

Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: INHIBIDORES DE CKD8/19
Solicitante: JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD"
Exp. No.: NC2021/0001174
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 10.682 de 2023

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de la sociedad JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD", por medio del presente escrito presento respuesta al requerimiento de la siguiente forma.

1. Excepción a la patentabilidad

El examinador objeta las reivindicaciones 8 a 14 un *“método para inhibir la actividad biológica de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 en un sujeto”*, lo cual se considera un método de tratamiento y, como tal, no es patentable.

Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las reivindicaciones 8, 10, 11, 13 y 14 y se han modificado las reivindicaciones 9 y 12 para eliminar cualquier referencia a un método de tratamiento.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador objeta las reivindicaciones 15 a 17, argumentando que *“(…) no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición según la reivindicación 9, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 en un sujeto que lo necesita.”*

Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se modifican las reivindicaciones 15 a 17, nuevas reivindicaciones 10 a 12, para eliminar las referencias a posibles usos.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El examinador objeta el título de la solicitud, argumentando que no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Con el fin de subsanar la objeción del examinador y en vista de las modificaciones que se hacen al capítulo reivindicatorio, el solicitante propone el siguiente título:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRAZOLFENIL-1,7-NAFTIRIDIN-3-CARBOXAMIDA Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN COMO INHIBIDORES DE
CDK8/19”

3.2. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones argumentando que expresiones tales como “*uno o varios*” y “*insustituído o sustituido*”, sumado al gran número de posibles sustituciones que se pueden realizar, dificultan en gran medida la diferenciación de la materia que se desea proteger y sus diferencias con el estado de la técnica.

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las expresiones “*uno o varios*”. En relación con el sustento de las reivindicaciones 1 a 4, el solicitante considera que la materia reclamada es una generalización razonable de los ejemplos y que no se le puede exigir que realice estudios de absolutamente todas y cada una de las posibles variaciones de la materia objeto de la solicitud, solo para que pueda reclamar protección, ya que esto constituye una carga injustificada sobre el solicitante.

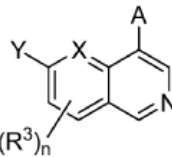
4. Examen de patentabilidad

4.1. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de los documentos US2016/0016951 (en adelante D1) y WO2006/053784 (en adelante D2), argumentando que “*La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación Z1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en la posición de uno de los nitrógenos del núcleo de 1,7-naftiridina. No hay evidencia de que el incluir específicamente el núcleo 1,7-naftiridina proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la inhibición de CDK8/19 ya había sido prevista en dicho documento (Resumen).*”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta las siguientes observaciones y aclaraciones:

En el documento D1 se describen los compuestos de naftiridina y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, útiles como inhibidores de CDK8/19 y asociados al tratamiento de trastornos.

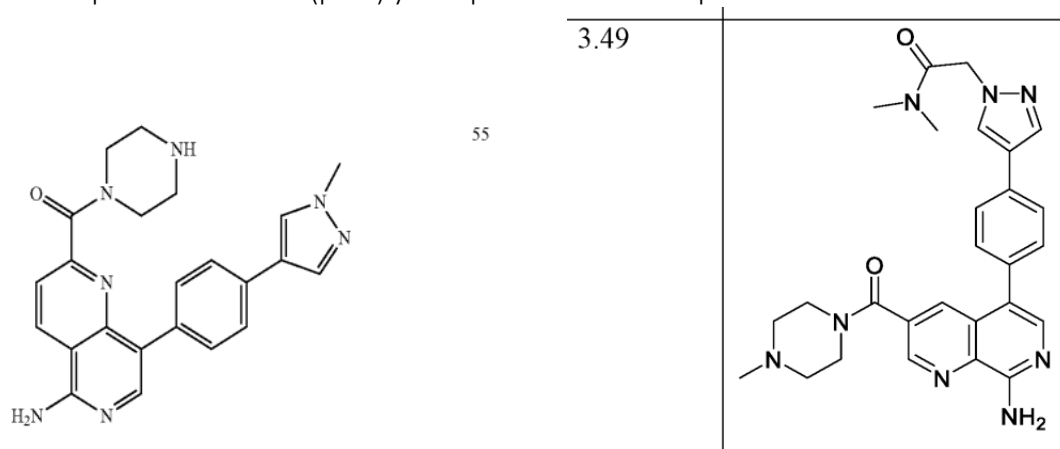


En D1 los compuestos se presentan por núcleo central $(R^3)_n$. La disposición del átomo de nitrógeno difiere de la presente invención. Los compuestos según D1 **difieren** de los compuestos según la presente invención por el núcleo central. Cabe señalar que el mismo radical o átomo en diferentes posiciones o los mismos y similares radicales estructurales afectarán las propiedades del compuesto.

Nos gustaría señalar que las condiciones experimentales del Ejemplo 195 de D1 y del Ejemplo 11 de la presente invención no son completamente idénticas, pero podemos comparar la información de [0506] de D1 y la tabla 5 de la presente invención.

La tabla 5 de la presente invención revela la afinidad de los compuestos con el complejo recombinante proteína CDK8-ciclina C in vitro. La mayoría de los compuestos tienen IC_{50} alrededor de 1 e incluso menos. Esto significa que los compuestos de la presente invención interactúan sólo con el CDK8 y su compañero activador ciclina C en cantidades nanomolares. La afinidad es un indicador importante para los estudios de unión a dianas en el desarrollo de fármacos.

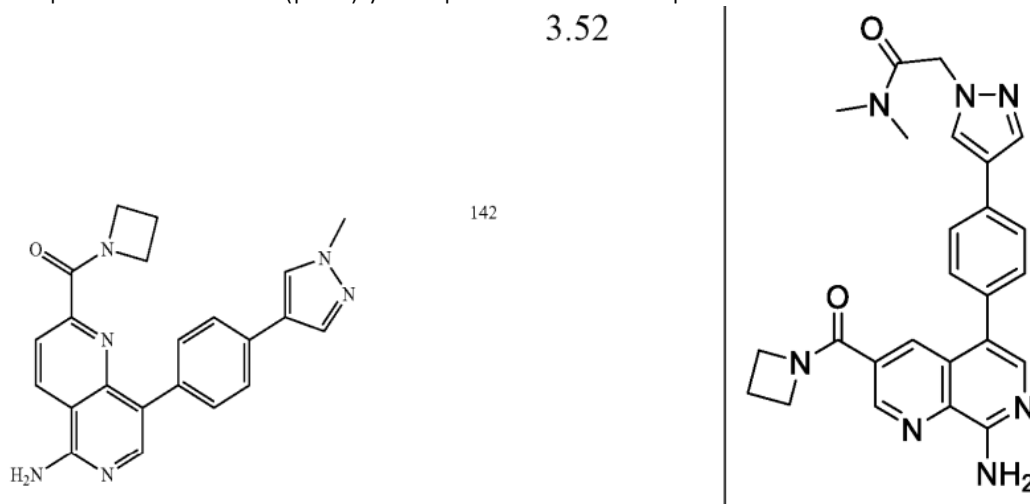
1. Compuesto 55 de D1 (p.17) y compuesto 3.49 de la presente invención:



- Estructura. El compuesto 55 de D1 difiere del 3,49.
- Actividad. El compuesto 55 de D1 tiene IC_{50} CDK8 **B (significa 10-100nM)** [0506] de D1. Es una actividad muy pobre y el intervalo es muy grande 90 nM (no hay información sobre la actividad exacta de los compuestos 55). El compuesto 3.49 de la presente invención

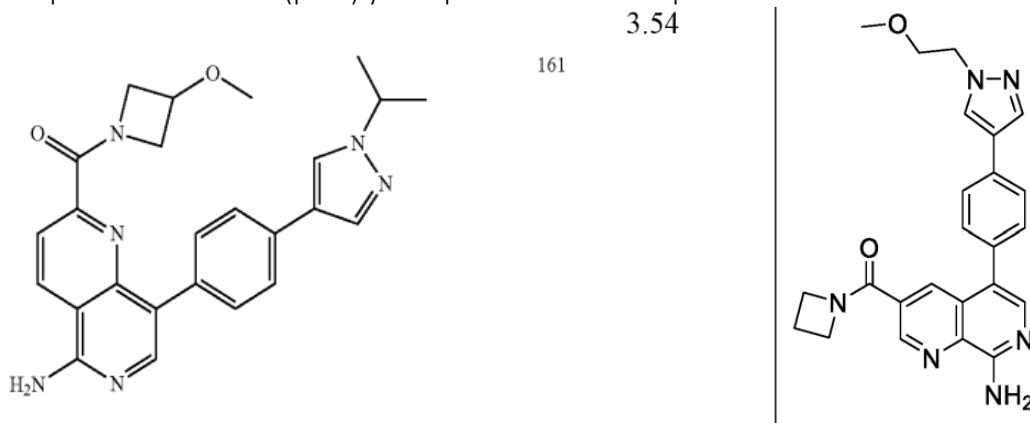
tiene una actividad perfecta: **IC₅₀ CDK8 1.85 nM** (Ej.11 de la presente invención). Es un resultado perfecto y significa **que el compuesto 3.49 es más activo** que el compuesto 55 (**más de 10 veces!**).

2. Compuesto 142 de D1 (p.26) y compuesto 3.52 de la presente invención:



- a. Estructura. El compuesto 142 de D1 difiere del 3,52.
- b. Actividad. El compuesto 142 de D1 tiene IC₅₀ CDK8 **B (significa 10-100nM)** [0506] de D1. Es una actividad muy pobre y el intervalo es muy grande de 90 nM (no hay información sobre la actividad exacta de los compuestos 142). El compuesto 3.52 de la presente invención tiene una actividad perfecta: **IC₅₀ CDK8 0.96 nM** (Ej.11 de la presente invención). Es un resultado perfecto y significa **que el compuesto 3.52 es más activo** que el compuesto 142 (**más de 10 veces!**).

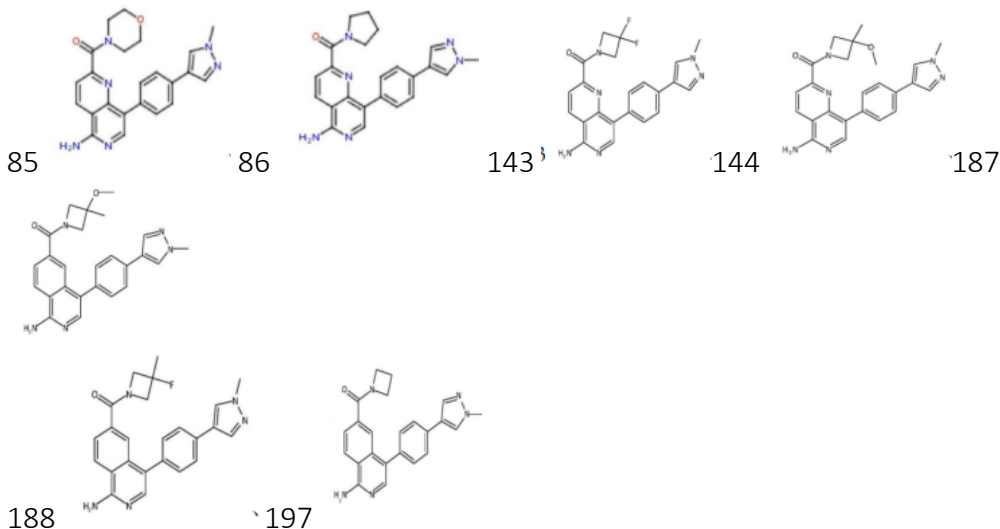
3. Compuesto 161 de D1 (p.28) y compuesto 3.54 de la presente invención:

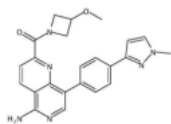


- a. Estructura. El compuesto 161 de D1 difiere del 3,54.
- b. Actividad. El compuesto 161 de D1 tiene IC₅₀ CDK8 B (significa 10-100nM) [0506] de D1. Es una actividad muy pobre y el intervalo es muy grande 90 nM (no hay información sobre la actividad exacta de los compuestos 161). El compuesto 3.54 de la presente invención tiene una actividad perfecta: IC₅₀ CDK8 1.27 nM (Ej.11 de la presente invención). Es un resultado perfecto y significa **que el compuesto 3.54 es más activo** que el compuesto 161 (**¡más de 10 veces!**).

Además, los compuestos 3,49, 3,52 y 3.54 de la presente invención tienen una actividad perfecta en la línea celular cancerosa: un ensayo basado en células en cultivos celulares continuos MV4-11, un ensayo basado en células en cultivos celulares continuos KG-1. In al mismo tiempo estos compuestos tienen una toxicidad muy pobre. **Características similares no se especifican en D1.** Por lo tanto, los compuestos 3.49, 3.51 y 3.54 de la presente invención tienen una mejor IC₅₀ en líneas celulares **y ensayos in vitro** que los compuestos 55, 142 y 161 de D1.

Los compuestos de D1 (85,86,143,144,187,188,197) tienen un IC₅₀ CDK8 B (significa 10-100nM [0506] de D1). Es una actividad muy pobre, y el intervalo es muy grande de 90 nM (no hay información sobre la actividad exacta de los compuestos). Los compuestos de la presente invención tienen una actividad perfecta: IC₅₀ CDK8 **menos 1 nM** (Ej.11 de la presente invención). Es un resultado perfecto. Y significa que el **compuesto de la presente invención es más activo** que los compuestos de D1 (**¡más de 10 veces!**):





Compuesto de D1 (160)) tiene un IC_{50} CDK8 C (significa 100-500nM [0506] de D1). Es una actividad muy pobre, y el intervalo es muy grande de 400 nM (no hay información sobre la actividad exacta de los compuestos). Los compuestos de la presente invención tienen una actividad perfecta: **IC_{50} CDK8 menos 1 nM** (Ej.11 de la presente invención). Es un resultado perfecto y significa que los compuestos de **la presente invención son más activos que los compuestos de D1 (¡más de 10 veces!)**.

Por lo tanto, el solicitante no puede estar de acuerdo con la conclusión del examinador sobre la previsibilidad de las propiedades y la actividad de los compuestos al cambiar el radical o la posición del radical / heteroátomos.

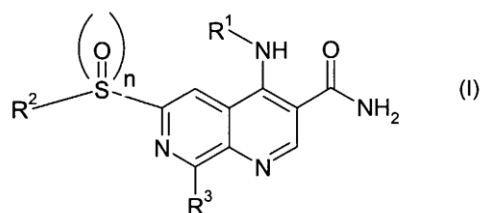
Además, en la tabla 6 se muestra el IC_{50} en una prueba celular en cultivos celulares continuos MV4-11 (*leucemia mielomonocítica bifenotípica*, ATCC CRL-9591TM), KG-1 (*leucemia mieloide aguda*, ATCC® CCL-246™). El IC_{50} tiene actividad nanomolar (menos de 1 nM para la mayoría de los compuestos) en las pruebas basadas en células.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen parámetros ADME perfectos. Estos parámetros son muy importantes para los medicamentos. El equilibrio adecuado de los parámetros mencionados anteriormente permite que las moléculas del fármaco alcancen y mantengan concentraciones sistémicas y/o diana suficientes para ejercer efectos terapéuticos a través de procesos óptimos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). Los procesos ADME, junto con las propiedades biológicas, definen los perfiles terapéuticos de las moléculas de fármacos. Un fármaco que se absorbe mal se metaboliza rápidamente o se excreta rápidamente por vía renal o hepática no alcanzará todo su potencial terapéutico. Un fármaco de este tipo requerirá dosis más altas para alcanzar concentraciones sistémicas o objetivo suficientemente altas para la eficacia, lo que puede no ser práctico en algunos casos o puede causar efectos adversos en otros. Por lo tanto, las buenas propiedades farmacéuticas o similares a los fármacos a menudo se definen como las propiedades fisicoquímicas de los candidatos a fármacos que permiten a un candidato a fármaco navegar a través de las barreras físicas, bioquímicas y fisiológicas que plantean los procesos ADME. (resumen, Yanni S., Thakker D.R. (2007) Prodrugs: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion (ADME) Issues. Prodrugs, 2007, Volume V. Springer, New York, NY https://doi.org/10.1007/978-0-387-49785-3_29).

Teniendo en cuenta que dichos artículos, la presente invención revela parámetros perfectos de ADME tales como estabilidad química en fluido gástrico y plasma sanguíneo humano (véase la tabla 2 de la presente invención), buena estabilidad enzimática en microsomas hepáticos humanos y fracciones hepáticas S9 (véanse las tablas 3,4 de la presente invención), excelente permeabilidad a través de la monocapa de células Caco-2 (véase la tabla 5 de la

presente invención), baja toxicidad en la línea celular HepG2 (véase la tabla 6 de la presente invención). Todas estas propiedades son importantes por sus propiedades "farmacéuticas" o "similares a los fármacos", además de la alta afinidad por sus objetivos biológicos: los inhibidores de CDK8. **Características similares no se especifican en D1.**

En el documento D2 se describen las 1,7-naftiridinas como inhibidores de la PDE4. En D2 los



compuestos se representan por núcleo central

D2 no incluye ninguna información sobre la actividad CDK8/19 de los compuestos según D2.

D2 está dirigido a obtener inhibidores completamente diferentes; en D2 no hay requisitos previos para el uso de estos compuestos como inhibidores de CDK8/19.

Nos gustaría señalar que este núcleo de D2 incluye otros grandes radicales con carboxamida y grupo sulfonilo. Y teniendo en cuenta la información anterior, cualquier cambio en la estructura del compuesto se reflejará en la actividad del compuesto.

Por lo tanto, el experto en la técnica no estará motivado para utilizar la modificación del núcleo central de acuerdo con D2 al desarrollar compuestos: inhibidores de CDK8/19, que se divulgan en D1, ya que en D2 el núcleo central también contiene una gran cantidad de radicales grandes adicionales.

Sobre la base de lo anterior, la presente invención tiene una serie de ventajas sobre D1 y D2. En consecuencia, consideramos que la presente invención tiene nivel inventivo.

Resueltas las objeciones presentadas, amablemente solicito se continúe con el trámite y se conceda el privilegio de patente de invención, puesto que la presente solicitud cumple cabalmente con lo dispuesto en la norma andina.

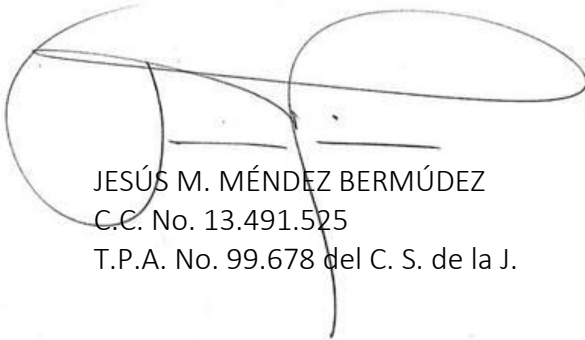
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Recibo de pago por concepto de modificación a capítulo reivindicatorio.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Carrera 7 No. 113-43 Oficina 805 de esta ciudad.

De la Señora Directora,



JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ
C.C. No. 13.491.525
T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

**Prodrugs** pp 1043–1081[Home](#) > [Prodrugs](#) > Chapter

Prodrugs: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion (ADME) Issues

[Souzan Yanni](#) & [Dhiren R. Thakker](#)

Chapter

7156 Accesses | 3 Citations

Part of the [Biotechnology: Pharmaceutical Aspects](#) book series (PHARMASP,volume V)

Abstract

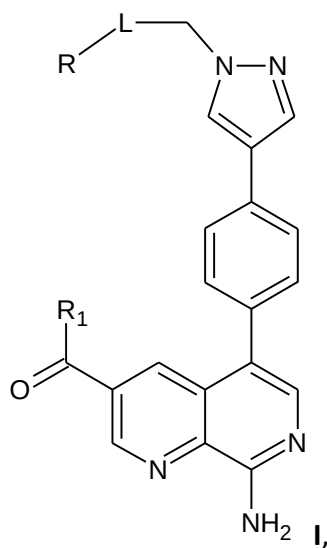
Over the past 20 years, there has been a growing recognition that the discovery of effective therapeutic agents involves designing compounds that possess appropriate “pharmaceutical” or “drug-like” properties in addition to high affinity for their biological targets. The pharmaceutical or drug-like properties include solubility, permeation across barriers such as the intestinal epithelium or blood-brain barrier, and metabolic and excretory clearance. Appropriate balance of these properties enables drug molecules to attain and maintain sufficient systemic and/or target concentrations to exert therapeutic effects through optimum absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) processes. The ADME processes, in conjunction with the biological properties, define therapeutic profiles of drug molecules ([Thakker, 2006](#)). A drug that is poorly absorbed, rapidly metabolized, or rapidly excreted via the renal or hepatic route will not attain its full therapeutic potential. Such a drug will require higher doses to achieve sufficiently high systemic or target concentrations for efficacy, which may not be practical in some cases or may cause adverse effects in others. Thus, good pharmaceutical or drug-like properties are often defined as physicochemical properties of drug candidates that enable a drug candidate to navigate through the physical, biochemical, and physiological barriers posed by the ADME processes. The pharmaceutical properties of a drug candidate are optimized by *de novo* designing appropriate physicochemical attributes into the molecule or via formulation of the drug candidate with agents that can improve certain aspects of the physicochemical properties.

Key Words

ADME Pharmacokinetics Pharmacodynamics Toxicity Prodrugs**Oral absorption Tumor-specific delivery Solubility**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de este,

donde L es $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-3}-$, $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)}-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}-$;

R es $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{OR}^6$;

R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

R^2 y R^3 son -de manera independiente- H; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R^7 ; alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R^7 ; alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R^7 ; cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R^8 ; cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R^8 ; heterociclilo de 5-6 miembros con 1 a 2 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R^9 ; arilo, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R^{10} ; heteroarilo con 1-4 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R^{11} , o

R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos, seleccionados de N y O, donde el anillo heterocíclico, formado por R^2 y R^3 , puede estar insustituido o sustituido con uno

sustituyentes R⁹;

R⁴ y R⁵ son -de manera independiente- H; alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹²; alquenilo C₂-C₆, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹²; alquinilo C₂-C₆, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹²; cicloalquilo C₃-C₇, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹³; cicloalquenilo C₃-C₇, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹³; heterociclilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁶; arilo, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁵; heteroarilo con 1-4 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁶, o

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos, seleccionados de N y O, donde el anillo heterocíclico, formado por R⁴ y R⁵, puede estar insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁴;

R⁶ es H; alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁷;

cada R⁷ y R¹² es -de manera independiente- H, Hal, CN, -OR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)NR¹⁹R²⁰, -NR²¹C(=O)R¹⁸; -NR²¹C(=O)NR¹⁹R²⁰;; cicloalquilo C₃-C₇, insustituido o sustituido con uno radicales, seleccionados de alquilo C₁-C₆, halógeno;

cada R⁹ y R¹⁴ es -de manera independiente- H, Hal, CN, -OR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)NR¹⁹R²⁰, -NR²¹C(=O)R¹⁸; -NR²¹C(=O)NR¹⁹R²⁰;; grupo oxo, alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno halógenos; cicloalquilo C₃-C₇, insustituido o sustituido con uno radicales, seleccionados de alquilo C₁-C₆, halógeno;

cada R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es -de manera independiente- H, Hal, CN, -OR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)NR¹⁹R²⁰, -NR²¹C(=O)R¹⁸; -NR²¹C(=O)NR¹⁹R²⁰;; alquilo C 1-6, insustituido o sustituido con uno halógenos; cicloalquilo C₃-C₇, insustituido o sustituido con uno radicales, seleccionados de alquilo C₁-C₆, halógeno;

cada R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ es -de manera independiente- H, alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno halógenos; alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇,

insustituido o sustituido con uno radicales, seleccionados de alquilo C₁-C₆, halógeno; o

R¹⁹ y R²⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos, seleccionados de N y O, donde el anillo heterocíclico, formado por R¹⁹ y R²⁰, puede estar insustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, seleccionados del grupo oxo; Hal; OH; NH₂; CN; alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno halógenos; alcoxi C₁-C₆; alquilamino C₁-C₆.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde L es -C(O)-, -CH₂-.

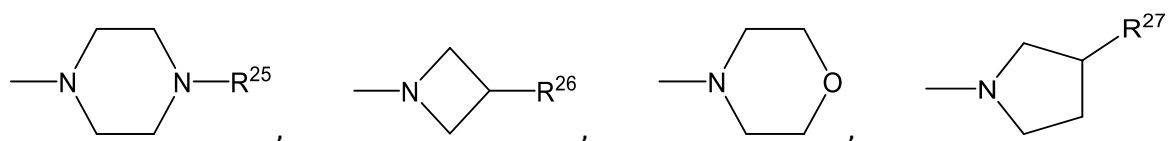
3. Un compuesto según las reivindicaciones 1-2, donde R¹ es -NR²R³, donde R² y R³ son -de manera independiente- H; alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R⁷; cicloalquilo C₃-C₇, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R⁸; heterociclilo de 5-6 miembros con 1 a 2 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R⁹; arilo, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁰; heteroarilo con 1-4 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹¹;

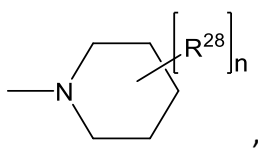
cada R⁷ y R⁹ es -de manera independiente- H, Hal, CN, -OR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)NR¹⁹R²⁰;

cada R⁸, R¹⁰ y R¹¹ es -de manera independiente- H, Hal, CN, -OR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)NR¹⁹R²⁰, alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno halógenos;

cada R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ es -de manera independiente- H, alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno halógenos; cicloalquilo C₃-C₇, insustituido o sustituido con uno radicales, seleccionados de alquilo C₁-C₆, halógeno; o

donde R¹ es:





R²⁵ es H, alquilo C₁-C₆;

R²⁶, R²⁷, R²⁸ son H, CN, OH, alcoxi C₁-C₄;

n es 0, 1, 2 o 3.

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1-3, donde R es -NR⁴R⁵, -OR⁶;

cada R⁴ y R⁵ es -de manera independiente- H; alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹²; cicloalquilo C₃-C₇, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹³; heterociclilo de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁴; arilo, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁵; heteroarilo con 1-4 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁶;

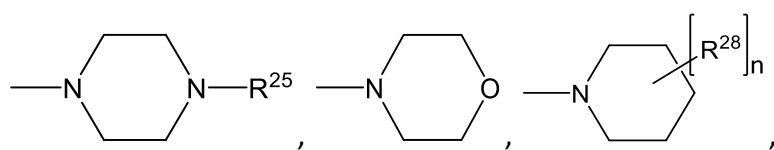
cada R¹² y R¹⁴ es -de manera independiente- H, Hal, CN, -OR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)NR¹⁹R²⁰;

cada R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ es -de manera independiente- H, Hal, CN, -OR¹⁸, -NR¹⁹R²⁰, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)NR¹⁹R²⁰, alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno halógenos;

cada R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ es -de manera independiente- H, alquilo C₁-C₆, insustituido o sustituido con uno halógenos; cicloalquilo C₃-C₇, insustituido o sustituido con uno radicales, seleccionados de alquilo C₁-C₆, halógeno; o

donde R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos, seleccionados de N y O, donde el anillo heterocíclico, formado por R⁴ y R⁵, puede estar insustituido o sustituido con uno sustituyentes R¹⁴;

donde el anillo heterocíclico de 4-7 miembros es



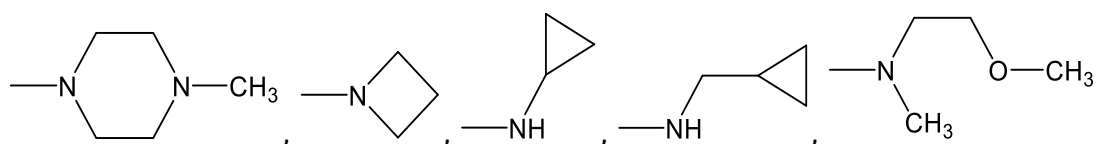
R^{25} es H, alquilo C_1-C_6 ;

R^{28} es H, CN, OH, alcoxi C_1-C_4 ;

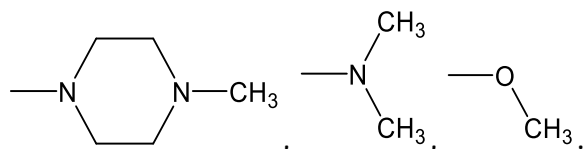
n es 0, 1, 2 o 3.

R^6 es alquilo C_1-C_6 , insustituido o sustituido con uno halógenos;

5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^1 es:



6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R es:



7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el compuesto es:

8-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.43);

8-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.44);

8-amino-*N*-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.45);

8-amino-*N*-ciclopropil-5-(4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.46);

8-amino-*N*-(ciclopropil)-5-(4-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.47);

8-amino-*N*-ciclopropil-5-(4-(1-(2-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.48);

2-(4-(4-(8-amino-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N*- dimetilacetamida (3.49);

diclorhidrato de 2-(4-(4-(8-amino-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N*- dimetilacetamida (3.49×2HCl);

2-(4-(4-(8-amino-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(4-metilpiperazina-1-il)etan-1-ona (3.50);

(8-amino-5-(4-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridin-3-il)(4-metilpiperazina-1-il)metanona (3.51);

2-(4-(4-(8-amino-3-(axetidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N*- dimetilacetamida (3.52);

2-(4-(4-(8-amino-3-(azetidina-1-carbonil)-1,7-naftiridina-5-il)fenil)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(4-metilpiperazina-1-il)etan-1-ona (3.53);

(8-amino-5-(4-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridin-3-il) (azetidin-1-il)metanona (3.54);

8-amino-5-(4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.55);

8-amino-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-5-(4-(1-(2-(4-metilpiperazina-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.56);

8-amino-*N*-(2-metoxietil)-5-(4-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metil-1,7-naftiridina-3-carboxamida (3.57).

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición según la reivindicación 8 para utilizarse en la fabricación de un medicamento.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 en un sujeto que lo necesita.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso según la reivindicación 10, donde la enfermedad o el trastorno mediado por la activación de las proteínas quinasas dependientes de ciclina CDK8/19 es una enfermedad oncológica o hemato-oncológica.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso según la reivindicación 11, donde la enfermedad oncológica o hemato-oncológica se selecciona del grupo que comprende cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer de próstata, cáncer de ovario metastático, cáncer de estómago metastático, leucosis, leucemia

mieloide aguda, cáncer pancreático.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0001174
Recibo: 23-223591
Fecha: 30/10/2023

WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS S.A.S.
NI: 830.029.907
Pago PSE No: 887810
CUS: 246335157

Patente PCT
COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRAZOL-FENIL-1,7-NAFTIRIDIN-3-CARBOXAMIDA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN COMO INHIBIDORES DE CDK8/19

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000