

Doctora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 526 0350

Tel +57 1 805 1166

Cel +57 320 334 0887

<http://www.tobos.com.co>

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2018/0005854

Solicitante: GAN&LEE PHARMACEUTICALS

Título anterior de la invención: Inhibidores de la proteína quinasa, método de preparación y uso médico de los mismos

Nuevo Título: Compuestos derivados de 2-(piridin-2-il)amino pirimidinas sustituidas, como inhibidores de la proteína quinasa, método para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO CONTENIDO EN EL OFICIO No. 859

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y domiciliada en Bogotá D.C., identificada según aparece debajo de mi firma, como apoderada de la sociedad GAN&LEE PHARMACEUTICALS, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. De la solicitud de patente - título

1.1. El Examinador considera que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto contenido en la descripción y en las reivindicaciones, por lo cual sugiere el título *“Compuestos derivados de 2-(piridin-2-il)amino pirimidinas sustituidas, como inhibidores de la proteína quinasa, método para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden”*.

1.2. En respuesta a esta observación, la solicitante acepta cambiar el título de la solicitud por el título sugerido por el Examinador. Por lo tanto, el nuevo título de la solicitud es:

“Compuestos derivados de 2-(piridin-2-il)amino pirimidinas sustituidas, como inhibidores de la proteína quinasa, método para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden”.

2. Objeciones a las Reivindicaciones – Concisión

2.1. El Examinador señala que las reivindicaciones 1 a 14 no son concisas por cuanto mencionan: “o un tautómero, un mesómero, un racemato, un enantiómero, un diastereómero, un compuesto marcado isotópicamente, un profármaco o una mezcla de los mismos; o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula estructural I o su tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero, compuesto marcado isotópicamente, profármaco o una mezcla de los mismos; preferiblemente, el compuesto marcado isotópicamente es un compuesto deuterado”; por lo cual se podrían presentar múltiples opciones de diferentes compuestos que no tienen sustento en el capítulo descriptivo.

2.2. Para atender esta observación, la solicitante presenta un capítulo reivindicatorio modificado, en el cual ha retirado el párrafo objetado por el Examinador de las reivindicaciones 2 a 11, en aras de reforzar la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio.

2.3. Sin embargo, la solicitante desea insistir en este párrafo, redactado ahora de una forma más precisa, en las reivindicaciones 1, 12 y 13, por cuanto las modalidades de la invención se encuentran debidamente soportados en los ejemplos 1 a 45 de la presente solicitud, los cuales se reclaman en su totalidad en la reivindicación 11. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia podría saber cuáles serían los isómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los compuestos de la invención.

3. Objeciones a las Reivindicaciones – Reivindicaciones independientes

3.1. El Examinador objeta la reivindicación 9, por cuanto se reclama como independiente, pero debe guardar un solo concepto inventivo con la reivindicación 1. Esta objeción aplica también para las reivindicaciones 10 y 11.

3.2. En respuesta a la observación del Examinador, la solicitante ha modificado el preámbulo de las reivindicaciones 9 a 11, por lo cual estas reivindicaciones ahora son dependientes de la reivindicación 1.

4. Objeciones a las Reivindicaciones – Claridad

4.1. El Examinador señala que la reivindicación 12 no es clara puesto que, aunque es una reivindicación independiente, pretender proteger un compuesto intermediario para la síntesis del compuesto de fórmula I de la reivindicación 1. Por lo tanto, la reivindicación 12 debería ser dependiente de la reivindicación 13, donde se establece el método de preparación.

4.2. Para atender esta observación, la solicitante desea insistir en la reivindicación 12 por cuanto es una reivindicación de producto. Sin embargo, con el fin de definir con mayor claridad el compuesto de

fórmula VI, la solicitante ha especificado que el grupo saliente del compuesto de fórmula VI permite que reacciones con el compuesto de fórmula VII para producir el compuesto de fórmula I de la invención.

Lo anterior se encuentra sustentado en la página 17, líneas 1 a 4, del capítulo descriptivo de la solicitud, en donde se especifica que los compuestos de fórmula VI son intermedios clave para la síntesis de los compuestos de fórmula I, y son sometidos a una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con los compuestos de fórmula VII en un solvente para producir los compuestos de fórmula I.

5. Reivindicaciones – Ambigüedad

5.1. El Examinador señala que la reivindicación 14 es ambigua e imprecisa, por cuanto menciona el uso de los compuestos, los métodos de tratamiento a quien van dirigidos, pero además señala un producto de combinación que es un concepto abstracto que no define como tal un producto tangible y finalmente reclama un kit de partes. Dicho kit no se encuentra bien definido, ya que resulta impreciso al no señalar las características técnicas esenciales del mismo. Por lo tanto, la

5.2. En respuesta a la observación del Examinador, la solicitante ha modificado la reivindicación 14 con el fin de eliminar la expresión que hace referencia al método de tratamiento o uso de los compuestos de la invención. Por lo tanto, la reivindicación 14 modificada no hace referencia al uso de los compuestos o métodos de tratamiento y a quienes van dirigidos. De esta forma, la reivindicación 14 modificada es clara y precisa, ya que busca proteger un “*producto de combinación*”, el cual corresponde a una composición farmacéutica convencional que comprende uno o más ingredientes activos.

5.3. La solicitante señala que la reivindicación 14 modificada busca proteger el producto de combinación que comprende uno o más compuestos de la invención, excipientes farmacéuticamente aceptables y/o preferiblemente una sustancia adicional biológicamente activa. Esto es equivalente a una composición farmacéutica, la cual corresponde a un producto tangible o un bien que es susceptible de ser protegido por medio de una patente, de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486, el cual establece que:

“Artículo 14. – Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”

5.4. Adicionalmente, con el fin de reforzar la concisión de la reivindicación 14, la solicitante ha incluido las sustancias biológicamente activas que pueden combinarse con el compuesto de fórmula estructural I, de acuerdo con lo divulgado en las páginas 13 (líneas 22 a 32), 14 (líneas 1 a 10; 24 a 32) y 15 (líneas 1 a 14) de la presente solicitud.

5.5. Asimismo, la solicitante ha incluido una reivindicación adicional en la reclama el kit de la invención, de acuerdo a lo mencionado en la página 15, líneas 15 y 16 y en la página 73, en la sección “Kits” de la descripción de la solicitud.

La nueva reivindicación 15 es precisa e incluye las características técnicas esenciales de un kit, el cual brevemente busca proteger que los compuestos de la invención pueden ser comercializados con excipientes farmacéuticamente aceptables e instrucciones para la operación de dicho kit para un propósito terapéutico específico el cual, en este caso, es el tratamiento de un de un trastorno proliferativo celular. Los compuestos de la invención tal y como se reclaman en las reivindicaciones 1 a 11 son nuevos e inventivos por lo tanto, el kit que los comprende debería ser así mismo considerado nuevo e inventivo y, consecuentemente, patentable bajo la ley colombiana.

6. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

6.1. El Examinador informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, concluyó que la novedad de las reivindicaciones 1 a 14 se encuentra afectada por lo divulgado en el siguiente documento:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010075074	“PROTEIN KINASE INHIBITORS”	01/julio/2010

6.2. En cuanto a la reivindicación 1, el Examinador considera que:

“El documento D1 (resumen) se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos derivados de benzimidazol piridin/pirimidin aminas que presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y por tanto adecuados contra patologías proliferativas.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en el anillo de nitrógeno que hace parte del anillo benzimidazol en lugar de un anillo de indol.

No obstante, dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico a la presente invención, porque a partir de la información del capítulo descriptivo no es posible determinarlo. En este punto vale la pena señalar, que no se puede establecer una ventaja técnica relacionada con la actividad anticancerígena de los compuestos de la presente invención, sobre los del documento D1, que también presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y que mostraron una disminución en el tamaño tumoral al administrar los compuestos de D1 (tabla 7).

(...)

Sin embargo, el documento D1 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. En el documento D1 se enseñan compuestos estructuralmente muy cercanos a los de la presente invención, que también actúan por vía de inhibición de proteínas quinasas tipo CDK, y en donde la única diferencia la

constituye un átomo de carbono en vez de uno de nitrógeno en el anillo de indol. En este punto vale la pena anotar, que dichas modificaciones en los anillos conocidos, son variaciones de rutina para cualquier persona medianamente versada en la materia, quien reconoce las variaciones relacionadas con isómeros clásicos y los bioisómeros, en donde una fracción –N– de un anillo se puede reemplazar por un –C–, como es el caso del indol por el benzimidazol, y como se puede comprobar en la bibliografía básica¹.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia con sus conocimientos en química orgánica, habría podido variar un heteroátomo del anillo principal de los compuestos anticancerígenos del documento D1, para llegar de manera alternativa al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

6.3. Adicionalmente, el Examinador señala que, dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan características que hagan inventiva la invención, estas tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

7.1. El nivel inventivo de una solicitud se define en la Decisión 486 como:

“Artículo 18. 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.”

La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC establece los siguientes indicios de la existencia de nivel inventivo:

"2.13.5.3.1. Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

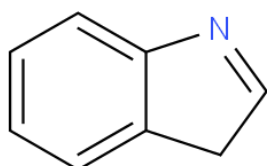
- Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- Superación de un prejuicio técnico (...).*
- Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- Efecto técnico sorprendente.*
- Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias (...).” .*

¹ Silverman, R. B., “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanston Illinois. 2004. página 29, tabla 2.2.

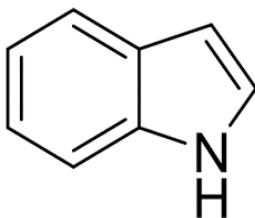
Precisamente, las enseñanzas contenidas en D1 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto el documento D1, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con el compuesto de fórmula estructural I de la presente solicitud.

7.2. El Examinador considera el documento D1 como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, puesto que divulga compuestos derivados de benzimidazol piridin/pirimidin aminos adecuados contra patologías proliferativas, siendo la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, el anillo de nitrógeno que hace parte del anillo benzimidazol, en lugar de un anillo de indol.

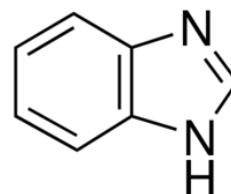
Al respecto, la solicitante señala que la estructura central del compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 es un grupo indol de 3 hidrógenos (3H) y no un grupo indol convencional o un anillo de indol, como sostiene el Examinador. En particular, las estructuras del grupo indol 3H, un grupo indol convencional y el grupo benzimidazol son las siguientes:



Grupo indol 3H



Grupo indol convencional



Grupo benzimidazol

Con respecto al grupo indol 3H, el anillo de cinco átomos del grupo indol 3H no es aromático debido a la presencia de un átomo de carbono saturado en la posición 3 del anillo de cinco átomos, por lo cual el grupo indol 3H en conjunto, no es un sistema aromático. En contraste, el grupo benzimidazol y el grupo indol convencional mencionado anteriormente presentan aromaticidad y ambos son sistemas aromáticos estables en su conjunto, debido a la presencia de un par solitario de electrones en el átomo de nitrógeno saturado en la posición correspondiente del anillo de cinco átomos. Por lo tanto, en comparación con el grupo benzimidazol y el grupo indol convencional, los cuales son sistemas aromáticos estables en su conjunto, el grupo indol 3H tiene una baja estabilidad y es fácil de reorganizar debido a que su anillo de cinco átomos no tiene aromaticidad y el grupo indol 3H no es un grupo químico usado comúnmente en el área farmacéutica.

Antes de la presentación de la presente solicitud, en el campo de la medicina, no se había reportado un compuesto farmacéutico que comprendiera el grupo indol 3H. Sin embargo, los inventores de la presente solicitud, luego de reemplazar el benzimidazol con un indol 3H con propiedades distintas a dicho benzimidazol, han encontrado de forma inesperada que los compuestos de fórmula I como se reclaman

en la reivindicación 1, muestran un efecto técnico mejorado con respecto a los compuestos divulgados en D1.

Por lo tanto, antes de la presentación de la presente solicitud, una persona normalmente versada en la materia no habría anticipado o esperado que un compuesto que comprenda un grupo indol 3H, en particular un compuesto que comprenda un grupo indol 3H en su estructura principal, fuera farmacéuticamente activo y no habría esperado que el compuesto presentara la actividad inhibitoria sobre CDK4/6 reportada en las tablas 1 a 4 del Ejemplo Experimental 1 de la presente solicitud. Por lo anterior, una persona normalmente versada en la materia no se habría visto motivada a reemplazar el grupo benzimidazol en el compuesto divulgado en D1 con un grupo indol 3H que tiene propiedades distintas a dicho grupo benzimidazol, con el fin de obtener el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

7.3. Adicionalmente, a pesar de que D1 se refiere a un compuesto que tiene actividad inhibitoria de CDK4/6, de acuerdo con la fórmula I y los compuestos específicos reclamados en las reivindicaciones 1 a 14 y 17 a 20, y mencionados en los ejemplos 1 a 33 de D1, una persona normalmente versada en la materia sabría que el grupo benzimidazol en la fórmula I es una estructura común a todos los compuestos divulgados en D1, siendo una parte fundamental de la estructura central del compuesto de fórmula I. Asimismo, D1 no sugiere o menciona que el grupo benzimidazol pueda ser remplazado por otros grupos, es decir, D1 enseña que el grupo benzimidazol es un grupo indispensable requerido para que el compuesto presente actividad inhibitoria de CDK4/6 y es una porción de la estructura central que determina la actividad del compuesto.

Es conocido por una persona normalmente versada en la materia que la porción de la estructura central de un compuesto, como un conjunto, determina la actividad de dicho compuesto y que cambios estructurales pequeños pueden resultar en cambios impredecibles en la actividad. Por lo tanto, teniendo en cuenta que el grupo benzimidazol es la porción de estructura central del compuesto reclamado en D1 y que dicho documento no menciona o sugiere que éste pueda ser reemplazado por otros grupos, particularmente por un grupo indol 3H, no podría esperarse que el compuesto obtenido después de reemplazar el grupo benzimidazol fuera aún activo. Una persona normalmente versada en la materia no se habría visto motivada a modificar el compuesto de D1 con respecto al grupo en su estructura central y no se habría visto motivada a usar el grupo indol 3H, el cual es un grupo no convencional en el área farmacéutica y tiene propiedades distintas al grupo benzimidazol, para reemplazar dicho grupo en el compuesto reclamado en D1 con el fin de obtener el compuesto de la reivindicación 1.

Adicionalmente, no es de conocimiento común o técnicas convencionales en el estado de la técnica el reemplazar un grupo de benzimidazol del compuesto de D1 con un grupo indol 3H, con el fin de obtener el compuesto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Teniendo en cuenta lo anterior, una persona normalmente versada en la materia no se habría visto motivada a reemplazar el grupo benzimidazol en la estructura central del compuesto de D1 con un grupo indol 3H con el fin de obtener el compuesto que tiene actividad inhibitoria de CDK4/6 de la presente solicitud.

7.4. Asimismo, incluso si el compuesto de la reivindicación 1 de la presente solicitud parece ser similar al compuesto de fórmula I de 1 en cuanto a su aspecto y estructura, como lo afirma el Examinador, una persona normalmente versada en la materia no habría podido anticipar que el compuesto reclamado en la reivindicación 1 de la presente solicitud presentara actividad inhibitoria de CDK4/6, a partir de las enseñanzas contenidas en D1.

Por una parte, el campo de la química medicinal pertenece al área de la ciencia experimental y la predictibilidad de efectos técnicos es baja, especialmente en el caso donde la porción de estructura central que determina la actividad de un compuesto ha sido modificada. Debido a que cambios estructurales mínimos a la porción de estructura central de un compuesto, tales como la sustitución de un átomo o un grupo químico, pueden resultar en, por ejemplo, un cambio en la conformación del compuesto, generación o desaparición de interacciones de unión de hidrógeno, generación o aparición de aromaticidad y diferencias en propiedades tales como hidrofobicidad, acidez, alcalinidad y rotabilidad, se presentan cambios impredecibles en la actividad del compuesto. Por ejemplo, el indol 3H que se obtiene al reemplazar el átomo saturado de nitrógeno del anillo individual de benzimidazol mencionado anteriormente con un átomo de carbono saturado, no es aromático en su conjunto.

Adicionalmente, por ejemplo, se asume que la porción de piridina o pirimidina en la estructura central del compuesto de fórmula I divulgado en D1 se modifica cuando el nitrógeno es reemplazado por carbono, lo cual no ocurre en la presente solicitud y, en este caso, aunque sólo un átomo es reemplazado, una persona normalmente versada en la materia no habría podido predecir si el compuesto modificado sería aún un compuesto activo. Teniendo en cuenta que D1 únicamente enseña que el grupo de benzimidazol puede servir como estructura central del compuesto de fórmula I y no divulga un mecanismo claro de actividad-estructura del compuesto de fórmula I con la quinasa CDK4 y la quinasa CDK6, antes de la fecha de presentación de la presente solicitud, una persona normalmente versada en la materia no habría podido predecir que los compuestos reclamados en la presente solicitud tuvieran actividad inhibitoria de CDK4/6 con base en una apariencia y estructura similares con respecto a los compuestos divulgados en D1.

Por otra parte, como se mencionó anteriormente, el grupo indol 3H empleado en el compuesto reclamado en la reivindicación 1 de la presente solicitud no es un grupo químico comúnmente usado en el área farmacéutica y el anillo de cinco átomos del grupo indol 3H no es aromático, lo cual quiere decir que el grupo indol 3H no es un sistema aromático en su conjunto, tiene baja estabilidad y es fácil de reorganizar en comparación con el grupo benzimidazol, el cual es un sistema aromático estable en su conjunto. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia no habría esperado que el compuesto obtenido al reemplazar el grupo benzimidazol en el compuesto reclamado en D1 con un grupo indol 3H, el cual presenta propiedades distintas a dicho grupo benzimidazol, pudiera presentar actividad inhibitoria de CDK4/6.

Incluso si existen propiedades comunes entre el grupo indol 3H individual y el grupo benzimidazol, una persona normalmente versada en la materia no hubiese esperado que compuesto obtenido al reemplazar

el grupo benzimidazol en el compuesto reclamado en D1 con un grupo indol 3H, pudiera presentar actividad inhibitoria de CDK4/6. Dado que el compuesto específico de fórmula I divulgado en D1 es un conjunto indivisible, a pesar de que el grupo benzimidazol es un grupo que determina la actividad del compuesto, dicho grupo es dependiente de su interacción o sinergia con otros grupos activos para aportar al compuesto su actividad inhibitoria de CDK4/6. En consecuencia, ya que D1 y el arte previo no divulgan la interacción o sinergia del grupo benzimidazol con otros grupos activos que hace que el compuesto tenga actividad inhibitoria, una persona normalmente versada en la materia no habría podido anticipar o esperar que luego de haber reemplazado el grupo benzimidazol en el compuesto de D1 con un grupo indol 3H, dicho grupo indol 3H pudiese también actuar sinérgicamente con otros grupos activos clave, de manera que el compuesto obtenido presenta actividad inhibitoria de CDK4/6.

7.5. Por otra parte, incluso si el compuesto reclamado en la reivindicación 1 de la presente solicitud es aparentemente similar en su estructura al compuesto de D1, así como no habría podido preverse que el compuesto de la presente solicitud tenga actividad inhibitoria de CDK4/6, tampoco habría sido obvio obtener el compuesto de la reivindicación 1 de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1.

Como se describió anteriormente, una persona normalmente versada en la materia sabe que el campo de la química medicinal pertenece al área de la ciencia experimental y la predictibilidad de los efectos técnicos es baja y por lo general es necesario realizar un amplio número de experimentos para descubrir nuevos compuestos que sean farmacéuticamente activos. Antes de la fecha de presentación de la presente solicitud, con el fin de obtener un compuesto con actividad inhibitoria de CDK4/6, al realizar modificaciones al compuesto de fórmula I reclamado en D1, una persona normalmente versada en la materia usualmente haría sustituciones únicamente en las posiciones “*modificables*”, tales como los grupos R¹-R⁵, Q, W, Y y posiciones similares, de acuerdo a las enseñanzas de D1, en lugar de realizar sustituciones en las posiciones fijas mencionadas en D1, especialmente en la estructura central del compuesto.

Aun cuando no se consideran las enseñanzas con respecto a las modificaciones que pueden hacerse en ciertas posiciones del compuesto reclamado en D1, cada uno de los átomos, de los compuestos químicos o cada sustituyente en la fórmula general I del compuesto de D1 puede servir como un punto de partida para una modificación. Una persona normalmente versada en la materia usualmente realizaría modificaciones en determinadas posiciones del compuesto manteniendo la estructura central sin alteraciones, en lugar de modificar directamente la estructura central del compuesto. En particular, teniendo en cuenta que D1 no menciona que el benzimidazol en la estructura central del compuesto de fórmula I pueda ser reemplazado, y que no habría podido preverse que el compuesto modificado siguiera siendo activo farmacéuticamente, no habría sido evidente para una persona normalmente versada en la materia concebir una modificación a la porción de estructura central del compuesto de D1 con un grupo indol 3H, el cual tiene propiedades distintas con respecto al grupo benzimidazol y que adicionalmente no es un grupo químico comúnmente usado en el campo farmacéutico para reemplazar un grupo benzimidazol. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia no habría podido obtener el

compuesto reclamado en la reivindicación 1 a partir de un número limitado de experimentos. En este sentido, el compuesto de la presente invención no es obvio.

7.6. Adicionalmente, los compuestos de la reivindicación 1 de la presente solicitud han mostrado efectos técnicos inesperados. En un primer aspecto, la estructura central del compuesto de la presente invención es una estructura central novedosa y, antes de la fecha de presentación de la presente solicitud, una persona normalmente versada en la materia no habría esperado que un compuesto con dicha estructura también tuviese actividad inhibitoria de CDK4/6. En este sentido, los compuestos de fórmula I reclamados en la presente solicitud presentan efectos técnicos inesperados.

Por otra parte, los compuestos preferidos de la presente solicitud presentan efectos técnicos superiores con respecto con el compuesto óptimo de D1 y que se comercializa actualmente, es decir, el compuesto comparativo LY2835219, lo cual demuestra que los compuestos de la reivindicación 1 de la presente invención presentan efectos técnicos inesperados, los cuales se describen a continuación:

a) En contraste con LY2835219, algunos compuestos de la presente solicitud muestran una mejor actividad inhibitoria de CDK4/6. Por ejemplo, la actividad inhibitoria de CDK6 de los compuestos 12, 13, 17, 30, 38, 42 y 43 listadas en la Tabla 1 de la presente solicitud es superior a la actividad de LY2835219. Así mismo, la actividad inhibitoria de CDK4 de los compuestos 12 y 17 listadas en la Tabla 4 de la presente solicitud es superior a la actividad de LY2835219.

b) En comparación con LY2835219, algunos compuestos de la presente solicitud muestran una mejor selectividad. Los valores de CDK1/CDK6, CDK9/CKD6 y Pim-1/CDK6 en las Tablas 1 a 4 reflejan la selectividad del compuesto de la presente invención para la proteína quinasa CDK6. Entre mayor sea este valor, mayor será la selectividad del compuesto para CDK6, lo cual indica que la toxicidad del compuesto para inhibir la pan-quinasa puede ser menor. En particular, en comparación con los valores de CDK1/CDK6=83.83, CDK9/CDK6=1.33 y Pim-1/CDK6=1.03 de LY2835219, algunos de los compuestos de la presente solicitud muestran una mejor selectividad que LY2835219, como puede evidenciarse en los valores obtenidos para CDK1/CDK6 de los compuestos 12, 13, 17, 30, 38, 42 y 43 de la Tabla 1; los valores de CDK9/CDK6 de los compuestos 1, 17, 12 y 13 de la Tabla 2; y los valores de Pim-1/CDK6 de los compuestos 1, 3, 7, 16 y 17 de la Tabla 3, los cuales son todos superiores a los reportados para LY2835219.

c) Los compuestos de la presente solicitud, tales como los compuestos 12 y 17, tienen una mayor actividad inhibitoria sobre la proliferación de las células de cáncer de mama humano MDB-MA-231, como puede verse en la Tabla 5 de la presente solicitud.

d) En comparación con LY2835219, algunos de los compuestos de la presente solicitud como, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 17, tienen una mayor biodisponibilidad, una vida media más larga y un buen efecto absorbente oral, como puede verse en las Tablas 8 y 9 y en la conclusión experimental luego de la Tabla 9 de la presente solicitud (página 66, líneas 16 a 18).

e) Los compuestos de la presente solicitud como, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 17, muestran una mejor distribución en sangre cefálica, una mayor relación AUC_{0-last} (cerebro / plasma) y una mayor relación C_{max} (cerebro / plasma) con respecto al compuesto LY2835219, y el T_{max} en el cerebro equivale a T_{max} en el plasma, lo que indica que el fármaco tiene un comportamiento PK similar en el cerebro y en el plasma. Esto sugiere que los compuestos de la presente invención pueden cruzar la barrera hematoencefálica para inhibir el crecimiento de tumores cerebrales (cáncer cerebral) y tratar el cáncer cerebral. Lo anterior se encuentra soportado en la Tabla 10 y en la conclusión experimental bajo la tabla 10 de la presente solicitud (página 68, líneas 17 a 23).

f) Comparados con LY2835219, algunos compuestos de la presente solicitud como, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 17, muestran una mayor actividad inhibitoria sobre la proliferación de la línea celular U87MG del glioma humano, como puede verse en la Tabla 11 de la presente solicitud.

g) Los compuestos preferidos de la solicitud como, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 17, pueden prolongar significativamente la mediana de supervivencia de animales en un modelo de xenoinjerto de cerebro ortotópico U87-luc. Puede preverse que el compuesto de la presente invención sea desarrollado como un medicamento para el cáncer cerebral. Lo anterior se encuentra soportado en el Ejemplo Experimental 7 de la presente solicitud (páginas 71 a 73).

7.7. En consecuencia, teniendo en cuenta que una persona normalmente versada en la materia no habría podido obtener los compuestos de fórmula estructural I de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D1, y que los compuestos de la presente solicitud muestran efectos técnicos superiores con respecto a los compuestos divulgados en D1, la reivindicación 1, así como sus reivindicaciones dependientes cumplen con el requisito de nivel inventivo.

8. En respuesta a este examen, la solicitante desea pagar y solicitar un nuevo examen de patentabilidad, para lo cual presento el pago correspondiente a examen de patentabilidad para patente PCT.

9. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486

Agradezco su amable colaboración.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648

7200210CO_MemorialExamenFondo_080520