conocido por tener alta actividad inhibitoria Axl, pero también se sabe que causa denegación irreversible del fotoreceptor retinal en administración a largo tiempo en ratones.

En el ejemplo de prueba 5, NIH-3T3-Axl #7 (células preparadas para la transfección de células NIH3T3 con el retrovirus pLXSN teniendo un inserto de longitud completa de cADN Axl) fueron trasplantadas en bloque en ratones hembra NOG. Cuando el volumen estimado del tumor en el ratón alcanzó aproximadamente 500mm<sup>3</sup>, el tratamiento fue administrado oralmente dos veces al día durante cinco dosis continuas. El tratamiento fue seleccionado desde el compuesto A (como hidrato monoclóruo a 25, 4.2, o 0.7 mg/kg), el compuesto del ejemplo 124 (a 50, 12.5, 3.1, o 0.8 mg/kg), o el compuesto del ejemplo 128 (a 50, 12.5, 3.1, o 0.8 mg/kg).

El compuesto A administrado a 25 y 4.2 mg/kg exhibe un distintivo efecto de regresión del tumor. Los compuestos de los ejemplos 124 y 128 administrados a 3.1 mg/kg (una dosis menor que la del compuesto A) casi inhiben completamente el crecimiento del tumor durante el periodo de administración. Adicionalmente, los compuestos de los ejemplos 124 y 128 administrados a 50 y 12.5 mg/kg exhiben un distintivo efecto de regresión del tumor. De acuerdo a lo anterior, los compuestos reivindicados son al menos igualmente efectivos como el compuesto A para detener el crecimiento del tumor y promover la regresión del mismo.

El ejemplo de Prueba 4 de la presente solicitud demuestra que los compuestos reivindicados son potentes agentes anticancerosos, como se muestra en el Ejemplo de Prueba 5, sin causar los efectos secundarios negativos atribuibles a los compuestos del Ejemplo 9 de D1. Específicamente, el Compuesto A y los compuestos de Ejemplos 124, 128 y 129 se administraron a ratones hembra NOG. Todos los ratones tratados con el Compuesto A (como dihidrato de monohidrocloruro a 100 mg/kg, n = 8) exhibieron degeneración de leve a moderada y adelgazamiento de la capa nuclear externa y la capa de células de conos y bastones en la retina. En contraste, no se encontró cambio histológico en la retina en ninguno de los ratones (n = 8) en los grupos tratados con los compuestos del Ejemplo 124, Ejemplo 128, o el Ejemplo 129 (100 o 200 mg / kg).

Tomados en conjunto, los resultados de los Ejemplos de prueba 4 y 5 demuestran que los compuestos reivindicados tenían una actividad antitumoral comparable a la del Compuesto A de D1 a dosis comparables. Pero los compuestos reivindicados no demostraron efectos secundarios retinianos negativos, incluso al doble de la dosis a la que el Compuesto A demostró efectos secundarios negativos consistentes. Estos resultados no pudieron haberse predicho desde D1. Un experto habría esperado que los compuestos

con actividad antitumoral similar al Compuesto A también causarían efectos secundarios negativos similares.

El Examinador argumenta que los datos descritos anteriormente no establecen obviedad porque no incluye una comparación de los compuestos reivindicados de Fórmula (I) con el compuesto del Ejemplo 14 de D1, que el Examinador describe como el compuesto estructuralmente más cercano. Sin embargo, demostrar resultados sorprendentes solo comparando los compuestos reivindicados con los compuestos estructuralmente más similares de la técnica anterior no es un requisito legal en Colombia. En cambio, de acuerdo con el Artículo 18 de la Decisión 486, una etapa de la invención se establece legalmente cuando los compuestos reivindicados no se derivan obviamente de la técnica anterior. No se requiere una función o efecto mejorado para cumplir con el estándar legal de no evidencia.

Los compuestos reivindicados no se derivan obviamente de la técnica anterior. Como se describió anteriormente, D1 no enseña ni sugiere un anillo de tetrahidropirano unido al anillo de dihidropiridina a través de un grupo metilo. Un experto en la técnica no tendría motivación para sustituir el anillo de dioxano de D1 por el anillo de tetrahidropirano reivindicado. Un experto tampoco tendría motivos para esperar que tal inclusión condujera no solo a compuestos con alta actividad inhibidora de Axl, sino también que los compuestos no causarían la degeneración de los fotorreceptores retinianos.

Por al menos alguna de las razones anteriormente expuestas, es evidente que una persona normalmente versada en la materia partiendo únicamente de las enseñanzas de D1 no habría llegado a los compuestos reivindicados en la presente invención.

#### **IV. 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. Subsidiariamente, en caso de que su despacho considere que la modificación introducida al pliego amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

#### **V. ANEXOS**

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por **32** reivindicaciones de la presente solicitud.
2. Pago en línea correspondiente a la solicitud de segundo Examen de patentabilidad

Señor Director,

**ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI**

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908 del C.S.J.

COLO-15869-0841-0059-0  
DPG\DPG\ID-301486\WPC15869  
No. M-2018-301486\DPG