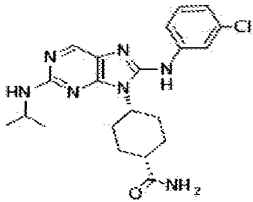
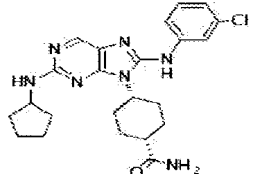
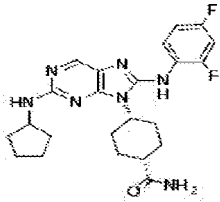
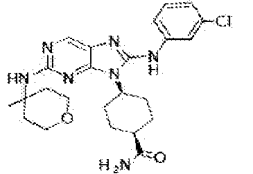
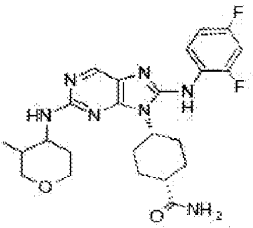
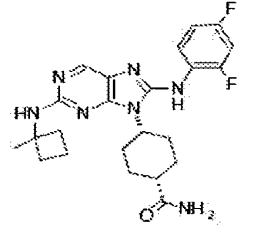


TABLAS DE ACTIVIDAD

[00368] Cada uno de los compuestos de la Tabla 1 se probó en uno o más de los ensayos y se encontró que tenían actividad, todos los compuestos tenían una IC₅₀ por debajo de 10 µM en el ensayo basado en células, y algunos compuestos tenían una IC₅₀ por encima de 1 µM (nivel de actividad A), algunos IC₅₀ entre 500 nM y 1 µM (nivel de actividad B), algunos IC₅₀ entre 250 nM y 500 nM (nivel de actividad C) y otros con IC₅₀ por debajo de 250 nM (actividad nivel D).

[00369] Tabla 1.

No. Com P.	Estructura	Nombre	MH+	Activi dad
1		(1s,4s)-4-(8-(3-clorofenilamino)-2-(isopropilamino)-9H-purin-9-il)ciclohexancarboxamida	428.4	A
2		(1s,4s)-4-(8-(3-clorofenilamino)-2-(ciclopentilamin)-9H-purin-9-il)ciclohexancarboxamida	454.4	A
3		(1s,4s)-4-(2-(ciclopentilamin)-8-(2,4-difluorofenilamin)-9H-purin-9-il)ciclohexancarboxamida	456.3	A
4		(1s,4s)-4-(8-(3-clorofenilamin)-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamin)-9H-purin-9-il)ciclohexancarboxamida	484.2	A
5		(1s,4s)-4-(8-(2,4-difluorofenilamin)-2-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamin)-9H-purin-9-il)ciclohexancarboxamida	486.5	A
6		(1s,4s)-4-(8-(2,4-difluorofenilamin)-2-(1-metilciclobutilamin)-9H-purin-9-il)ciclohexancarboxamida	456.5	A

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2017/0003838**, solicitud de patente de invención a favor de **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC**. Título: **COMPUESTOS DE AMINOPURINA SUSTITUIDA, COMPOSICIONES DEL MISMO, Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON LOS MISMOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 9006 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 24 de julio de 2018.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del señor Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del señor Examinador:

1. Título

En primer lugar, me permito resaltar que, siguiendo la amable sugerencia del señor Examinador, y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“Compuestos de Aminopurina Sustituída y Composiciones de los mismos”

Considerando lo anterior, de manera respetuosa solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

2. Capítulo Descriptivo

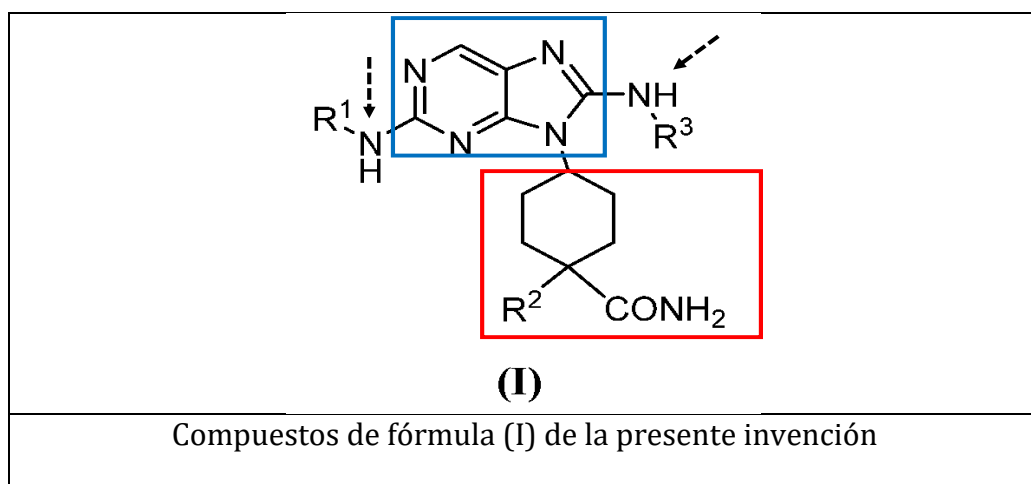
Con respecto al Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito adjuntar nuevamente la página 208 del mismo, ya que debido a errores tipográficos y de traducción, se omitieron los párrafos [00368] y [00369] alusivos a la actividad de los compuestos presentes en la Tabla 1, y que explican a qué corresponden las categorías de actividad A, B, C y D de las pruebas presentadas en las páginas 209 a 482.

Por lo anterior, de manera atenta agradezco que la objeción a este respecto sea retirada, así como que amablemente se considere la nueva página 208 al momento de analizar y evaluar los argumentos presentados en este memorial.

3. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11, 13 a 15, 19, 20, 22 a 26, 28 a 30 y 32 a 38, en primer lugar, me permito resaltar que contrario a los señalamientos del señor Examinador, la presente invención no carece de nivel inventivo, ya que los compuestos reclamados de fórmula (I), además de comprender una estructura química con sustituyentes particulares, proporcionan datos biológicos para el tratamiento de melanoma.

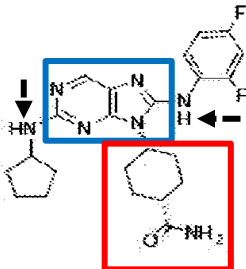
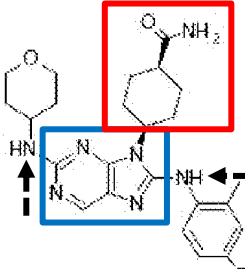
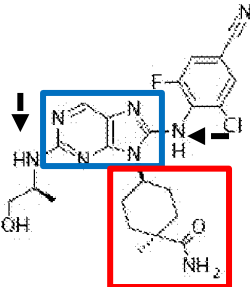
Particularmente, la presente invención propone compuestos de aminopurina capaces de prevenir un cáncer, por ejemplo, un melanoma. Concretamente, los compuestos reclamados de la presente invención se caracterizan por tener la estructura de Fórmula (I):



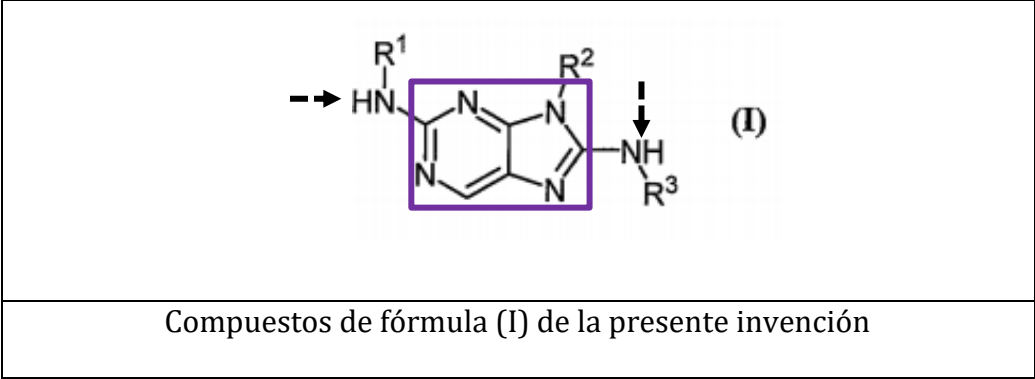
la cual presenta un núcleo purina (recuadro de color azul), en cuyas posiciones 2 y 8 hay puentes amino (flechas punteadas) unidos a los sustituyentes R^1 y R^3 . Adicionalmente, y como característica esencial de los compuestos de la presente invención, la posición 9 del núcleo purina tiene como sustituyente un grupo ciclohexanocarboxamida (recuadro de color rojo), el cual a su vez está sustituido por un grupo R^2 , que según la materia reclamada en las reivindicaciones de la presente invención puede ser concretamente H o alquilo de C_{1-3} sustituido o no sustituido.

De hecho, al considerar la Tabla 1 de la presente invención (página 208 del Capítulo Descriptivo) y los compuestos actualmente mencionados en la reivindicación 39, es posible evidenciar que todos ellos comprenden las mismas características de la fórmula (I) previamente mencionada. Por ejemplo, con el propósito de resaltar las características estructurales de los compuestos de la presente invención, me permito llamar la atención del señor Examinador, en el hecho que los compuestos 3, 37 y 552, seleccionados de forma aleatoria de la presente invención, se caracterizan por estar específicamente definidos, básicamente, presentando **(i)** un núcleo purina (recuadro de color rojo), **(ii)** puentes amino en las posiciones 2 y 8 del núcleo purina, los cuales a su

vez se encuentran sustituidos por grupos como ciclopentano, oxano, hidroxipropano, propanol como R¹, y 2,4-difluorofenilamino, 4-fluoro-2-metilfenilamino y 2-cloro-4-ciano-6-fluorofenilamino como R³ y **(iii)** además presentan el grupo cis-ciclohexanocarboxamida en la posición 9 del anillo purina, **grupo que particularmente se encuentra presentes en los compuestos de la presente invención.**

Compuesto 3 de la presente invención	 (1s,4s)-4-(2-(ciclopentilamino)-8-(2,4-difluorofenilamino)- 9H-purin-9-il) ciclohexanocarboxamida
Compuesto 37 de la presente invención	 (1s,4s)-4-(8-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-2-(tetrahydro-2Hpiran-4-ilamino)-9H-purin-9-il)ciclohexanocarboxamida
Compuesto 552 de la presente invención	 (1R,4s)-4-(8-(2-cloro-4-ciano-6-fluorofenilamino)-2-((S)-1-hidroxipropan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)ciclohexanocarboxamida

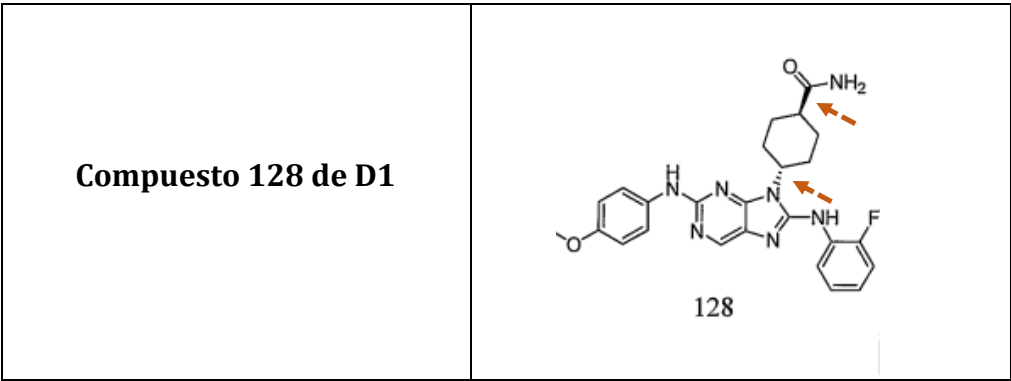
ii) Por otro lado, contrario a la presente invención, D1 se dirige a compuestos de aminopurina que tienen la siguiente estructura de fórmula (I)

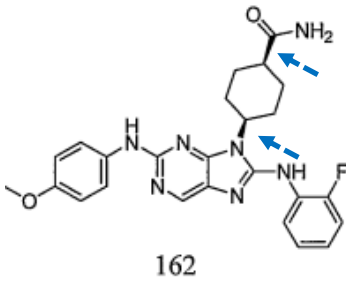
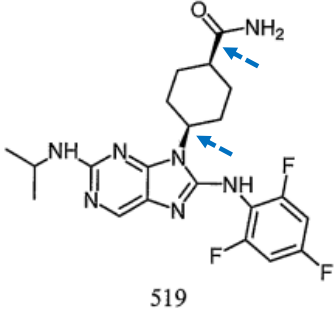


en donde R¹, R² y R³ son como se definen en este documento, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de aminopurina y métodos para tratar o prevenir el cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad renal, una enfermedad autoinmune, una condición inflamatoria, degeneración macular, lesión por isquemia-reperfusión, dolor y síndromes relacionados, desgaste relacionado con la enfermedad, hipertensión pulmonar o una condición tratable o prevenible por inhibición de la ruta de JNK que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de aminopurina a un paciente que lo necesite.

En este sentido, y tras analizar los compuestos de D1, si bien es cierto que estos al igual que los compuestos de la presente invención presentan un núcleo central como purina (recuadro de color morado) y dos puentes amino (flechas punteadas) que a su vez se encuentran sustituidos por R¹ y R³, dichos sustituyentes difieren estructuralmente de aquellos de la presente invención particularmente el sustituyente R¹.

Adicionalmente, y en este punto, me permito resaltar que de más de 536 ejemplos presentes en el documento D1, solo los compuestos 128, 162 y 519 de D1 presentan el sustituyente ciclohexanocarboxamida en la posición 9 del anillo purina, de los cuales, solo los compuestos 162 y 519 tiene específicamente en su estructura el grupo cis-ciclohexanocarboxamida (flechas azules), tal y como se puede ver a continuación:



Compuesto 162 de D1	 162
Compuesto 519 de D1	 519

iii) Así las cosas, me permito llamar la atención del señor Examinador en el hecho que, al comparar estructuralmente los compuestos de D1 con los compuestos de la presente invención, **es claro que existen diferencias estructurales entre los mismos**, específicamente en el sustituyente R¹ (tal y como lo acepta el señor Examinador en su Oficio Técnico) y en el grupo cis-ciclohexanocarboxamida ubicado en la posición 9 del anillo de purina (elemento estructural omitido en el análisis de nivel inventivo).

Considerando lo anterior, y contrario a lo mencionado por el señor Examinador, la persona normalmente versada en la materia de ninguna manera se sentiría motivada a utilizar la divulgación de D1 con el propósito de obtener los compuestos de la presente invención, y mucho menos con la expectativa de que estructuralmente fueran los mismos. A lo sumo, si dicha persona con conocimientos en la técnica empleara la divulgación de D1, es posible que llegara a obtener compuestos con núcleo purina, con dos puentes amino en posiciones 2 y 8 y además con una sustitución en la posición 9 de dicha purina, más no llegaría a compuestos con sustituyentes tan específicos como los presentes en esta invención. De hecho, dicha persona normalmente versada en la materia se vería enfrentado a realizar múltiples modificaciones a nivel estructural y más aún para lograr la obtención de compuestos con una disposición *cis* dentro de su estructura.

De hecho, la posición del señor Examinador muestra claramente que sus argumentos se basan en el conocimiento proporcionado por la presente invención, ya que el Examinador únicamente combina las características estructurales de algunos compuestos tal y como se muestran en D1, sin considerar las enseñanzas específicas de D1 ni las diferencias con la presente invención. Así las cosas, es claro que el análisis del Examinador es anticipado, lo cual corresponde a un análisis en retrospectiva, o también

conocido como “análisis hindsight”, lo que según la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad debe ser evitado, ya que el estado de la técnica se debe examinar **sin** el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada.¹

Teniendo en cuenta los argumentos presentados, es claro que los compuestos de la presente invención no se derivaron de manera obvia o evidente del arte previo citado por el señor Examinador, por lo que considero superada las objeciones a este respecto.

iv) Adicionalmente, con respecto al argumento del señor Examinador en la página 8 del Oficio No. 9006 en el que afirma que *“el documento D1 ya divulga compuestos inhibidores de la vía JNK, y por lo tanto útiles en tratamiento de melanoma”*, de forma respetuosa me permito resaltar que dicho señalamiento es errado, ya que si bien los compuestos divulgados en D1 son útiles en el tratamiento de cáncer o condiciones que pueden ser prevenidas por inhibición de la ruta JNK, esto no significa que todos los compuestos de D1 automáticamente puedan ser utilizados para inhibir el crecimiento de células de melanoma. De hecho, si bien en el párrafo [00213] de D1 mencionan una lista de más de 229 diferentes tipo de cáncer, esto no indica que una persona normalmente versada en la materia deduciría o daría por hecho que debido a la actividad inhibitoria de la vía JNK de los compuestos de D1, dicha actividad estaría relacionada directamente con la prevención o tratamiento de melanomas.

Así las cosas, y con el fin de aclarar lo anterior, me permito resaltar que las proteínas quinasas JNK son aquellas que regulan muchos procesos fisiológicos, incluyendo respuestas inflamatorias, morfogénesis, proliferación celular, diferenciación, supervivencia y muerte, en donde si bien cada vez es más evidente que la activación persistente de JNK está involucrada en el desarrollo y la progresión del cáncer, existe documentación científica que respalda el hecho que, por ejemplo, las dos principales proteínas JNK, JNK1 y JNK2, tienen funciones distintas o incluso opuestas en diferentes tipos de cáncer. Por lo tanto, no es correcto deducir que, si un compuesto es inhibidor de la vía JNK, también lo será para melanoma.

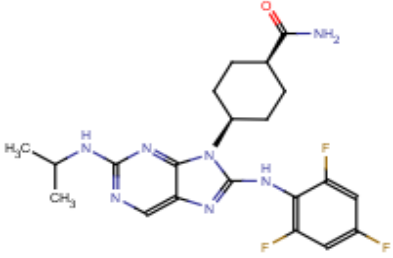
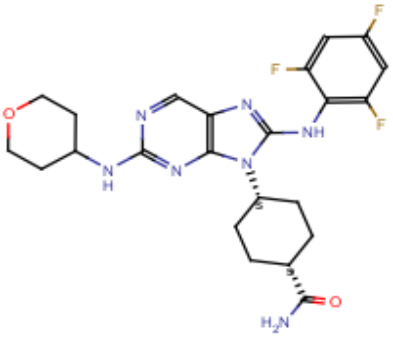
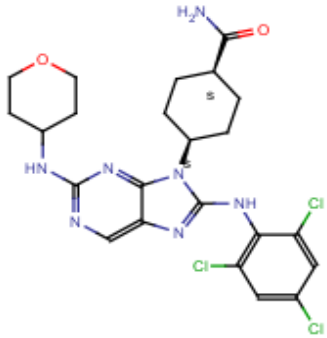
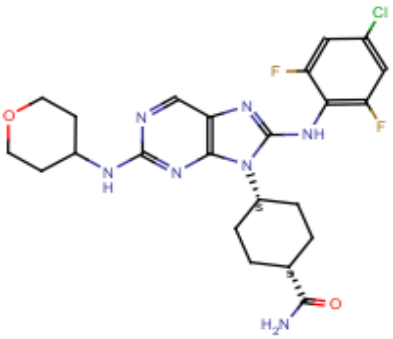
En este sentido, me permito resaltar que los compuestos de la presente invención, particularmente demuestran actividad biológica para el tratamiento del melanoma mostrando un IC₅₀ por debajo de 10 µM en un ensayo basado en células, en donde concretamente algunos compuestos presentan un IC₅₀ por encima de 1 µM (nivel de actividad A), algunos un IC₅₀ entre 500 nM y 1 µM (nivel de actividad B), algunos un IC₅₀ entre 250 nM y 500 nM (nivel de actividad C) y otros con un IC₅₀ por debajo de 250 nM (actividad nivel D). (Párrafos [00368] and [00369] y Tabla 1 de la presente invención).

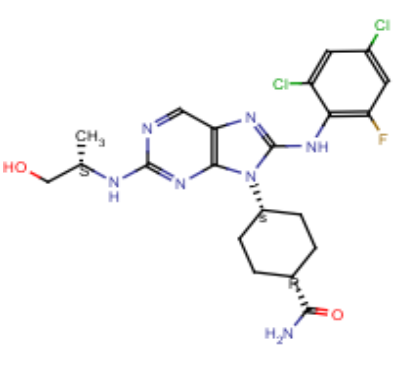
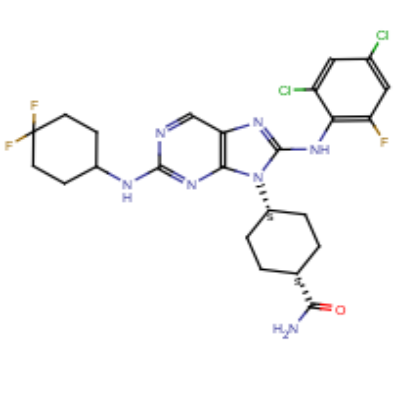
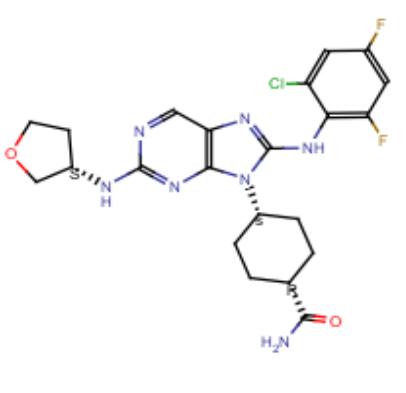
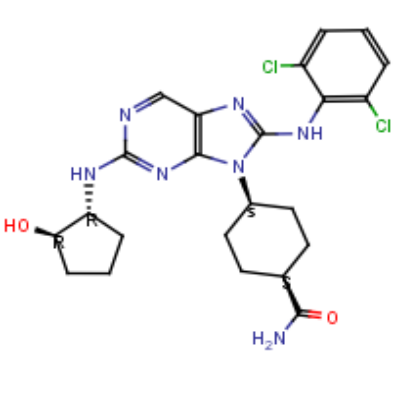
Sin embargo y pese a que los compuestos de la presente invención presentan actividad para tratar o prevenir melanoma, estos resultados de ninguna manera se encuentran co-relacionados con una actividad inhibitoria de la vía JNK. De hecho, tras realizar ensayos de actividad biológica que involucran a compuestos de la presente invención, se demostró que ni la actividad inhibitoria de JNK1 ni la actividad inhibitoria de JNK2

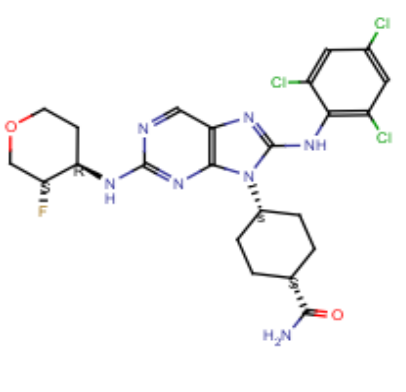
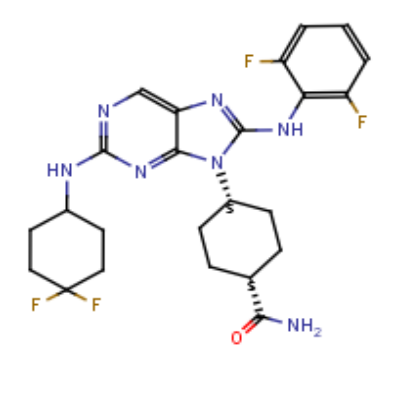
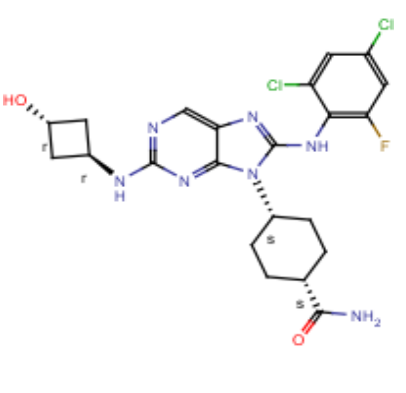
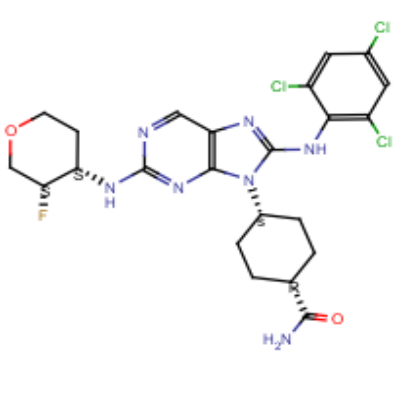
¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Sección 2.13.6.3

se correlacionan con la actividad inhibidora del crecimiento en células de melanoma, tal y como se observa en las tablas 1 y 2 a continuación:

Tabla 1. Actividad Inhibitoria JNK1 y Actividad Inhibitoria Melanoma

Estructura del Compuesto	Actividad Inhibitoria JNK1 (IC ₅₀)	Actividad Inhibitoria Melanoma (IC ₅₀)
	0,0733	0,532
	0,292	0,154
	1,36	0,0631
	0,338	0,0826

	0,567	0,279
	0,217	0,214
	0,254	0,888
	1,31	1,17

	1,01	0,038
	0,184	0,398
	0,465	0,304
	2,72	0,11

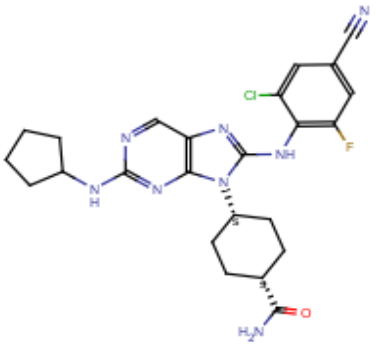
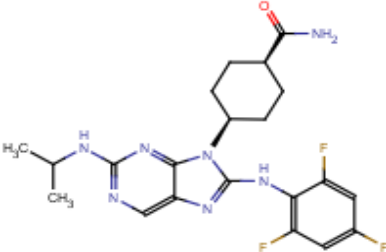
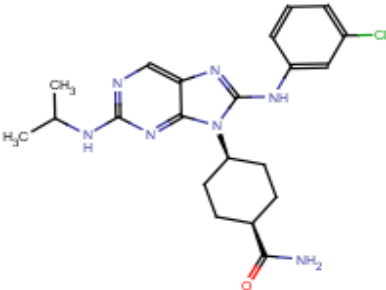
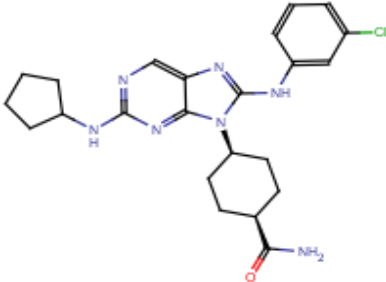
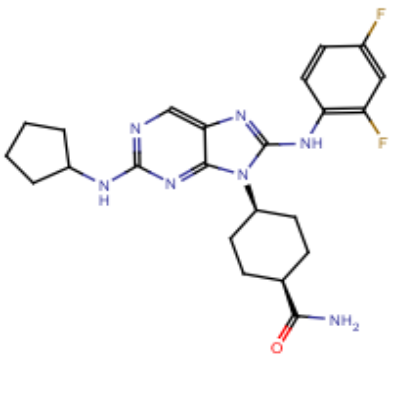
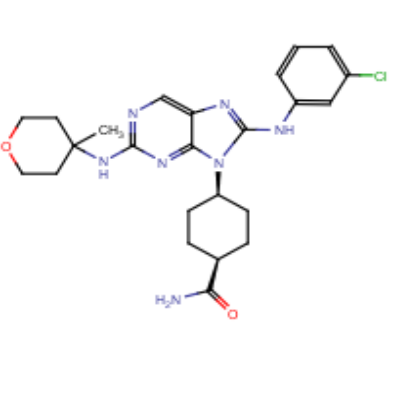
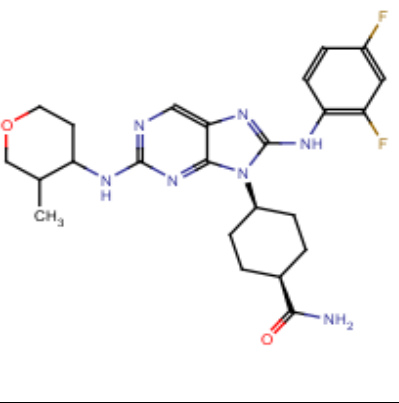
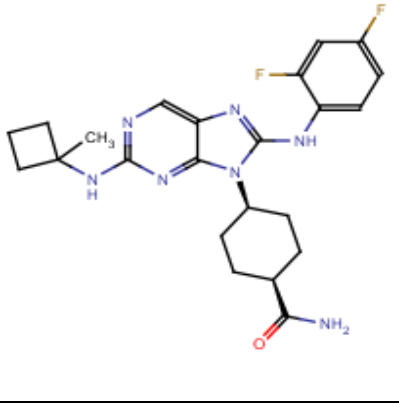
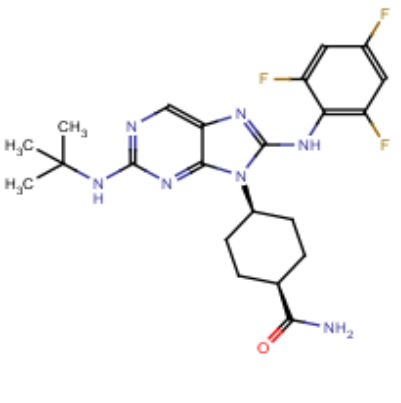
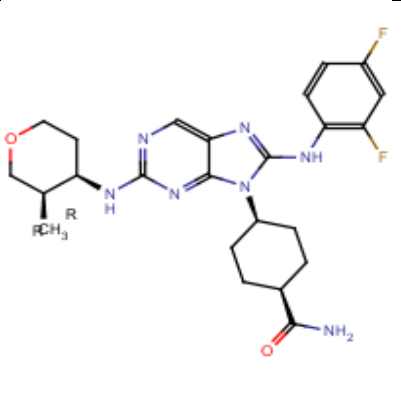
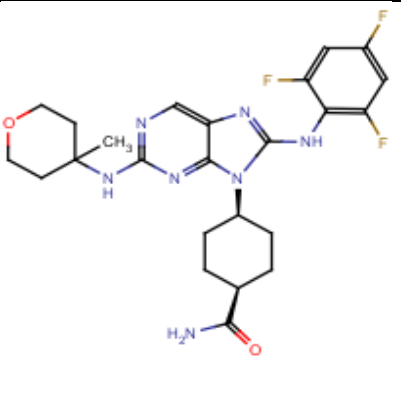
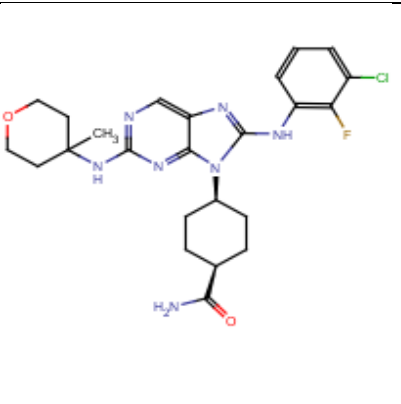
	2,79	0,251
---	------	-------

Tabla 2. Actividad Inhibitoria JNK2 y Actividad Inhibitoria Melanoma

Estructura del Compuesto	Actividad Inhibitoria JNK2 (IC ₅₀)	Actividad Inhibitoria Melanoma (IC ₅₀)
	0,0135	0,532
	0,00798	2,96
	0,00765	3,05

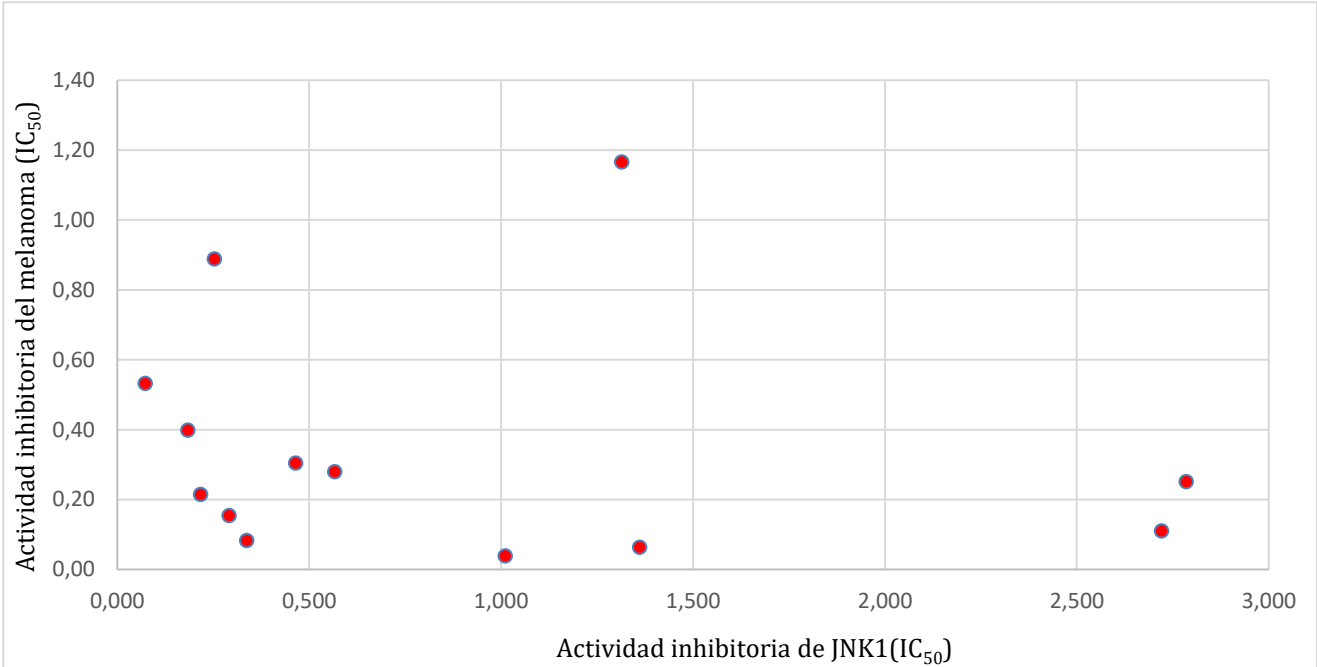
	0,00539	2,5
	0,00469	2,86
	0,0542	3,27
	0,017	2,43

	0,0146	1,24
	0,0504	3,05
	0,0093	2,72
	0,00223	4,78

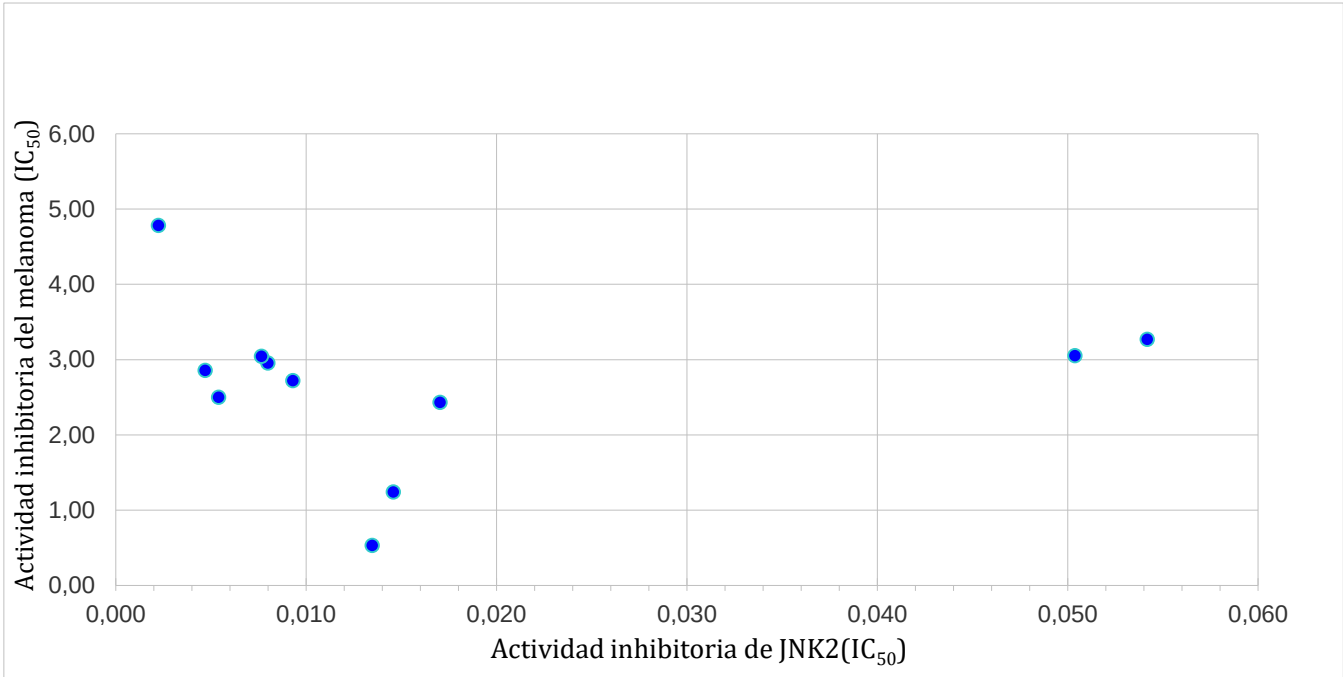
Así las cosas, al considerar los anteriores datos experimentales, por ejemplo, el primer compuesto de la tabla 1 presenta un IC₅₀ para JNK de 0,0733 y un valor de IC₅₀ para melanoma de 0,532, lo que claramente demuestra que no existe correlación directa entre estas actividades, por lo que, me permito resaltar que el señalamiento del señor Examinador en cuanto a la actividad de los compuestos de la presente invención es errado.

Adicionalmente, y con el propósito de soportar el anterior argumento, al graficar los datos anteriores, es posible observar que no hay una tendencia ni lineal, ni exponencial, ni siquiera constante que relacione una actividad inhibitoria con la otra, tal y como se observa en las gráficas 1 y 2 a continuación.

Gráfica 1. Actividad inhibitoria de JNK1 vs. la actividad inhibitoria del melanoma (IC₅₀)



Gráfica 2. Actividad inhibitoria de JNK2 vs. la actividad inhibitoria del melanoma (IC₅₀)



Por lo anterior, me permito llamar la atención del señor Examinador, en que el solicitante de la presente invención descubrió de manera sorprendente e inesperada

que ni la actividad inhibitoria de JNK1 ni la actividad inhibitoria de JNK2 se correlacionan con la actividad inhibitoria del crecimiento en células de melanoma como se indica en los datos y cuadros anteriormente mostrados. Así las cosas, es claro que la presente invención no puede ser fácilmente derivable de las enseñanzas de D1 y D2.

v) Así las cosas, teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención. Es más, a este respecto, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio en su sección 2.13 establece que: *“una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, es decir, no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad integren y enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico”*, por lo tanto, es claro que cada uno de los elementos y características de los compuestos de la presente invención, gozan de nivel inventivo.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*², por lo anterior, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos estructurales ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de un mismo documento permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un **proceso creativo e innovador** en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.³ En sí, para evaluar el nivel inventivo de una invención, el Examinador no debería basarse en apreciaciones personales, por el contrario, toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica, por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos ya conocidos podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular.

² Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

³ Íbidem.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 9006 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que los compuestos de la presente solicitud son evidentes u obvios a la luz de las enseñanzas de D1.

Es más, no es posible prever los compuestos discutidos anteriormente a partir de la lectura de D1, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto, en este caso los compuestos de aminopurina sustituida, tienen una **estructura inesperada**, y que no es **fácilmente derivable** por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un **efecto inesperado o mejorado impredecible del documento citado**, como en la presente invención. Por lo anterior, **nada en el arte previo sugiere ni enseña** los compuestos de la presente invención, ni mucho menos, la actividad biológica de los compuestos aquí reclamados.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Página 208 del capítulo Descriptivo de la solicitud.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41