

DOCTOR
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2017/0004603
SOLICITUD PATENTE: INHIBIDORES DE REPLICACIÓN DEL VIRUS RESPIRATORIO INICIAL (RSV) DERIVADOS DE 1'-[1H- 1,3-BENZODIAZOL-2-IL]METIL}-ESPIRO[CICLOPROPANO-1,3'-INDOL]-2'-ONA O 1'-[1H-1,3- BENZODIAZOL-2-IL]METIL)ESPIRO[CICLOPROPANO-1,3'-PIRROLO [2,3-C]PIRIDIN]'(1'H)-ONA, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN
SOLICITANTES: REVIRAL LIMITED

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL DE FONDO OFICIO NO. 10042
NOTIFICADO EL 17 DE AGOSTO DE 2018.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C., identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada del solicitante **REVIRAL LIMITED.**, por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 10042, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
 - Un resumen de los cambios efectuados a las reivindicaciones.
- ii. Adjunto a este memorial se presenta:
 - Nuevo capítulo reivindicatorio. Con control de cambios y en limpio.

1. De la solicitud de patente

Título

- El examinador sugiere incluir en el título la actividad sincitial para que el título divulgue es su totalidad la invención

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha modificado el título de la siguiente manera

INHIBIDORES DE REPLICACIÓN DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (RSV) DERIVADOS DE 1'-[1H- 1,3-BENZODIAZOL-2-IL]METIL}-

ESPIRO[CICLOPROPANO-1,3'-INDOL]-2'-ONA O 1'-[1H-1,3- BENZODIAZOL-2-IL]METIL) ESPIRO[CICLOPROPANO-1,3'-PIRROLO [2,3-C]PIRIDIN]'(1'H)-ONA, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Descripción

- El examinador objeta el capítulo descriptivo porque en este no se encuentra sustento para la actividad inhibidora del virus sincitial de la totalidad de los compuestos reivindicados. El examinador, sugiere limitar los compuestos reivindicados a aquellos que se encuentran enteramente sustentados en la descripción.

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha limitado los compuestos reivindicados a los compuestos que se muestran en los ejemplos 1 y 7 del capítulo descriptivo.

2. Determinación del Estado de la Técnica (Art 30 D486):

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró el siguiente documento relevante:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2013068769	"Pharmaceutical compounds"	16/Mayo/2012

3. Examen de patentabilidad.

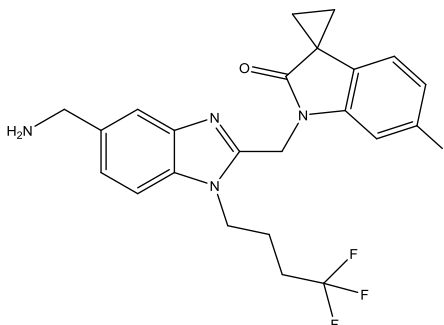
Nivel Inventivo.

El examinador considera que la reivindicación 1, así como las reivindicaciones 2 a 12, carecen de nivel inventivo frente a D1 (WO2013068769).

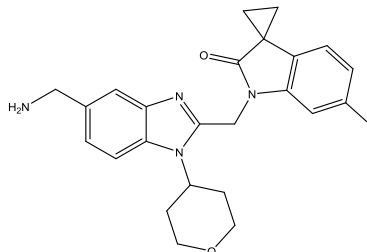
En primer lugar, el solicitante quisiera manifestar que la objeción sobre la falta de nivel inventivo ha sido subsanada al limitar los compuestos reivindicados a los compuestos mostrados en los ejemplos 1 y 7. Estos compuestos se reivindican en las nuevas reivindicaciones 1 y 2 respectivamente.

Los compuestos de las nuevas reivindicaciones 1 y 2 tienen la siguiente estructura:

Reivindicación 1 (RV521)



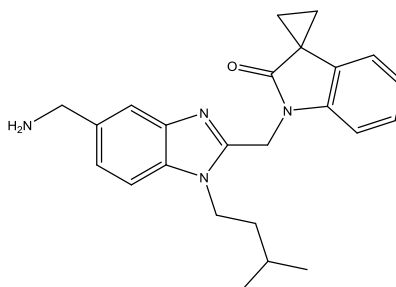
Reivindicación 2 (RV956)



En ambos compuestos el anillo indol (anillo que se muestra a la derecha de las estructuras arriba mostradas) se sustituye en la misma posición con un átomo de flúor. Este es un sustituto clave, en una posición clave de la estructura general, con respecto a lo que concierne a la actividad antiviral del compuesto.

Con el fin de probar la efectividad de los compuestos de las nuevas reivindicaciones 1 y 2 se han realizado comparaciones entre estos compuestos reivindicados con un compuesto de prueba el cual corresponde al ejemplo 2 del D1 (WO2013068769). El compuesto de prueba se conoce como RV039 y tiene la siguiente estructura:

RV039:



El solicitante quisiera manifestar que las pruebas y la siguiente explicación fueron desarrollada por el Dr. Stuart Cockerill inventor tanto en la PCT/GB2015/052920 cuya fase nacional en Colombia corresponde al expediente NC2017/0004603 como del D1 (WO/2013/068769).

Comparación de los datos presentados en la solicitud NC2017/0004603 para los compuestos RV521 (), RV956 (compuesto de la nueva reivindicación 2) y RV039 (compuesto revelado en el D1)

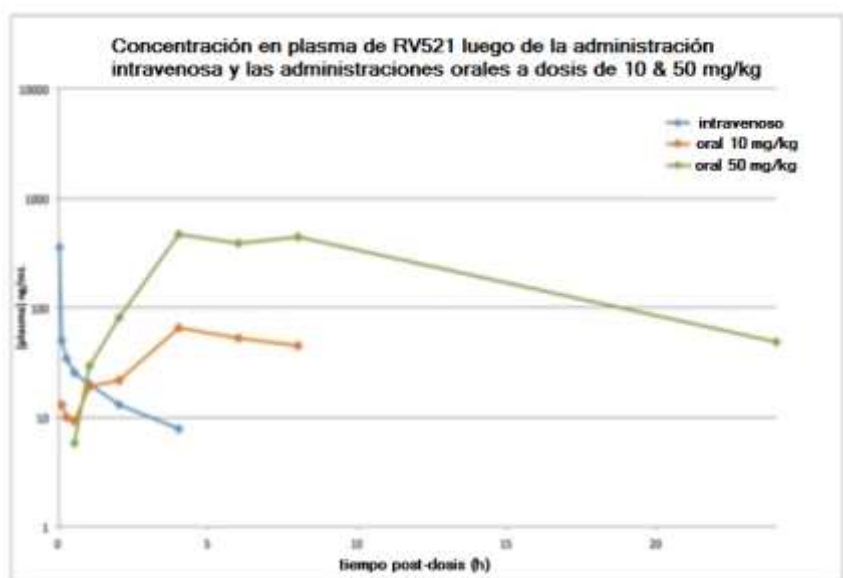
En el ensayo de reducción de placas de RSV que se encuentra en el capítulo descriptivo (tabla 1 pagina 34) el IC50 para el RV521 es 2.1nM y para el RV956 es 1.6nM. el compuesto RV039 tiene un IC50 de 3.1nM (ver tabla 4 página 37). En estos ensayos se puede ver claramente que RV521 (compuesto de la nueva reivindicación 1), RV956 (compuesto de la nueva reivindicación 2) son significativamente más potentes que RV039 (compuesto revelado en el D1).

Cuando el RV039 se administra oralmente a ratas no logra alcanzar la concentración de plasma cercana a su concentración media inhibitoria máxima ajustada en plasma IC50. En contraste, tanto la RV521 como la RV956 logran concentraciones

significativamente en exceso con relación a sus IC50. En resumen, por lo tanto, los datos aquí citados muestran que tanto RV521 como RV956 son superiores a RV039 como candidatos para un medicamento antiviral.

Datos farmacocinéticos y de biodisponibilidad para RV521 (compuesto de la nueva reivindicación 1) y RV039 (compuesto revelado en el D1) en ratas.

Se estudio la farmacocinética del compuesto RV521 en ratas utilizando una dosis de 1mg/kg (intravenoso) y dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg (administración oral) utilizando el método descrito en ejemplo 11: formulación acuosa. De estas pruebas se obtuvo lo siguiente:

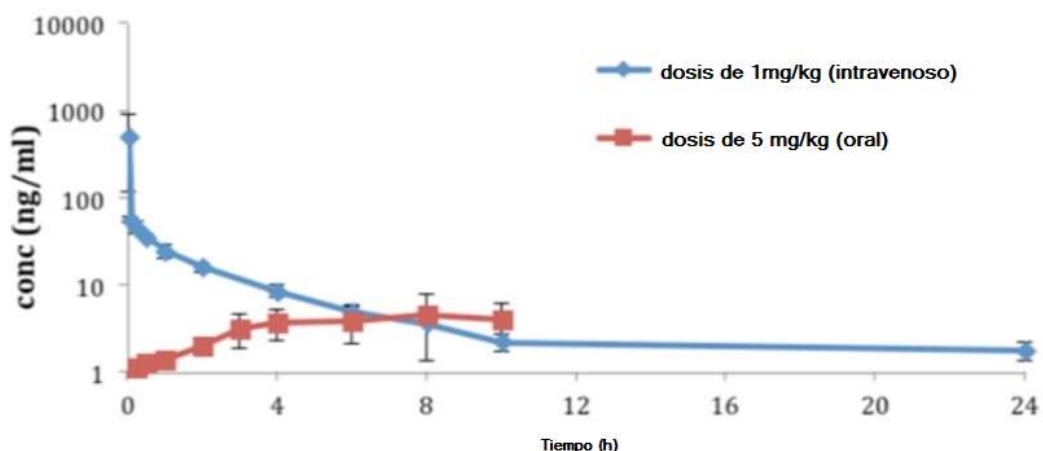


Gráfica 1

	Administracion intravenosa (1 mg/kg)	Administracion oral (10 mg/kg)	Administracion oral (50 mg/kg)
F (%) Biodisponibilidad		41.8	131
Cmax(ng/ml)		74.2	474.5
Depuración (ml/min/kg)	131.8		
Vd (L/kg)	21.97		
T1/2 (horas)	1.78	9.92	12.0

Tabla 1

También se realizó el estudio farmacocinético del compuesto RV039 a una dosis intravenosa de 1 mg/kg y a una dosis de administración oral de 5 mg/kg como se describió en el Ejemplo Comparativo 3 de la presente solicitud. Los resultados se muestran a continuación:



Gráfica 2

Farmacocinética intravenosa	Depuración (ml/min/kg)	98 +/- 17
	T1/2 (horas)	3.3 +/- 1
Farmacocinética oral	Cmax(ng/ml)	6 +/- 2
	Tmax(horas)	7.3 +/- 3.1
	F (%)	4 +/- 1

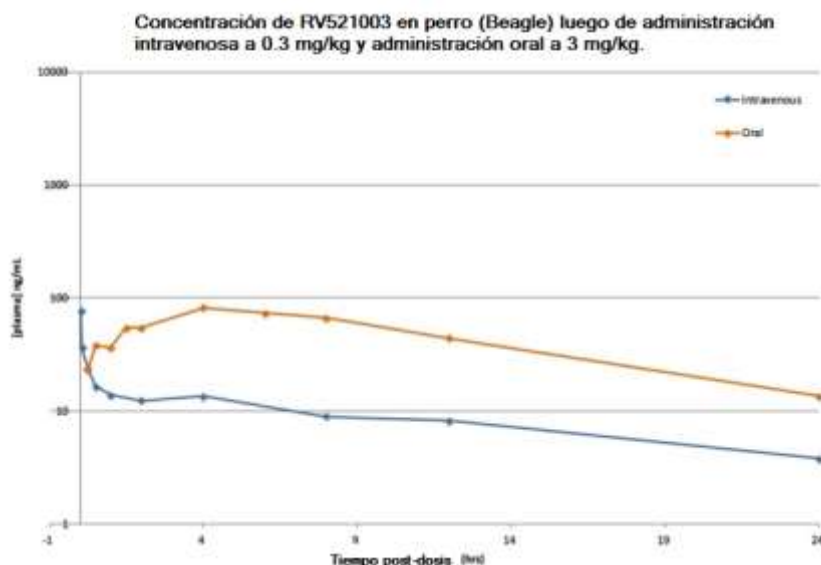
Tabla 2

Los datos obtenidos muestran que RV521 presenta propiedades de absorción significativamente mejoradas que el compuesto RV039 y por lo tanto mayores concentraciones en plasma generalmente. RV521 logra un Cmax de 74.2 ng/ml (151nM) a una dosis de 10 mg/kg. Los datos muestran que RV039 únicamente alcanza un Cmax de 6ng/ml (15nM) a una dosis de 5mg/kg. En ratas, RV039 logra una concentración Cmax significativamente menor que su IC50. Duplicar la dosis a 10 mg/kg, si la absorción incrementara linealmente con la dosis, únicamente duplicaría el valor de Cmax cercano al valor del IC50. De las formas de las curvas obtenidas se puede ver que RV521 mantiene las concentraciones en plasma por encima de su IC50 (2.1 nM, equivalente a 4.3ng/ml) por mas de 10 horas. En contraste, luego de 24 horas, no se detectó RV039.

La biodisponibilidad para los dos compuestos en ratas se calculo como 42% para el compuesto RV524 y 4% para el compuesto Rv039.

Datos farmacocinéticos del RV521 (compuesto de la nueva reivindicación 1) en perro.

Se llevaron estudios farmacocinéticos en perros utilizando RV521. Se le administraron dosis en 1% de metil celulosa / 0.1% Tween 80 en agua para administración oral y en 20% DMA /80% solución salina para administración intravenosa. Luego de ser administrados con las dosis respectivas los animales se alojaron en parejas en corrales especialmente diseñados y se tomaron muestras sanguíneas completas en los puntos de tiempos definidos por el estudio. Todas las muestras de estudio se centrifugaron a 4°C y el plasma resultante se transfirió a tubos eppendorf previamente etiquetados y se almacenaron en congelación a -20°C antes de su envío para el análisis por espectrometría de masas. A continuación, se muestran los datos obtenidos.



Gráfica 3

	Administración intravenosa (0.3 mg/kg)	Administración oral (3 mg/kg)
F (%) Biodisponibilidad		62.6
C _{max} (ng/ml)		82.4
Depuración (ml/min/kg)	19.1	
V _d (L/kg)	18.8	
T _{1/2} (horas)	12.5	7.4

Tabla 3

Los datos mostrados evidencian que el perfil mejorado para el compuesto RV521 que se evidenció en ratas, se mantiene a través de otra especie (perro). Los datos de la gráfica 3 muestran que las concentraciones en el plasma del perro se mantienen por encima de la concentración objetivo por 24 horas.

En conclusión, RV521 y RV956 son inhibidores efectivos de RSV. Los compuestos poseen ventajas significativas sobre RV039 en términos de su actividad antiviral y perfil farmacocinético en ratas. Estos perfiles farmacocinéticos superiores para RV521 se mantienen en perros. El compuesto RV956 presenta un perfil farmacocinético mejorado similar en las especies estudiadas. La eficacia contra el RSV se demuestra en ratas por el compuesto RV521 y el perfil farmacocinético de RV521 y RV956 (por su similitud con RV521) predicen ser aceptables para ser usado en humanos.

De acuerdo con los argumentos presentados anteriormente para el solicitante es claro que los compuestos de las nuevas reivindicaciones 1 y 2 y sus sales farmacéuticas tienen nivel inventivo a la luz de los argumentos entregados y la materia revelada por D1.

Resumen de los cambios efectuados a las reivindicaciones.

Reivindicación 1: se modificó la reivindicación adicionado el compuesto 1 de la reivindicación 11.

Reivindicación 2: se eliminó la reivindicación.
Reivindicación 3: se eliminó la reivindicación.
Reivindicación 4: se eliminó la reivindicación.
Reivindicación 5: se eliminó la reivindicación.
Reivindicación 6: se eliminó la reivindicación.
Reivindicación 7: se eliminó la reivindicación.
Reivindicación 8: se eliminó la reivindicación.
Reivindicación 9: se eliminó la reivindicación.
Reivindicación 10: se eliminó la reivindicación.
Reivindicación 11: se modificó la redacción y se dejó solo el compuesto 6.
Reivindicación 12: es la nueva reivindicación 3.

Las correcciones realizadas a las reivindicaciones no añaden materia más allá de lo originalmente descrito en la solicitud como se presentó, ni modifican el área técnica de estudio.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones y los argumentos que se han facilitado y los tenga en cuenta a la hora de analizar el nivel inventivo de la presente invención. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones recibiré estas vía internet (ccaro@pons.com.co), en la secretaría de esa dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

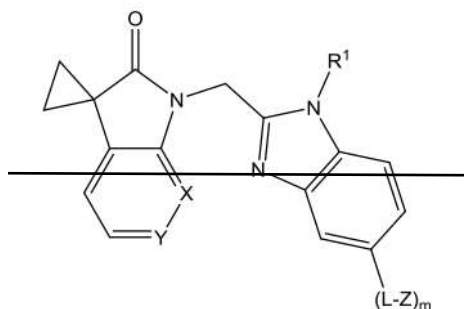
Agradezco su atención.



CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 del C.S de la J.
Adjunto lo anunciado.

Capítulo reivindicatorio con control de cambios

1. Un compuesto que es un benzimidazol de fórmula (I):



Fórmula (I)

donde:

- uno de X e Y es un átomo de N o un átomo de C sustituido, y el otro es CH;
- L es un enlace sencillo o alqueno C1;
- R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocíclico de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido;
- Z es N(R²)₂;
- cada R² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, en el que dichos grupos alquilo, alqueno y alquino están no sustituido o sustituidos; y
- m es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de X e Y es un átomo de N o un átomo de C sustituido con un átomo halógeno y el otro es CH.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que uno de X e Y es un átomo de N o C sustituido con un átomo de flúor y el otro es CH.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 es alquilo C_{3-6} , alquenilo C_{3-6} , cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, heterocíclico de 5 ó 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^1 es alquilo C_{3-6} , alquenilo C_{3-6} , cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o heterocíclico de 5 ó 6 miembros cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre átomos de halógeno y grupos OH.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^1 es alquilo C_{5-6} que está no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno, R^1 es cicloalquilo de 6 miembros sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos OH, o R^1 es heterocíclico de 6 miembros no sustituido.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es NH_2 .

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada R^2 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que m es 1.

10. Un componente de acuerdo a la reivindicación 1, el cual, en la fórmula (I):

- uno de X e Y es un átomo de N o C sustituido con un átomo de flúor, y el otro es CH;
- R^1 es alquilo C_{5-6} , que está no sustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor, R^1 es ciclohexilo que está no sustituido o sustituido

con uno o dos grupos OH, o R¹ es tetrahidropiano no sustituido;

— m es 1

— L es un enlace sencillo o alquileo C₁; y

— Z es NH₂.

11. Un componente de acuerdo a la reivindicación 1 es seleccionado de:

– 1'-{[5- (aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il] metil}-6'-fluoro-1', 2' dihidrospiro [ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable.

— 1' — ((5 — (aminometil) 1 (4,4,4 trifluorobutil) 1H benzo[d]imidazol 2-il)metil)espiro [ciclopropano 1,3' pirrolo [2,3-b] piridin] 2'(1'H) ona;

— 1' — ((5 cloro 1 (tetrahydro 2H piran 4 il) 1H benzo[d]imidazol 2 il)metil)espiro [ciclopropano 1,3' pirrolo [2,3-c]piridin] 2'(1'H) ona;

— 1' — ((5 (aminometil) 1 isopentil 1H benzo[d]imidazol 2 il)metil)espiro [ciclopropano 1,3' pirrolo [2,3-b]piridin] 2'(1'H) ona;

— 1' — ((5 (aminometil) 1 isopentil 1H benzo[d]imidazol 2 il)metil)espiro [ciclopropano 1,3' pirrolo [2,3-c]piridin] 2'(1'H) ona; y

2. Un compuesto que es:

– 1'-((5-(aminometil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'- fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;

— 1' — ((5 (Aminometil) 1 ((1R,4R) 4 hidroxiciclohexil) 1H benzo[d]imidazol 2 il) metil) 6' fluorospiro [ciclopropano 1,3' indolin] 2' ona

Y sus o una sales farmacéuticamente aceptables.

123. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 a 11 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Capítulo reivindicatorio en limpio

1. Un compuesto que es: 1'-{[5- (aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il] metil}-6'-fluoro-1', 2' dihidrospiro [ciclopropano-1,3'-indol]-2'-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable.
2. Un compuesto que es:—1'-((5-(aminometil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'- fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona, o una sale farmacéuticamente aceptable.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 o 2 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.