

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.
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: “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 NOTIFICADO POR CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No.6305

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de 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 de plazo.

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. Excepción de Patentabilidad

1.1. EL Examinador indica que el objeto de la reivindicación 14 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que cuando se pretende reclamar un “*producto de combinación*” no se está refiriendo a un producto tangible como una composición o un kit de partes, sino que hace parte de un método de tratamiento el cual no es susceptible de patentabilidad.

1.2. Para atender esta objeción, la solicitante ha reemplazado el término “*producto de combinación*” por “*composición farmacéutica*” el cual se refiere 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.”

Lo anterior se sustenta en las páginas 73 y 74 de la presente solicitud en donde se define la composición farmacéutica como un producto de combinación que comprende uno o más compuestos de la invención, excipientes farmacéuticamente aceptables y/o preferiblemente una sustancia adicional biológicamente activa.

2. Objeciones a las Reivindicaciones – Claridad

2.1. El Examinador indica que el capítulo reivindicatorio no es claro, ya que presenta 2 reivindicaciones independientes donde en cada una de éstas reclaman un elemento diferente de la invención. El Examinador argumenta lo anterior con el fundamento de que el capítulo descriptivo ilustra que todos los elementos de las reivindicaciones independientes hacen parte de la misma invención compuestos de fórmula estructural (I) y método para su preparación.

Particularmente, el Examinador sugiere modificar el preámbulo y la respectiva dependencia de la reivindicación 12, la cual se comprende como reivindicación que en su preámbulo debe reclamarse como procedimiento y no como se encuentra establecida.

2.2. En respuesta a esta observación, la solicitante desea insistir en la reivindicación 12 por cuanto es una reivindicación de un producto intermedio. La materia objeto de esta reivindicación se encuentra sustentada en la página 16, líneas 22 a 25, 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.

3. Objeciones a las Reivindicaciones – Kit de partes

3.1. El Examinador reitera que tal como se encuentra reclamada, la reivindicación 15 no es entendible como un kit de partes, porque no se comprende si la solicitante se refiere a un kit de parte o no, ya que dicho “kit” resulta impreciso porque no señala las características técnicas esenciales del mismo, es decir, que esté conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico.

3.2. 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 lo siguiente sobre combinación sinérgica:

“Cuando el examinador encuentre una divulgación en la que las reivindicaciones se dirigen a una combinación concreta de compuestos activos o de unidades funcionales podrá aceptar las reivindicaciones en la forma de un kit-de-partes cuando evidencie el efecto técnico inesperado a partir de lo mencionado en el capítulo descriptivo y en los documentos y argumentos que aporta el solicitante se evidencia el efecto inesperado.”¹

En respuesta a esta objeción, la solicitante ha incluido las sustancias biológicamente activas que pueden ser combinadas con el compuesto de fórmula estructural I.

Adicionalmente, la solicitante insiste en que el efecto técnico del kit reclamado en la reivindicación 15 se encuentra enteramente sustentado en los ejemplos experimentales de la solicitud.

4. Objeciones a las Reivindicaciones – Generalidad

4.1. El Examinador advierte que la reivindicación 14 contiene materia demasiado general ya que pretende reclamar familias completas de compuestos que no tienen sustento en la descripción.

4.2. 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 lo siguiente sobre generalizaciones en el soporte en la descripción:

“(…) Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes, o modos específicos divulgados en la descripción”²

Para responder a las objeciones del Examinador, la solicitante insiste que el término *“producto de combinación”* de la reivindicación 14 se encuentra enteramente sustentado como *“composición farmacéutica”* en las páginas 73 y 74 del capítulo descriptivo de la presente aplicación.

Además, la solicitante señala que en el Ejemplo Experimental 7 (Página 72) demuestra que la combinación entre el compuesto representativo 17 de la presente invención y temozolomida prolonga aún más la mediana de supervivencia de los animales en comparación con la temozolomida sola, por lo tanto, se obtiene una combinación sinérgica

5. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

5.1. El Examinador informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 13 y 15 de la invención se encuentra afectado por lo divulgado en el siguiente documento:

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Página 148.

² *Ibidem* página 86

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010075074	“PROTEIN KINASE INHIBITORS”	01/Julio/2010

En cuanto a la reivindicación 1 el Examinador considera que:

“El documento D1 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 (resumen).

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 isósteros clásicos y los bioisósteros, 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 básica.³

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.”

³ Silverman, R. B., “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

5.2. Adicionalmente, el Examinador establece acerca de las reivindicaciones dependientes que las reivindicaciones 2 a 13 y 15 no contemplan características que hagan inventiva la invención, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

6.1. 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 lo siguiente:

“2.13.7.1 Invención de selección

(...)

Selección no obvia y por tanto inventiva

- La invención consiste en la selección de ciertos compuestos químicos o composiciones (incluyendo combinaciones) a partir de un amplio campo, donde estos compuestos o composiciones tienen ventajas inesperadas.”⁴

Precisamente, los componentes de la reivindicación 1 de la invención propuesta han demostrado efectos técnicos inesperados ya que la estructura central del compuesto de fórmula I es una estructura novedosa y, por lo tanto, antes de la presentación de la presente solicitud, una persona normalmente versada en la materia no habría esperado que el compuesto presentara la actividad inhibitoria sobre CDK4/6. En este sentido, los compuestos reclamados en la reivindicación 1 han logrado efectos inesperados.

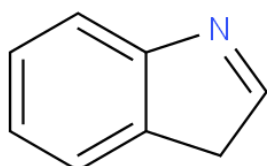
6.2. El Examinador considera el documento D1 como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos derivados de benzimidazol piridin/pirimidin aminas que presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y por tanto adecuados contra patologías proliferativas. Donde la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en dicho documento, consiste en el anillo de nitrógeno que hace parte del anillo benzimidazol en lugar de un anillo de indol.

En primer lugar, la solicitante remueve la expresión *“R2 y R3 se seleccionan cada uno*

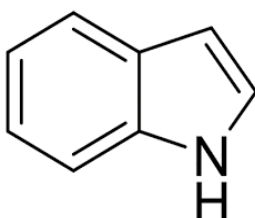
⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Página 140.

independientemente de un átomo de hidrógeno” de las reivindicaciones 1 y 2, con el fin de limitar R2 y R3 de ser H, y por lo tanto evitar que puedan ser considerados como un grupo indol convencional.

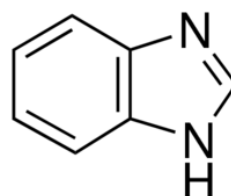
Asimismo, la solicitante desea reiterar su posición de la primera respuesta radicada el 08 de mayo de 2020, bajo el número NC2018/0005854 en cuanto a que la estructura central del compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 es un grupo indol de 3 hidrógenos (3H) y no un grupo convencional o un anillo de indol, 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.

6.3. En contraste, el documento 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. Teniendo en cuenta que D1 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.

6.4. Adicionalmente, la solicitante sostiene que una persona normalmente versada en la materia no habría anticipado que los compuestos reclamados en la presente solicitud presentaran actividad inhibitoria de CDK4/6, a partir de la apariencia y estructura similares, puesto que D1 no divulga un mecanismo claro de actividad-estructura del compuesto de fórmula I con la quinasa CDK4 y la quinasa CDK6.

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.

Por lo anterior, 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.

6.5. No obstante lo anterior, la solicitante desea presentar cambios en la reivindicación 1 por cuanto dichos cambios darán más claridad a los argumentos presentados. Las modificaciones son simplemente formales y se ven con claridad en el capítulo reivindicatorio adjunto en su versión con cambios resaltados.

6.6. El Examinador presenta el siguiente análisis: *“...por lo que el análisis del solicitante fue selectivo para algunos ensayos en donde puede que sí se demuestre una superioridad sobre una diana específica (como por ejemplo MDB-MA-231, de la tabla 5), frente a los ejemplos 12 y 17 de la presente solicitud, pero contrario sensu en la tabla 4 (ensayo sobre CDK) el compuesto de referencia del documento D1 mostró unos mejores resultados que los mismos 12 y 17 de la presente solicitud.”.*

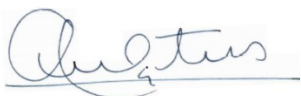
La solicitante se encuentra en desacuerdo con la argumentación planteada, y respetuosamente se permite señalar que en la tabla 4 de la presente solicitud se muestra que los compuestos 12 y 17 tiene un efecto inhibidor sobre CDK4/CiclinaE1 más efectivo con respecto al compuesto LY2835219 (Cuanto menor sea el valor del IC50, mejor será el efecto); y a su vez, los compuestos mencionados anteriormente muestran una mejor selectividad para CDK1/CDK6 que LY2835219. (Cuanto mayor sea el valor del IC50, mejor será el efecto)

6.7. En consecuencia, teniendo en cuenta que una persona normalmente versada en la materia no estaría 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. La reivindicación 1, así como sus reivindicaciones dependientes, cumplen con el requisito de nivel inventivo.

De este modo, como se muestra en las tablas 4 y 5, los compuestos 12 y 17 de la presente invención presentan una actividad más efectiva que el compuesto de referencia del documento D1 (LY2835219), por lo tanto, la solicitante considera que los compuestos listados en la presente invención son mejores que LY2835219 tanto en pruebas a nivel molecular como a nivel celular

7. 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.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648