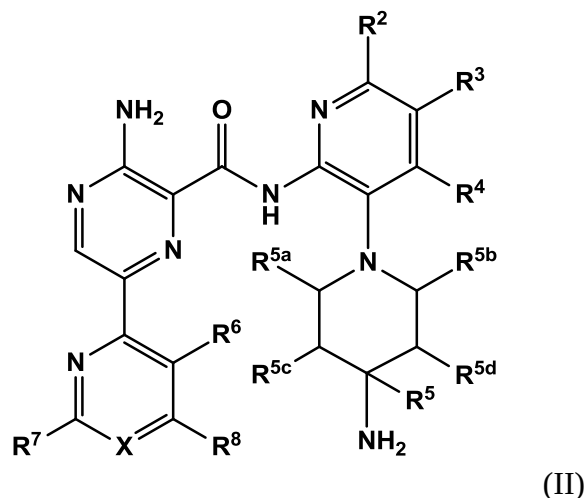


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es N o CR;

R, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, ²H, halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ sustituido opcionalmente por hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo C₁₋₃ o haloalcoxilo C₁₋₃;

R⁵ es independientemente H, ²H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, dicho alquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituido por F, OH, alcoxilo C₁₋₃ o haloalcoxilo C₁₋₃;

R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H, ²H, alquilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por F, OH, o alcoxilo C₁₋₃, o R^{5a} y R^{5b} se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno; y

R^{5c} y R^{5d} son cada uno independientemente H, ²H, F, -OH, alcoxilo C₁₋₃, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por F, OH, o alcoxilo C₁₋₃, o R^{5c} y R^{5d} se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o -CH₂-O-;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de H, ²H, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃, haloalcoxilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, o y S, dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con F, OH, alcoxilo C₁₋₃ o haloalcoxilo C₁₋₃; o

en donde R⁶ y R⁸ forman un anillo carbobíciclico parcialmente saturado o un anillo heterobíciclico con el anillo heteroarilo, dicho anillo carbobíciclico o anillo heterobíciclico opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de: ²H, halógeno, haloalquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₃, haloalcoxilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₇ y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N y R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente H o halo.
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es CR y R^2 , R^3 , R^4 y R^8 son cada uno independientemente H o halo.
4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} , morfolino, piperidinilo y piperazinilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es -H, ^2H o CH_3 ; y R^{5a} y R^{5b} son cada uno H y R^{5c} y R^{5d} son cada uno H.
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que se selecciona a partir de:
3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluorometoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

(+)-3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-etoxi-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida; y

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que se selecciona a partir de:

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida; y

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que se selecciona a partir de:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida; y

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente.

R, R2, R3 y R4 son cada uno independientemente H, ^2H , halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} , sustituido opcionalmente por uno a dos de hidroxilo, halógeno y haloalcoxilo C_{1-3} ;

R5 es -H, ^2H , CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2OH , alquilo C_{1-3} , alquilo $\text{CH}_2\text{-O-C}_{1-3}$ o haloalquilo $\text{CH}_2\text{-O-C}_{1-3}$, dicho alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo C_{1-3} y haloalcoxilo C_{1-3} ;

R5a y R5b son cada uno independientemente H, ^2H , alquilo C_{1-3} , dicho alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por H, F, OH, alcoxilo C_{1-3} y haloalcoxilo C_{1-3} o R5a y R5b se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno o etileno;

R5c y R5d son cada uno independientemente H, ^2H , F, alquilo C_{1-3} o alcoxilo C_{1-3} , o R5c y R5d se unen entre sí formando un grupo de puenteo de metileno, etileno o $-\text{CH}_2\text{-O}-$; y

R6, R7, R8 y R9 se seleccionan cada uno independientemente de H, ^2H , halógeno, haloalquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , haloalcoxilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo de 4-7 miembros, cada opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de H, halógeno, hidroxilo, alquino C_{2-3} , alqueno C_{2-3} , CN, alquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-7} ; o

en donde R6 y R8 forman un anillo carbobíclico parcialmente saturado o un anillo heterobíclico con el anillo heteroarilo, dicho anillo carbobíclico o anillo heterobíclico opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de: H, ^2H , halógeno, haloalquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , haloalcoxilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-7} y heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S.

[0007] En una modalidad separada, los compuestos, sus tautómeros, estereoisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o ésteres que tienen fracciones potenciadoras de solubilidad o profármacos de los mismos se proporcionan de la fórmula (II):

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0001049

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE 3-AMINO-N-(3-(4-AMINOPIPERIDIN-1-IL)PIRIDIN-2IL)-6-(PIRIDINIL/PIRIMIDINIL)PIRAZIN-2-CARBOXAMIDA ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA C”.

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2017/000021

RESPUESTA AL OFICIO No. 7470, NOTIFICADO EL 19 DE JUNIO DEL 2018
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al examen de forma el 03 de mayo de 2017. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado comprende las siguientes modificaciones:

- En la Reivindicación 1 se agrega R, que encuentra soporte en la página 5 y la Reivindicación 1 original de la WO2016/020864;
- En la Reivindicación 6, se eliminan los Ejemplos 24, 26, 35, 63 y 75;
- En la Reivindicación 7, se eliminan los Ejemplos 94, 95, 97, 100, 104, 105, 111 y 114.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- i) El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio corresponde a una generalización especulativa en donde se extrapola la evidencia de algunos agentes ensayados, a un grupo elevado de compuestos. De esta manera, el Examinador indica que solo existen ejemplos, ensayos y sustento para los siguientes compuestos:

Table with 2 columns: Sustituciones and Soporte de los ejemplos presentados. The table shows various chemical structures and their corresponding substituents.

ii) De otra parte, el Examinador señala que el Capítulo Descriptivo, no divulga la invención de manera clara ni suficiente, para que una persona versada en el tema pueda ejecutarla o reproducirla.

iii) Finalmente, el Examinador señala que el término “opcionalmente” es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

b- i) En respuesta a las objeciones del Examinador, en relación con la concisión, me permito señalar que las definiciones de los sustituyentes tal como se encuentran reclamados en la Reivindicación 1, no corresponden de ninguna manera a una generalización especulativa, ya que están de hecho limitados a unos grupos específicos y limitados. Al respecto, vale la pena recordar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo

desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender el alcance y los límites de la invención con base en la información que proporciona el Capítulo Descriptivo y su conocimiento en el área.

Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los compuestos reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos o composiciones que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle al Examinador que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

ii) Ahora bien, en relación con el soporte en el Capítulo Descriptivo, me permito llamar la atención sobre la sección de datos biológicos de los compuestos como inhibidores de la PKC, esto se demostró para 119 compuestos con diferentes características estructurales, mostraron valores de inhibición sobre PKCalfa y PKCbeta, que se muestran en la Tabla a continuación:

	Compuesto	PKC Alfa (nM)	PKC Theta (nM)
1	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	1.3	2.8
2	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.25	1.3
3	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	7.4	1.3
4	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-morfolinoisoquinolin-1-il)pirazina-2-carboxamida	0.13	0.3
5	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	5.9	2
6	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.22	2.1
7	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.13	0.27
8	3-amino-N-(3-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfolino tiazol-4-il)pirazina-2-carboxamida	1	16
9	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometill)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	1.9	0.4
10	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.9	2.8
11	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-morfilino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pirazina-2-carboxamida	0.3	3.1
12	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-fluoro-2-metilquinazolin-4-il)pirazina-2-carboxamida	0.9	1.8
13	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	1.3	0.45
14	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.68	1.2
15	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.4	2.1
16	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.63	0.69
17	3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	2.1	1.1
18	Síntesis de 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-	0.7	0.9

	il)piridin-2-il)-6-(3-cloropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida		
19	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	1.7	3.6
20	3-amino-N-(3-((1R,5S,8s)-8-amino-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.5	3.6
21	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoro-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.55	1.2
22	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.86	1.2
23	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(6-ciano-3-fluoropiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	1.9	3.9
24	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-cianopiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.4	1.2
25	3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.6	2.1
26	3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	1	4.7
27	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoximetil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoxi)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	3.4	12
28	3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	1.9	1.3
29	3-amino-N-(3-((1S,5R,8S)-8-amino-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)-6-(6-morfolino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)pirazina-2-carboxamida	0.24	6

En particular, se encontró que compuestos que tienen diferentes definiciones presentan valores similares de inhibición sobre PCKalfa y PCKbeta, lo que demuestra que para compuestos dentro del alcance de la Reivindicación 1 que tienen pequeñas variaciones estructurales, los valores de inhibición sobre PCKalfa y PCKbeta se esperaran muy similares a los valores obtenidos en los ejemplos y ensayos descritos en el Capítulo Descriptivo. De esta manera, el alcance reclamado encuentra pleno sustento y de ninguna manera se puede considerar de carácter especulativo ya que existen ejemplos y resultados que proporcionan el soporte técnico para respaldar que todo el concepto inventivo reclamado tiene actividad biológica sobre el sustrato ensayado.

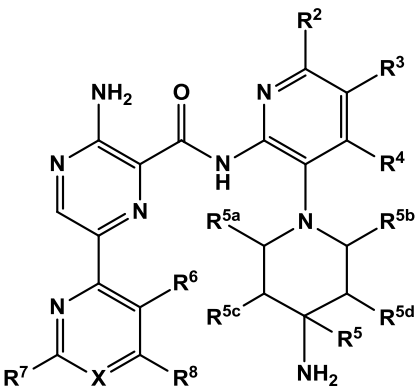
Adicionalmente me permito anexar la hoja sustituta de la página 6 del Capítulo Descrpitivo donde se define R, ya que un error en la traducción hizo que se omitiera en las definiciones R², R³ y R⁴, lo cual encuentra soporte en la página 5 de la solicitud WO2016/020864.

iii) Ahora bien, respecto al término “*opcionalmente*”, me permito señalar que dicho término es una expresión clara para la persona medianamente versada en la materia y normalmente aceptada en la práctica de patentes en todo el mundo. En particular,

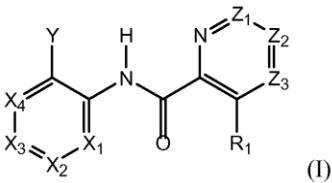
iv) Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por el Examinador con respecto a falta de concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo, del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

Página 6 de 14

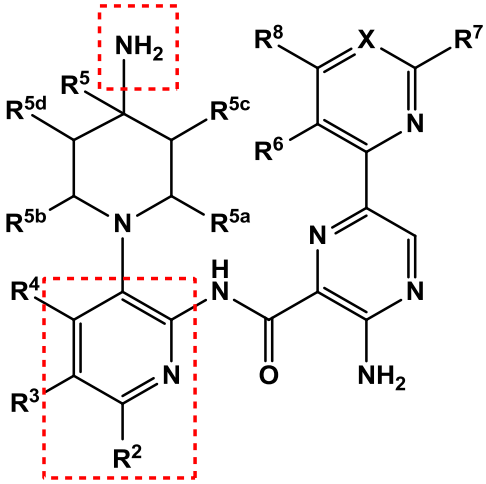
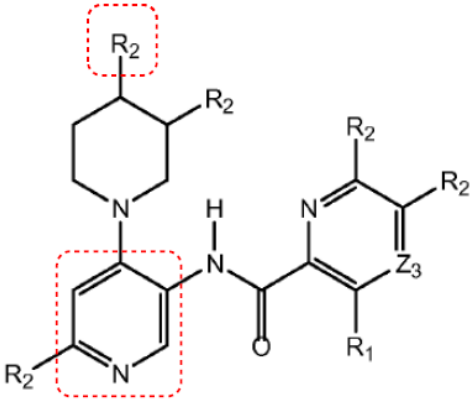
b- i) En primer lugar, me permito mencionar que los compuestos reclamados en la presente invención corresponden a derivados de la Fórmula II:



ii) Por su parte, D1 divulga compuestos derivados de la Fórmula I, que, en términos generales, comprende los compuestos reclamados en la presente invención. Por consiguiente, la presente invención corresponde a una selección de los compuestos divulgados en D1:



Así, D1 divulga compuestos derivados de la Fórmula III, un subgrupo estructuralmente cercano a la presente invención, en donde, si bien R² en D1 se puede definir como un grupo amino, los compuestos individuales de D1 no comprenden R² en la posición 4 definidos como NH₂ tal como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente invención. Además, el punto de unión del anillo de piridina al grupo amida (-NHCO) es diferente en D1 en comparación con los compuestos reivindicados, como se muestra a continuación:

Presente invención	D1
	 (III)

Adicionalmente, ninguno de los más de 750 compuestos ejemplificados de D1 comprende un residuo piridin-3-ilo unido a un grupo piperidin-4-ilo como en la presente invención.

En particular, y con respecto a los compuestos específicos señalados por el Examinador, ninguno de ellos está incluido en la Fórmula II de la invención. Específicamente, los Ejemplos 354, 356, 357 y 366 contienen todos un grupo piridinilo enlazado en su posición 3 al grupo amida, mientras que los compuestos reivindicados tienen un grupo piridinilo enlazado a en su posición 4 al grupo amida. Además, el anillo de piperidina en los cuatro compuestos de D1 se sustituye por NH₂ en la posición 3, mientras que el mismo grupo en la Fórmula II está en la posición 4. De otra parte, dichos compuestos de D1 comprende grupos piridina o piridmidina enlazados en posiciones diferentes al anillo pirimidina en comparación con los anillos de pirimidina o piridina que pueden comprender los compuestos de la presente invención, dependiendo de la sustitución de X:

Presente invención	
D1	

En vista de lo anterior, los compuestos de Fórmula II reclamados en la presente invención cumplen con lo establecido en la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC),¹ en tanto tales compuestos

¹ Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 3.5.4

comprenden la selección de al menos dos características a partir de D1 que corresponden a: (1)NH₂ en posición 4 del anillo piperidina, (2) anillo piridina enlazado a amida en posición 3 y (3) anillo piridina enlazado a piperidina en posición 4. A su vez, los compuestos de D1 citados por el Examinador no anticipan las características de los compuestos reclamados en la Reivindicación 1. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son novedosos a la luz de las características divulgadas en D1.

4. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 3 a 5 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y la solicitud colombiana CO1128419 (D2). Particularmente, el Examinador indica que D1 divulga compuestos derivados de 3-amino-6-piridinil-pirazinil-2-carboxamida como inhibidores de quinasa y D2 divulga derivados de aminociclohexil-piridin-carboxamida como inhibidores PIM, para el tratamiento del cáncer.

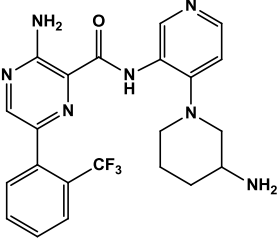
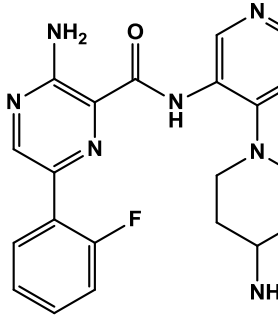
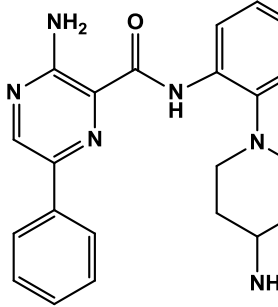
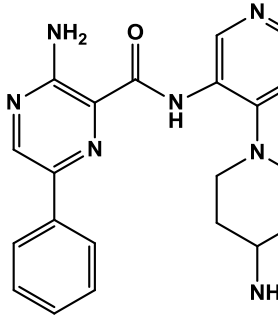
El Examinador resalta que D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las Reivindicaciones 3-4, porque este documento divulga derivados de 3-amino-6-piridinil-pirazinil-2-carboxamina como inhibidores quinasa, diferenciándose en que los radicales R⁶, R⁷ y R⁸ presentes en el anillo de piridina de la invención son H o halo, mientras que el compuesto divulgado en D1 enseña para el anillo de piridina sólo átomos de hidrógeno.

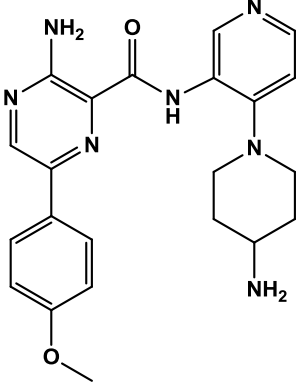
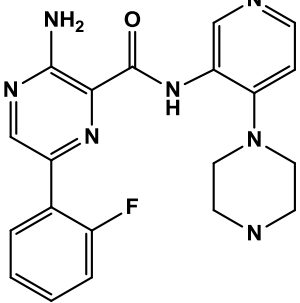
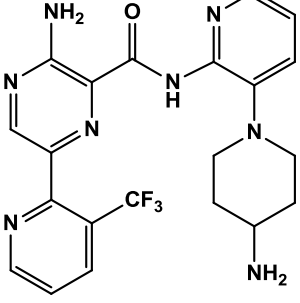
El Examinador señala que esta diferencia no representa en efecto técnico, ya que la presencia de átomos halógenos sobre el anillo de piridina, no muestran ni mayor ni menor actividad en la actividad de PKCalfa y PKCbeta, respectivamente, ya que los Ejemplos que presenta mayor y menor actividad son los Ejemplos 93 y 100, los cuales carecen de átomos halógenos en los radicales R⁶, R⁷ y R⁸. Por lo cual, el problema técnico encontrado en esta invención es “*como obtener un compuesto alternativo a partir del compuesto revelado en el documento D1*”, lo cual el Examinador responde con lo que se revela en D2, ya que en este se divulgan compuestos con actividad inhibidora PIM, en cuya estructura se presenta un átomo de flúor en el anillo de piridina.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la motivación de incluir un átomo de flúor en el anillo de piridina presente en la estructura del compuesto revelado en el documento D1 a partir de las enseñanzas del documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

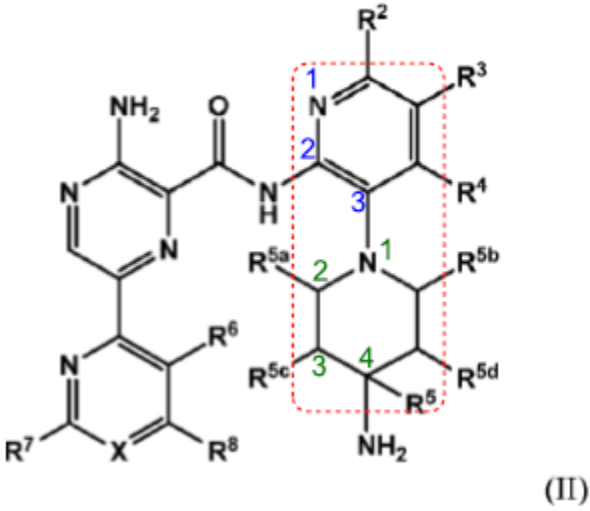
b- i) En respuesta, me permito resaltar en primer lugar que los compuestos reivindicados proporcionan potencia y selectividad inesperadas en objetos y células particulares. Específicamente, la Tabla 4 del Capítulo Descriptivo (ver debajo), muestra que el compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención es altamente selectivo sobre

PKCalfa y PKCbeta y altamente potente en la supresión de la proliferación celular 92.1 en comparación con los compuestos estructuralmente divulgados en D1.

Compuesto	PKCa (NM)	PKCθ (NM)	GSK3 (NM)	PIM 2 (NM)	92.1 de la célula (nM)	SKMEL Celular (nM)
	50	590	97	490	6,150	> 10.000
	0.13	0.33	0,1	1.4	116	143
	0.15	0.25	1	770	361	1860
	0.13	0.84	0,2	10	370	190

	0.19	1.5	0,2	13	680	975
	0,8	6	0,2	78	360	140
 Ejemplo 1	1.3	2.8	5.500	> 10.000	141	> 10.000

Además, la Tabla 4 del Capítulo Descriptivo demuestra que la selectividad inesperada se debe al residuo piridin-3-ilo unido al grupo piperidin-4-ilo en la Fórmula (II), como se explica en las páginas 230 y 231 del Capítulo Descriptivo.



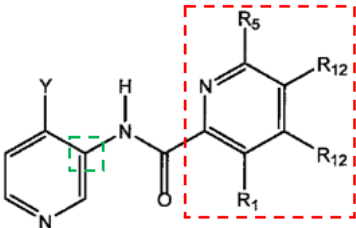
Además, la Tabla 5 de la presente invención muestra que los compuestos reclamados son significativamente selectivos sobre PKCθ, debido a que éstos comprenden el resto piridin-

3-ilo unido al grupo piperidin-4-ilo, proporcionando así las propiedades inesperadas como se menciona anteriormente. Por lo tanto, contrariamente a la apreciación del Examinador, la actividad de los compuestos de la invención se debe al resto piridin-3-ilo unido al grupo piperidin-4-ilo y no al halógeno en el anillo de piridina.

Table with 7 columns: Ej., PKC Alfa (nM), PKCtheta (nM), GSK3 beta (nM), celula TMD8 (nM), célula 92.1 (nM), celula SKMEL (nM). It contains 18 rows of data for various compounds like 11, 22, 44, 66, 88, 99, 110, 113, 220, 221, 330, 775, 776, 777, and 878.

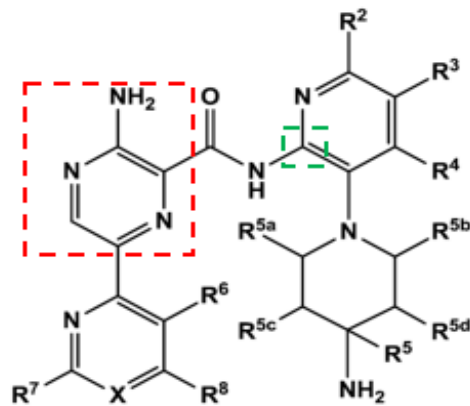
Adicionalmente, las Tablas 4 y 5 muestran que varios compuestos de la presente invención se compararon con los compuestos de los ejemplos 363, 354, 367 y 368 de D1. Los compuestos de la presente invención exhiben una selectividad sobre GSK3\beta no demostrada por los compuestos de D1 que en cambio inhiben GSK3\beta en mayor medida que los compuestos de la invención, y este efecto de selectividad no es derivable de D1, por lo que representa un efecto inesperado en los compuestos de la presente invención.

ii) En conexión con D2, me permito señalar que este documento revela compuestos de Fórmula II:



En donde, Y es ciclohexilo, sustituido con uno a tres sustituyentes; R¹ es hidrógeno, -NH₂, o halo; R¹² independientemente en cada aparición se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno y halo; y R⁵ se selecciona de ciclohexilo, fenilo y piridilo, en donde dicho ciclohexilo dicho fenilo, y dicho piridilo están cada uno independientemente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alquilo OC₁₋₄. Contrariamente a D2, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente fórmula:



Como se muestra en los cuadrados rojo y verde, los compuestos de la presente invención difieren en al menos la pirimidina (cuadrado rojo), que en D2 es una piridina, y en la posición en la que el anillo de piridina está enlazado al grupo amida (cuadrado verde) en la presente invención está en la posición 2, mientras que en D2 está en la posición 3. El Examinador menciona que D2 muestra un compuesto que tiene un átomo de flúor en el grupo piridina; sin embargo, no tiene en cuenta todas las diferencias de los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos de D2, como se mencionó anteriormente. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de D2 no incluiría las características estructurales de los compuestos como en la presente invención.

iii) A su vez, de acuerdo con la Guía de la SIC, el nivel inventivo de una invención de selección se reconoce cuando todos los compuestos del subgrupo seleccionado muestran un efecto técnico inesperado y ventajoso a la luz de la técnica anterior.² Así, como se demostró anteriormente, la selección reivindicada proporciona potencia y selectividad inesperadas en blancos y células particulares cuando se compara con la técnica anterior más cercana, por lo que posee nivel inventivo.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos (US 9,845,309).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio

² Ibídem, sección 3.5.5

aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Hoja sustituta de la página 6
- Pago correspondiente a la solicitud del examen adicional