

P-12503

Nuevo capítulo reivindicatorio

Agosto 22, 2018

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, en donde el compuesto es 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
2. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.
3. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 2, en donde el compuesto está en una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en 2-theta = 3.9, 7.7, 10.7, 11.6, 15.4, 16.9, 17.4, 18.4, 21.3 y 22.2° más o menos 0.2° 2-theta, medidos usando radiación de Cu.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
5. Una composición farmacéutica tal como se reivindica en la reivindicación 4, en donde dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente 1, 2 o 3 sustancias antitumorales adicionales.

P-12503

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2016/0005064**

Solicitud de patente a nombre de **ASTRAZENECA AB**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en Södertälje, Suecia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **6256** notificado por comunicación electrónica el 23 de mayo de 2018 y relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Título

En primer lugar, tomando en consideración lo expuesto por el examinador en el oficio arriba mencionado con relación al título de la presente solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar el siguiente nuevo título:

*“COMPUESTOS INHIBIDORES ALTAMENTE SELECTIVOS DE QUINASA
ATM DERIVADOS DE IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-2-ONA”*

De esta manera, el nuevo título es lo suficientemente claro, breve y descriptivo para referirse a la solicitud en estudio.

2. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Por otra parte, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, me permito presentar junto con este memorial un nuevo

capítulo reivindicatorio que consta de 5 reivindicaciones y reemplaza completamente al anteriormente presentado, el cual comprende las siguientes modificaciones:

- 2.1. Las reivindicaciones 1 a 8 anteriormente presentadas fueron eliminadas.
- 2.2. La nueva reivindicación independiente 1 está dirigida a un único compuesto de la presente solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que encuentran soporte en, por ejemplo, la página 27, líneas 9-11, de la descripción.
- 2.3. La nueva reivindicación 2 está dirigida a un único compuesto de la presente solicitud, el cual encuentra soporte en, por ejemplo, la página 27, líneas 12-13, de la descripción.
- 2.4. La nueva reivindicación 3 está dirigida a una forma cristalina de la presente solicitud, la cual encuentra soporte en, por ejemplo, la página 31, líneas 1-4, de la descripción.
- 2.5. Las nuevas reivindicaciones 4 y 5 corresponden a las reivindicaciones 9 y 10 anteriormente presentadas, respectivamente, las cuales fueron modificadas para depender de las nuevas reivindicaciones 1 a 3.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito comentar que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menor número de cláusulas que el anteriormente presentado.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa para un nuevo examen de patentabilidad sobre el nuevo pliego reivindicatorio, según lo estipulado en la Resolución No. 3719 de 2016.

4. Nivel inventivo

Por otro lado, el examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 10 anteriormente presentadas a la luz de las

enseñanzas descritas en los documentos WO2012077031 A1 (D1) y WO2011054846 A1 (D2).

A este respecto, me permito indicar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 establece que: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo no es una comparación del estado del arte y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención analizada, estableciendo que para una persona normalmente versada en la materia dicha invención habría sido evidente a la luz de lo divulgado por el arte previo en el momento de su desarrollo.

Considerando esta definición, me permito exponer los siguientes argumentos técnicos que demuestran el nivel inventivo de la invención definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 5.

La presente invención se dirige a un inhibidor de la quinasa ataxia telangiectasia mutada (ATM, por sus siglas en inglés) que es adecuado para el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa ATM, que incluyendo el cáncer. Las reivindicaciones se han modificado y ahora se refieren a un único compuesto, el cual es el **Ejemplo 1** de la descripción.

La quinasa ATM es una de muchas quinasas diferentes, y estas quinasas están implicadas en diferentes rutas biológicas. La inhibición de múltiples quinasas a menudo es desventajosa en la terapia porque puede conducir a efectos fuera del objetivo o toxicidad. Estos efectos fuera del objetivo y toxicidad a menudo resultan en efectos secundarios no deseados y potencialmente peligrosos para los pacientes.

Una característica de la presente invención es que está dirigida a un inhibidor de la quinasa ATM que es selectivo frente a otras quinasas, y en particular a otras tirosina quinasas (*véase* la página 5, líneas 1-13, de la descripción). Esto ha sido demostrado por los datos que se pueden encontrar en la solicitud (Tabla 2, Ejemplo 1), y que se muestran en la tabla a continuación. Los datos muestran que el Ejemplo 1 es más

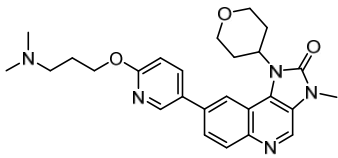
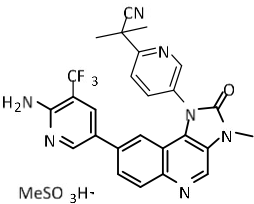
potente contra la quinasa ATM que contra otras tirosina quinasas PI3K α , mTOR y ATR. En este contexto, estas otras tirosina quinasas son "quinasas fuera del objetivo".

Como tal, la presente invención se refiere a **inhibidores selectivos de la quinasa ATM**.

D1 (WO2012077031 A1)

El examinador ha identificado D1 como la técnica anterior más cercana, señalando que "*Los compuestos de D1 son agentes útiles en el tratamiento de enfermedades o desórdenes mediados por una o más enzimas quinasas, particularmente, desórdenes proliferativos tales como el cáncer.*"

Los datos biológicos para la actividad quinasa presentados en D1 se refieren a PI3K α , mTOR, ALK-1 y ALK-2 (véase la página 6567 de D1). Esta información se dirige principalmente al Ejemplo 3a. Como referencia, los datos comparativos para el Ejemplo 1 de la presente invención y el Ejemplo 3a de D1 se exponen en la tabla a continuación.

	Célula ATM IC ₅₀ (μM)	Célula PI3K α IC ₅₀ (μM)	Célula mTOR IC ₅₀ (μM)	Célula ATR IC ₅₀ (μM)
Estado de la quinasa para la presente invención	Objetivo	Fuera del objetivo	Fuera del objetivo	Fuera del objetivo
 Ejemplo 1, presente invención	0.000575	1.41	0.61	6.16
 Ejemplo 3a, D1	Sin datos	0.001368	0.0044	Sin datos

Fundamentalmente, no hay evidencia o sugerencia en D1 de que alguno de los compuestos de D1 sea activo contra la quinasa ATM. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia que busque desarrollar un inhibidor para la quinasa ATM no habría considerado la enseñanza de D1.

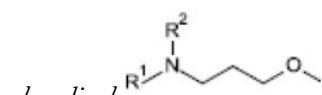
Además, D1 sugiere que los compuestos de D1 son activos contra múltiples quinasas diferentes. Como se discutió anteriormente, los compuestos que son activos contra múltiples quinasas pueden dar como resultado efectos fuera del objetivo o toxicidad. Una ventaja de la presente invención es que está dirigida a un inhibidor selectivo de la quinasa ATM.

De hecho, como se muestra en la tabla anterior, D1 informa que el Ejemplo 3a tiene una IC_{50} para PI3K de 0.0001368 μ M. Como tal, el Ejemplo 3a es **más de 1.000 veces** más potente que el Ejemplo 1 de la presente invención para esta quinasa fuera del objetivo.

De forma similar, D1 informa que el Ejemplo 3a tiene una IC_{50} para mTOR de 0.00044 μ M. Por lo tanto, el Ejemplo 3a es **más de 100 veces** más potente que el Ejemplo 1 de la presente invención para esta quinasa fuera del objetivo.

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia que buscara desarrollar un compuesto que sea un inhibidor de ATM y que sea selectivo frente a otras tirosina quinasas, como PI3K α y mTOR, no habría considerado la enseñanza de D1 porque no revela compuestos que son activos contra ATM y porque revela que los compuestos de D1 son activos contra PI3K α y mTOR.

Incluso si dicha persona hubiera considerado D1, no hay nada en D1 que hubiera hecho obvia la presente invención. Las diferencias entre la presente invención y los compuestos de D1 son significativas, y no hay nada en la técnica anterior que habría motivado al experto en la técnica a realizar los cambios necesarios para alcanzar la presente invención. El enfoque del examinador se basa claramente en un análisis retrospectivo (el cual no es permitido para analizar el nivel inventivo de una solicitud de patente), toda vez que expresa que: *“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1 consiste en que la anterioridad no especifica que R1 (corresponde a Q en la presente solicitud) sea específicamente ciclobutilo o ciclopentilo. De igual forma, la anterioridad no divulga ejemplos específicos en los cuales el grupo R31 sea de forma específica*



, seleccionado en la presente solicitud.”, a partir de lo cual concluye que: “Estas diferencias no parecen conceder una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud porque los resultados presentados por la solicitante no son inesperados, (...)”, pero no demuestra, en primer lugar, por qué una persona normalmente versada en la materia habría considerado hacer tales modificaciones a los compuestos de D1 para desarrollar compuestos alternativos que tengan la estructura como se reivindica, si bien dichas diferencias son bastante significativas y, ciertamente, requieren nivel inventivo para su elección.

D2 (WO2011054846 A1)

El examinador afirma que el experto en la técnica habría combinado fácilmente la enseñanza de D1 y D2 con una “*expectativa razonable de obtener compuestos inhibidores de enzimas quinasas alternativos*”. Sin embargo, D2 no está dirigido a inhibidores de quinasas. D2 se refiere a compuestos que inhiben bromodominios. El experto en la materia entendería que las proteínas y quinasas que contienen bromodominios son diferentes clases de proteínas que desempeñan diferentes papeles en la patología del cáncer. Además, la persona normalmente versada en la materia no habría tenido motivos para esperar que un compuesto que se informa que es activo contra un bromodominio también poseería actividad contra una quinasa. Como tal, dicha persona habría considerado la enseñanza de D2 incompatible con la enseñanza de D1.

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que no existe motivación alguna para que una persona normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades, la cual además cuenta con un efecto técnico mejorado y sorprendente. De esta manera, me permito manifestar que las reivindicaciones 1 a 5 del nuevo capítulo reivindicatorio cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

5. Conclusiones

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

5.1. La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

5.2. La presente solicitud es patentable sobre los documentos D1 y D2, de acuerdo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

6. Anexos

6.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 5 reivindicaciones.

6.2. Comprobante de pago de tasa para nuevo examen de patentabilidad.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-12503

Nuevo capítulo reivindicatorio

Agosto 22, 2018

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, en donde el compuesto es 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
2. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.
3. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 2, en donde el compuesto está en una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en $2\text{-theta} = 3.9, 7.7, 10.7, 11.6, 15.4, 16.9, 17.4, 18.4, 21.3$ y 22.2° más o menos 0.2° 2-theta , medidos usando radiación de Cu.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
5. Una composición farmacéutica tal como se reivindica en la reivindicación 4, en donde dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente 1, 2 o 3 sustancias antitumorales adicionales.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2016/0005064
Recibo: 18-62520
Fecha: 22/08/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 208750
CUS: 362776829

Patente PCT
COMPUESTOS DE IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-2-ONA Y SU USO PARA TRATAR CÁNCER

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500