

Señora Directora
NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0002266
Asunto: Solicitud de patente para: DERIVADOS DE 5-[3-METIL-2-[(4-METILLSULFONILPIPERAZIN-1-IL)METIL]-7-MORFOLINOTIENO [2,3-c] PIRIDINIL COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA PI3
Solicitante: NATCO PHARMA LIMITED
Fecha de solicitud: 07 de marzo de 2017

RESPUESTA AL SEGUNDO 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. 13926, notificado por fijación en lista el 26 de noviembre de 2018.

I. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de las Reivindicaciones 1 a 7 de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20090098135	<i>“Combinations of phosphoinositide 3-kinase inhibitor compounds and Chemotherapeutic agents, and Methods of use”</i>	16 abril 2009
D3	US20060074102	<i>“Kinase inhibitors as therapeutic agents”</i>	6 abril 2006

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera D1 como el arte previo más cercano a la invención, el cual revela **tieno [2,3-*d*]pirimidinas**, incluyendo el compuesto picitilisib (Fórmula 1a, Párrafos [0011] y [0013]). Adicionalmente, el Examinador cita un nuevo documento D3 el cual también afectaría el nivel inventivo de la presente solicitud. Respecto de lo anterior, me permito indicar que la molécula base de la presente invención: **tieno [2,3-*c*] piridina** no está divulgada en D1, tal como se muestra en la tabla comparativa hecha por el Examinador en la página 5. Además, el Examinador reconoce en la página 6 del oficio que los compuestos de D1 tienen un núcleo de tieno[2,3-*d*]pirimidina mientras que los compuestos de la presente solicitud tienen un núcleo de tieno[2,3-*c*] piridina, como se puede apreciar a continuación

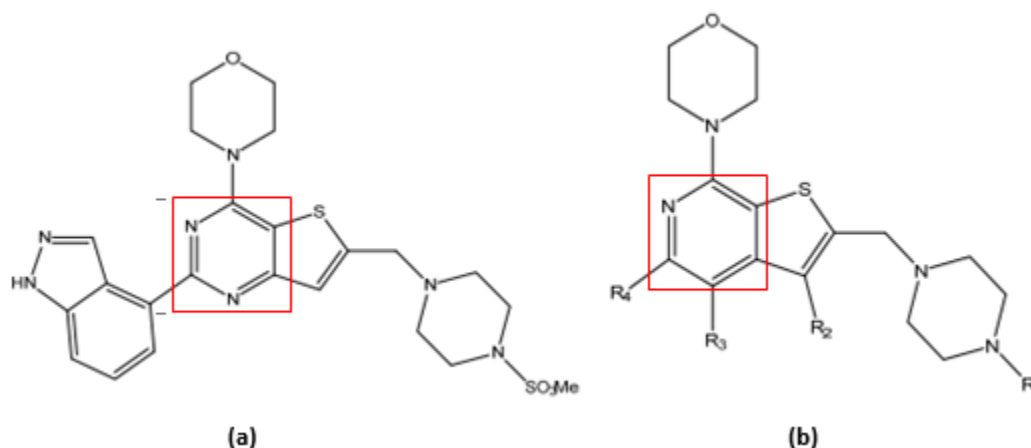


Figura 1. (a). Pictilisib (D1), **(b).** Compuestos de a presente invención

Adicionalmente, el Examinador considera que el problema que resuelven la presente invención es proporcionar compuestos alternativos útiles para el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, el Examinador ignora los datos presentados con la respuesta del primer examen de patentabilidad y dice que no se puede reconocer un efecto sorprendente causado por los nuevos compuestos reclamados. Para apoyar esto, el Examinador se refiere a D1, párrafos [185] y [186], y a D3, donde según él, los compuestos reclamados pueden ser fácilmente deducibles. El Examinador también argumenta que estos párrafos revelan valores de IC_{50} por debajo de 1 μM . En cuanto a esta serie de afirmaciones difiero de la opinión del Examinador.

En primer lugar, los párrafos de D1 [0185] y [0186] se refieren a “*ciertos compuestos de Fórmula I y II descritos en este documento*” y también a los Ejemplos 13 (ensayo de unión de PI3K) y 14 (proliferación celular). Sin embargo, en D1 no se proporcionan datos

experimentales para el Ejemplo 13 (párrafos [0407]-[0409]) o el Ejemplo 14 (párrafos [0410]-[0431]). Adicionalmente, ninguno de los ejemplos identifica qué compuestos se prueban. Como consecuencia, D1 no revela realmente un solo valor de IC₅₀ para el compuesto de tieno[2,3-*d*]pirimidina pictilisib para efectos antiproliferativos o de inhibición de la quinasa PI3.

El Examinador también se refiere a que D3 muestra valores de IC₅₀ por debajo de 1 µM. Sin embargo, D3 al igual que D1, no proporciona ningún valor experimental que sustenten este resultado. Los experimentos discutidos en las páginas 29 a 35 de D3 son puramente especulativos y ninguna de las enzimas analizadas en esta sección es la quinasa PI3.

En cuanto a la presente solicitud, quiero señalar que la actividad de **pictilisib** se probó junto con los compuestos 1 y 2 de la presente solicitud (NRC-1109 y NRC-1111) en ocho líneas celulares de cáncer. Los datos en la Figura 2 demuestran que los compuestos 1 y 2 tienen valores de IC₅₀ mucho más bajos para tres de las líneas celulares (A549 - cáncer de pulmón; MDAMB-231 - cáncer de mama; U-87 - glioma). Se ven resultados comparables para las líneas celulares restantes.

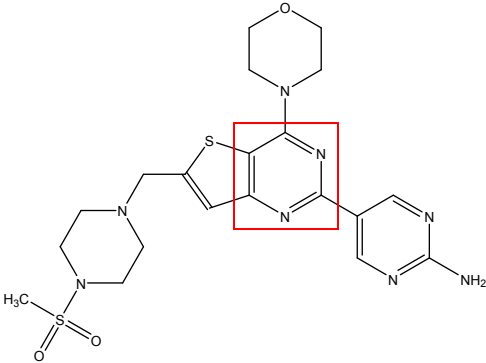
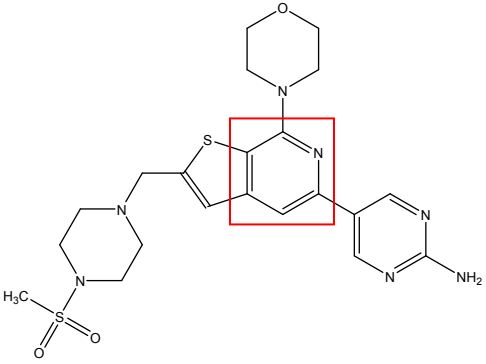
Nombre de la línea celular	Tipo de línea celular	Valores de IC (nM)		
		GDC-0941	Compuesto 1	Compuesto 2
NCI-H292	Cáncer de pulmón	638 (Lit: 750)	836	643
HCC827	Cáncer de pulmón	1397 (Lit: 1200)	1708	1495
A549	Cáncer de pulmón	8776 (Lit: 6800)	3491	2009
MDA-MB-361	Cáncer de mama	114 (Lit: 140)	364	151
MDAMB-231	Cáncer de mama	>10000(Lit: >10000)	4033	9793
MIAPaCa-2	Cáncer de páncreas	1766	1128	1064
PC3	Cáncer de próstata	1048	1439	1060
U-87	Glioma	>10000	5349	10000

Figura 2: Actividad anti-proliferativa de los compuestos 1 y 2 en varias líneas celulares de tumores sólidos.

Estos resultados son aún más contundentes a la luz del informe experimental adjunto a este memorial donde estos datos son complementados con una línea celular adicional, HPAF-II (cáncer de páncreas) que también muestra una gran reducción en la IC₅₀ con los compuestos de la presente solicitud. Además, los estudios de microscopía muestran que los compuestos reivindicados exhiben efectos antiproliferativos mejorados en las líneas celulares probadas, en particular HCC-827, A549, PC3 y SKOV3.

Adicionalmente, se incluyen otros resultados experimentales en la página 6 del informe experimental adjunto. Estos resultados muestran una comparación entre el compuesto 2 de la presente solicitud y un compuesto equivalente de tieno-[2,3-c]pirimidina que difiere solo en presencia de un Nitrógeno en el núcleo bicíclico. Todos los otros grupos sustituyentes en estas moléculas son iguales. Las estructuras del compuesto 2 y el compuesto de comparación se proporcionan en la siguiente tabla.

Tabla 1: resultados de IC₅₀ para la inhibición de los dos compuestos de PI3Kα, β, γ y δ.

Moléculas	P13Kα PIK3CA/PIK3R1 (p110 alpha/p85 alpha)	P13KB PIK3CB/PIK3R 1 (p110 delta/p85 alpha)	PI3Kδ PIK3CD/PIK3 R1 (p110 delta/p85 alpha)	PI3Kγ PIK3CG (p110 gamma)
Comparación con el compuesto 2 (con núcleo de tieno[2,3-c]pirimidina en lugar de núcleo de tieno- [2,3-c]piridina) 	2 nM	38 nM	2.4 nM	8.4 nM
Compuesto 2 - presente invención (NRC 1111) 	<0.495 nM	30.8 nM	2.02 nM	2.15 nM

Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto 2 de la presente solicitud tiene valores de IC₅₀ consistentemente más bajos que el compuesto comparado para todas las quinasas PI3 analizadas. Por lo tanto, el compuesto 2 es un mejor inhibidor de la quinasas PI3 que el compuesto equivalente con un nitrógeno adicional en el núcleo bicíclico. Vale la pena

resaltar que en el caso de PI3K α , el valor de IC₅₀ es un orden de magnitud inferior para el compuesto 2 de la presente solicitud.

Esta comparación muestra que la sustitución de la **tieno[2,3-*d*]pirimidina** con un grupo de **tieno[2,3-*c*]piridina** conduce a una actividad biológica significativamente mejorada y no anticipada por el arte previo, por lo cual una persona versada en la materia no puede asumir que el comportamiento de un compuesto con un núcleo piridinico sea igual al comportamiento de un compuesto con un núcleo pirimidínico solo basado en el concepto de bioisosterismo. En este caso en particular, lo planteado por el Examinador en donde afirma que reemplazar un átomo de N por C generaría una molécula con igual actividad biológica (bioisosterismo), requería evidencia experimental que sustente que dicho concepto es aplicable. Siendo que una suposición *a priori* no es válida para sustentar tal efecto.

Así las cosas, los compuestos de la presente invención, que comprenden un núcleo de tieno[2,3-*c*]piridina, muestran un balance mejorado de propiedades anticancerígenas cuando se comparan con los compuestos que tienen un núcleo de tieno[3,2-*d*]pirimidina, tales como los descritos en D1. Por lo tanto, estos compuestos proporcionan una mejora en las propiedades anticancerígenas en comparación con los compuestos de D1. En consecuencia, una persona versada en la materia reconocería la altura inventiva de la presente invención respecto a D1 y la premisa del Examinador donde afirma que estos compuestos son *simplemente un tratamiento alternativo contra el cáncer*, no es correcta.

En cuanto a D3, el Examinador señala que este documento no solo hace referencia a el núcleo de tieno[2,3-*c*]piridina sino también a diferentes "*inhibidores de quinasa*". Sin embargo, llamo respetuosamente la atención del Examinador en cuanto a que dicha expresión se refiere a una gama muy amplia de sustancias, ya que las células producen muchas quinasas diferentes asociadas con muchas funciones diferentes (señalización, metabolismo, supervivencia, división, etc.). El propósito principal de la presente invención es inhibir la quinasa P13, la cual no es analizada en D3. páginas 30 a 32 de D3

Por lo tanto, no hay nada en D3 que apunte a una ventaja particular para los compuestos descritos en la inhibición de la quinasa PI3 y el tratamiento del cáncer. Además, D3 no atribuye ninguna propiedad particularmente ventajosa al núcleo de tieno[2,3-*c*]piridina, y mucho menos sugiere que este núcleo mejoraría específicamente la inhibición de la quinasa PI3 y las propiedades anticancerígenas del compuesto.

En cuanto a la afirmación final del Examinador donde menciona que *"la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el radical R³ en el anillo pirimidínico del D3 en la formula I del D1. Adicionalmente dado que ya es conocido en el estado de la técnica el reemplazo bioisostérico entre los átomos de nitrógeno y carbono en un anillo fácilmente se reemplazaría el anillo de tienopirimidina por un anillo de tienopiridina dentro del desarrollo rutinario en la búsqueda de compuestos alternativos como inhibidores de quinasa para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia"*. Difiero de la opinión del Examinador.

Como se evidenció anteriormente, el cambio en la estructura del núcleo mejora la inhibición de la quinasa PI3. El Examinador argumenta que la persona versada en la materia llegaría a los compuestos reivindicados debido al bioisosterismo entre CH y N en el núcleo bicíclico. Respecto a este particular, deseo aclarar que el reemplazo bioisostérico se realiza para crear un compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto original, en lugar de propiedades mejoradas. Si la persona medianamente versada en la materia espera que las estructuras tengan propiedades similares sobre la base del bioisosterismo (como lo sugiere el Examinador), esto demuestra el efecto inesperado de los resultados experimentales obtenidos en la presente invención, ya que son mejores a los reportados previamente.

Así las cosas, no hay nada en D3 que motive a una persona versada en la materia a alterar la estructura central de la estructura de tieno[2,3-*d*]pirimidina a una estructura de tieno[2,3-*c*]piridina, con la expectativa de obtener compuestos con una actividad anticancerígena mejorada. por lo tanto, las presentes reivindicaciones satisfacen, los requisitos de nivel inventivo.

En conclusión, cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo que la presente invención reviste de nivel inventivo.

Finalmente, deseo agregar que la presente invención ha sido concedida por la oficina de Estados Unidos (US10106554), Japón (JP6454419), Ucrania (UA117318) y se encuentra a la espera del número de patente en Georgia (AP201414539). Ahora bien, a pesar de que las decisiones en otras jurisdicciones no tienen un carácter vinculante que obligue a la

Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) a tomar las mismas decisiones, es importante resaltar que los estándares de patentabilidad, en particular de nivel inventivo, son semejantes a nivel mundial y las decisiones en otros países sí dan luces e indicios acerca de la patentabilidad de una invención, como sucede en el presente caso.

I. 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.

II. ENTREVISTA CON EXAMINADOR

Además de este memorial de respuesta he solicitado una entrevista en las oficinas de la Dirección de Nuevas Creaciones con el fin de discutir con el Examinador temas que considero de importancia para el trámite. Atentamente solicito no se resuelva este expediente hasta después de llevar a cabo dicha entrevista.

III. ANEXOS

1. informe experimental para derivados de 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolinotieno [2,3-c]piridinil como inhibidores de la quinasa PI3.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

Columbian Patent Application No. NC2017/0002266

Experimental Report

IC50 studies

Comparative cell line studies of NRC-1109 and NRC-1111 with GDC-0941 (pictilisib) were performed on nine different cell lines. A549 (lung cancer), NCI-H292 (lung cancer), HCC827M (lung cancer), MDAMB-231 (breast cancer), MDA-MB-361 (breast cancer), HPAF-II (pancreatic cancer), U-87 (glioma), PC-3 (prostate cancer) and MIAPaCa-2 (pancreatic cancer).

The observed in vitro results given in Table 1 show that the new PI3K inhibitors NRC-1109 and NRC-1111 have decreased IC50 values for A549, MDA-MB-231, HPAF-II and U-87 in comparison to GDC-0941 and are therefore more potent than GDC-0941 in these cell lines. In particular:

- In the A549 cell line, the IC50 value for NRC-1109 is 3.49 μ M and for NRC-1111 is 2.009 μ M, compared to 8.77 μ M for GDC-0941.
- NRC-1109 shows a 10 fold decrease in IC50 compared to GDC-0941 in the MDA-MB 231 cell line. GDC-0941 has >10 μ M activity. MDA-MB-231 is a highly aggressive, invasive and poorly differentiated triple-negative breast cancer (TNBC) cell line as it lacks estrogen receptor (ER). At present, there is no FDA approved drug for triple negative breast cancer. As shown below, NRC-1109 and NRC-1111 are highly active in this cell line.
- NRC-1109 and NRC-1111 have improved IC50 values for the HPAF-II cell line compared to GDC-0941, which has an IC50 of >10 μ M.
- NRC-1109 and NRC-1111 have improved IC50 values for the U-87 cell line compared to GDC-0941, which has an IC50 of >10 μ M.

Table 1: Superior in-vitro studies (IC50) of NRC-1109, NRC-1111 and GDC 0941

S.No.	Cell line Name & Type of cancer	IC50 values (μ M) on various cell lines		
		GDC-0941	NRC-1109	NRC-1111
1.	A549 - Lung cancer	8.776	3.491	2.009
2.	MDAMB-231 - Breast cancer	>10	1.406	9.793
3.	HPAF-II - Pancreatic cancer	>10	2.240	1.473
4.	U-87 - Glioma	>10	8.639	8.764

Table 2: Comparable in-vitro studies (IC50) of NRC-1109, NRC-1111 and GDC -0941

Table 2 shows that the IC50 values for NRC-1109 and NRC-1111 are comparable to those for GDC-0941 in the other cell lines tested (NCI-H292, HCC827M, MDA-MB-361, PC-3 and MIAPaCa-2).

S.No.	Cell line Name & Type of cancer	IC50 values (μM) on various cell lines		
		GDC-0941	NRC-1109	NRC-1111
1.	NCI-H292 - Lung cancer	0.638	0.836	0.643
2.	HCC827 - Lung cancer	1.397	1.708	1.495
5.	MDA-MB-361 - Breast cancer	0.114	0.472	0.151
6.	PC-3 - Prostate cancer	1.048	1.439	1.060
7.	MIAPaCa-2 - Pancreatic cancer	1.76	1.128	1.064

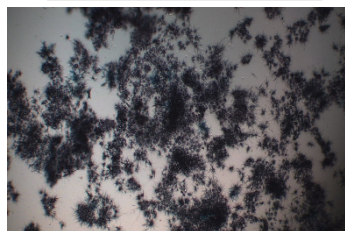
Anti-proliferative Studies

NRC-1109 and NRC-1111 were studied for their antiproliferative activity against various cancer cell lines: NCIH-292, HCC-827, A-549, MIAPaCa2, U-87, SKOV3, PC3 and A549. The microscope images given below show enhanced anti-proliferative activity for NRC-1109 and NRC-1111 compared to GDC-0941 on the various cancer cell lines.

In particular, NRC-1109 and NRC-1111 exhibit improved anti-proliferative effects in HCC-827, A549, PC3 and SKOV3 when compared to GDC-0941.

Anti-proliferative activity of GDC-0941, NRC-1109 & NRC-1111 on various cancer cell lines

NCIH-292 Control



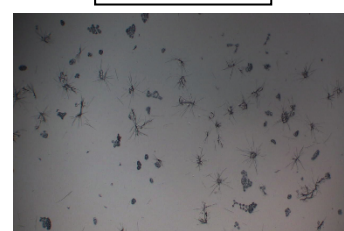
GDC-0941



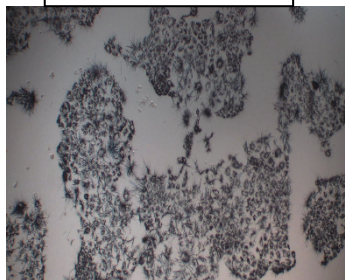
NRC-1109



NRC-1111



HCC-827 Control



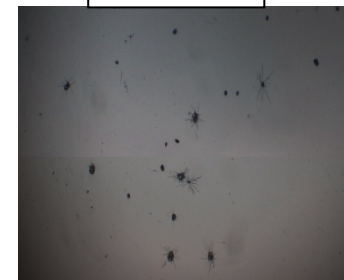
GDC-0941



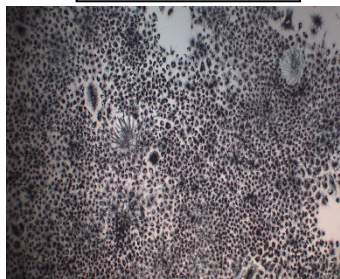
NRC-1109



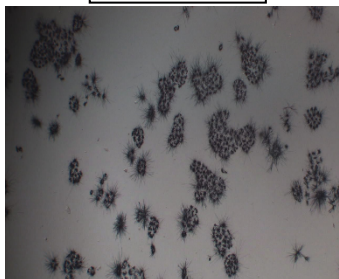
NRC-1111



A549 Control



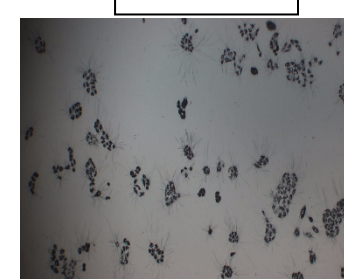
GDC-0941



NRC-1109

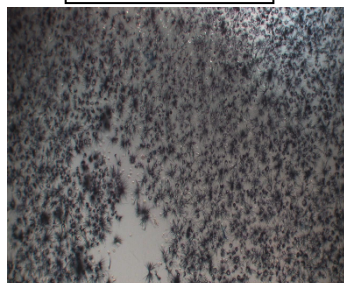


NRC-1111

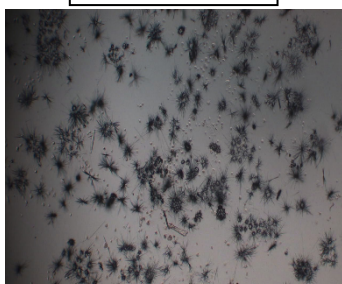


Anti-proliferative activity of GDC-0941, NRC-1109 & NRC-1111 on various cancer cell lines

PC3 Control



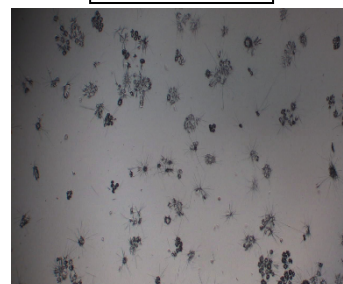
GDC-0941



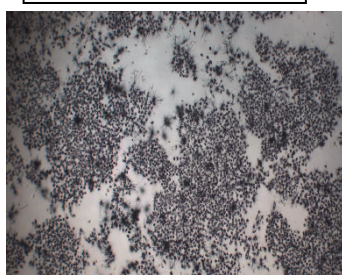
NRC-1109



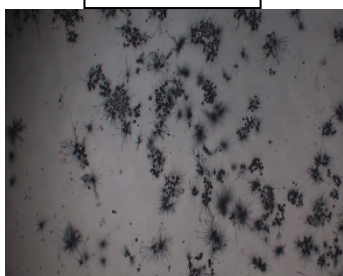
NRC-1111



MIAPaCa-2 Control



GDC-0941



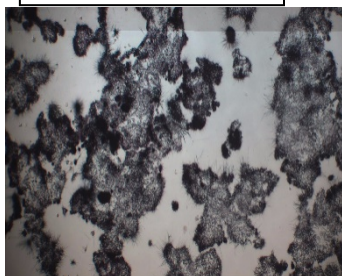
NRC-1109



NRC-1111



HPAF-II Control



GDC-0941



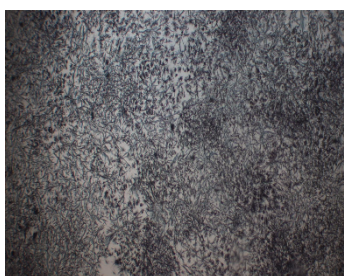
NRC-1109



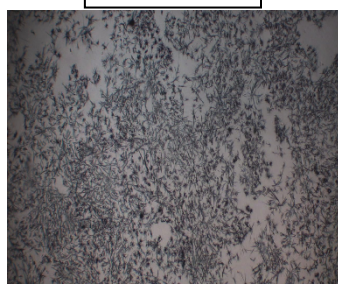
NRC-1111



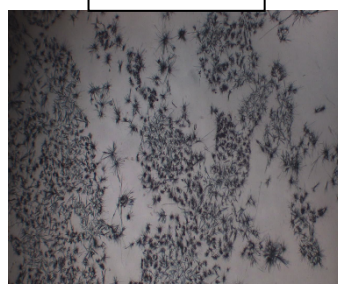
U87 Control



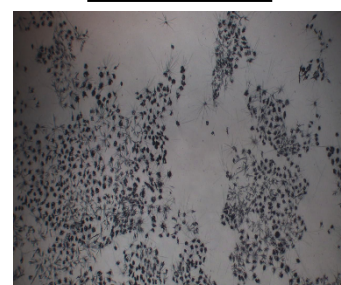
GDC-0941

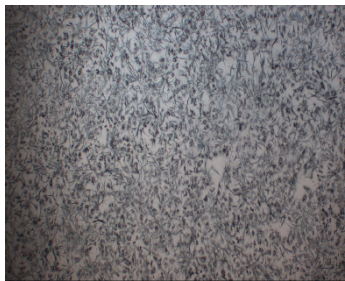
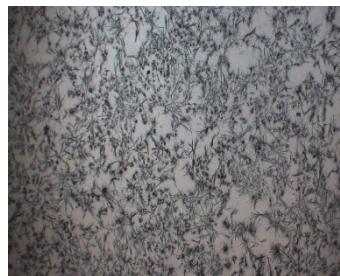


NRC-1109



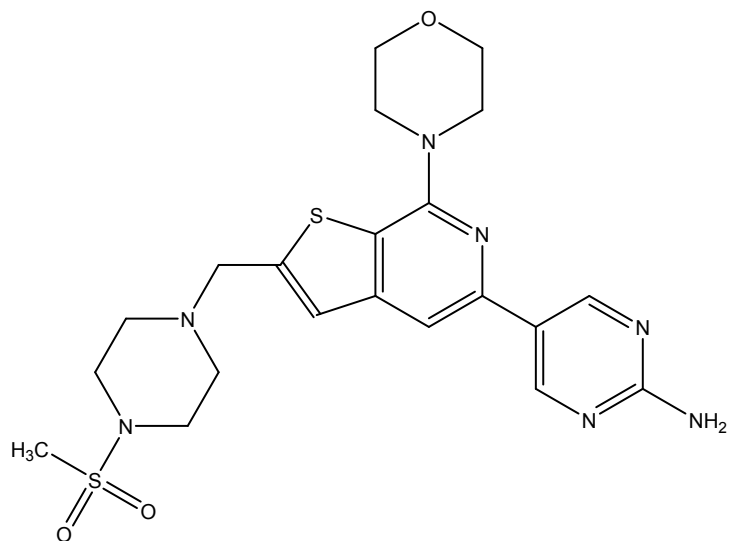
NRC-1111



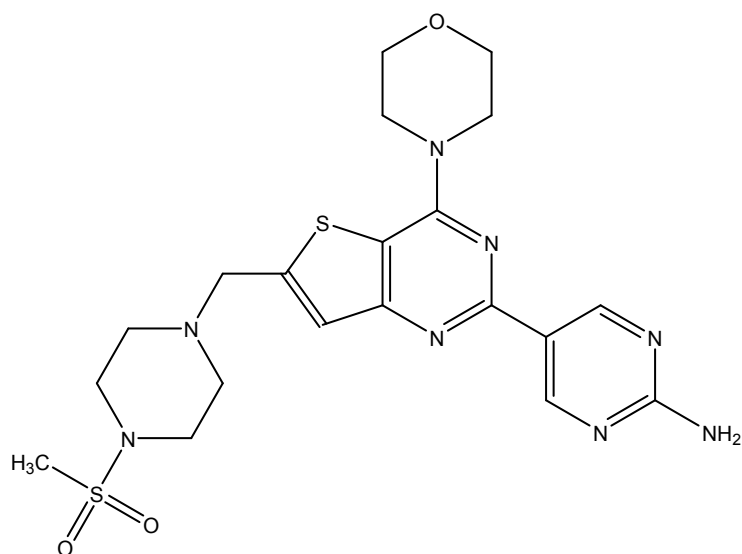
SKOV3 Control**GDC-0941****NRC-1109****NRC-1111**

IC₅₀ values for inhibition of PI3K α , β , γ and δ **Compounds tested:**

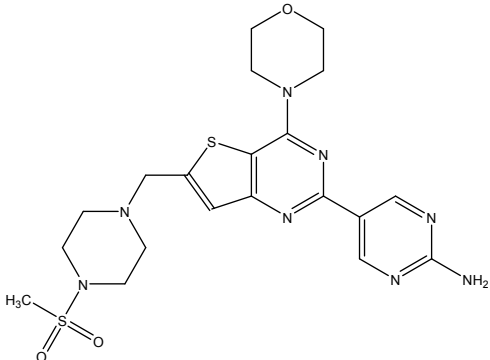
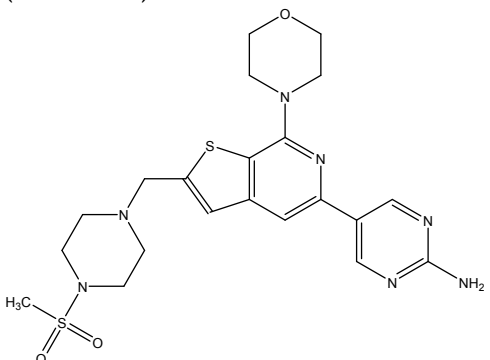
Compound 2 - present invention (NRC-1111)



Comparison to compound 2 (with thieno-[2,3-c]pyrimidine core instead of thieno-[2,3-c]pyridine core)



Results

Molecule	P13K α PIK3CA/PIK3R 1 (p110 alpha/p85 alpha)	P13KB PIK3CB/PIK3 R1 (p110 delta/p85 alpha)	PI3K δ PIK3CD/PIK 3R1 (p110 delta/p85 alpha)	PI3K γ PIK3CG (p110 gamma)
Comparison to compound 2 (with thieno-[2,3-c]pyrimidine core instead of thieno-[2,3-c]pyridine core) 	2nM	38nM	2.4nM	8.4nM
Compound 2 - present invention (NRC-1111) 	<0.495nM	30.8nM	2.02nM	2.15nM