

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. 18.916 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. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador objeta las reivindicaciones 9 a 12, argumentando que las mismas no son patentables por hacer referencia a un uso. Con el fin de subsanar la objeción del examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio donde se eliminan las reivindicaciones que hacen referencia a usos.

2. De la solicitud de patente

2.1. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, argumentando que las mismas son imprecisas y no están debidamente sustentadas por la descripción. Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio donde se define de manera más clara el objeto y el alcance de la protección solicitada.

3. Examen de patentabilidad

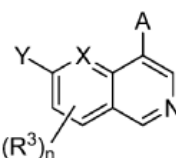
3.1. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de D1 en vista de D2, argumentando que *“La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en la posición de uno de los nitrógenos del núcleo de 1,7-naftiridina.”*, y concluyendo que *“Sin embargo, el incluir 1,7-naftiridina ya está divulgado en D2 que se refiere a compuestos 1,7-naftiridina sustituidos. Es importante resaltar que ya era conocido que este tipo de*

compuestos se habían empleado, entre otros, para el tratamiento del cáncer. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el núcleo 1,7-naftiridina del D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia."

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio junto con 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.

El examinador declara que:

"No hay pruebas de que la inclusión específica del núcleo de 1,7-naftiridina proporcione un compuesto con un efecto técnico diferente al ya proporcionado por el objeto D1, ya que la inhibición de CDK8/19 ya se había previsto en ese documento (Resumen)."

Pero nos gustaría señalar que los compuestos de la presente invención tienen mejor actividad en comparación con los compuestos de D1 y D2:

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 actuales tienen IC50 alrededor de **1nM 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.

Los compuestos 55, 85, 86, 142, 143, 144, 161, 187, 188, 197 de D1 tienen IC50 CDK8 - **B (significa 10-100nM)** [0506] de D1. Esta es una actividad muy baja, y el intervalo es muy grande de 90 nM. Los compuestos de la presente invención tienen mayor actividad: el IC50 de CDK8 es inferior a 2 nM (Ejemplo 11 de la presente invención). Este es un muy buen resultado. Esto significa que los compuestos de la presente invención son más activos que los compuestos D1 (¡más de 50 veces!) y más selectivos para la proteína CDK8.

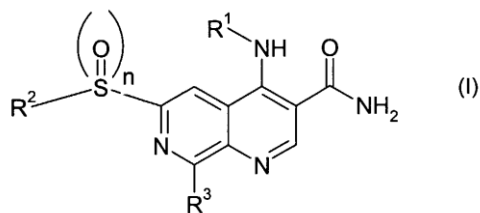
Además, los compuestos de la presente invención tienen una actividad perfecta en la línea celular cancerosa: una prueba basada en células en cultivos celulares continuos MV4-11, una prueba basada en células en cultivos celulares continuos KG-1-In al mismo tiempo estos compuestos tienen una toxicidad muy pobre. **Características similares no se especifican en D1.**

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención tienen mejor IC50 en pruebas de línea celular e *in vitro* que los compuestos de D1.

El compuesto 160 de D1 tiene IC50 CDK8 - **C (significa 100-500nM)** [0506] de D1. Es una actividad muy baja, 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: **IC50 CDK8 menor que 2 nM** (Ej.11 de la presente invención). Este es un muy buen resultado. Esto significa que los compuestos de la presente invención son más activos que los compuestos D1 (¡más de 250 veces!) y más selectivos para la proteína CDK8.

Además, en la tabla 6 se muestra IC50 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 IC50 tiene actividad nanomolar (menos de 1 nM para la mayoría de los compuestos) en las pruebas basadas en células.

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



compuestos se presentan 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 especialista 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.

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) Profármacos: Problemas de absorción, distribución, metabolismo, excreción (ADME). Prodrugs, 2007, Volumen V. Springer, Nueva York, NY https://doi.org/10.1007/978-0-387-49785-3_29).

Teniendo en cuenta que dichos artículos de la presente invención revelan 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. **No se especifican características similares en D1, D2.**

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. A la luz del documento D1 y de la presente invención, los compuestos difieren en selectividad varias veces, es decir, con los cambios en los compuestos conocidos, no se puede predecir la actividad y la selectividad de los compuestos. Nuestros científicos en la presente invención han descubierto compuestos altamente selectivos (que son superiores a los conocidos en D1), que además poseen excelentes

parámetros ADME, lo que permitirá en el futuro fabricar fármacos adecuados para la administración oral para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de CDK8.

También nos gustaría añadir que hemos acertado la fórmula general 1, dejando sólo aquellos compuestos que fueron probados en los ejemplos 8-12 de la presente invención.

Nos gustaría señalar que el examinador no proporciona documentos adicionales en los que tales cambios en el núcleo y en las moléculas impulsarían a una persona experta en la materia a modificar los compuestos, lo que aumentaría la selectividad varias veces, así como la mejora de los parámetros de ADME.

Sobre la base de lo anterior, la presente invención tiene una serie de ventajas sobre los documentos D1-D2 y, en consecuencia, tiene un paso 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 y sin lugar a dudas es merecedora del privilegio solicitado.

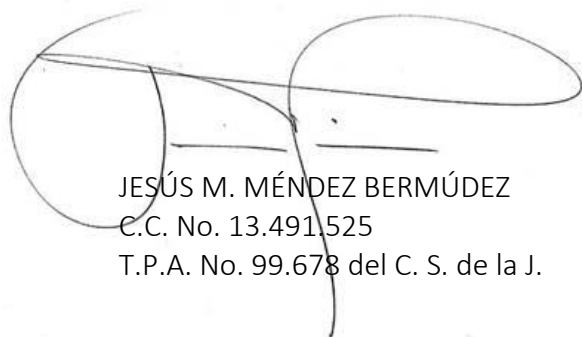
ANEXOS

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.

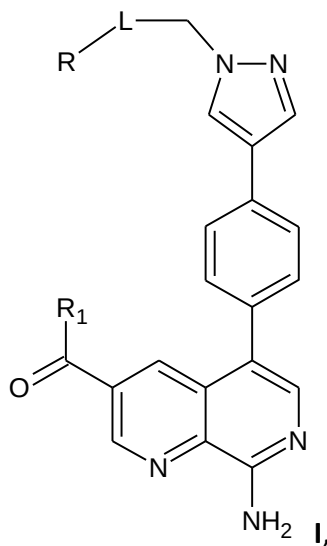
De la Señora Directora,



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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de este,

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

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 $\text{C}_1\text{-C}_6$, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^7 ; sin sustituir cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, , 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 sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^9 ;

R^4 y R^5 son -de manera independiente- H; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sin sustituir, o

R^4 y R^5 , 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^4 y R^5 , puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^{14} ;

R^6 es H; alquilo C_1-C_6 sin sustituir;

cada R^7 es -de manera independiente- H, Hal, CN, $-OR^{18}$;

R^9 es - - H, Hal, CN, $-OR^{18}$, o;

;

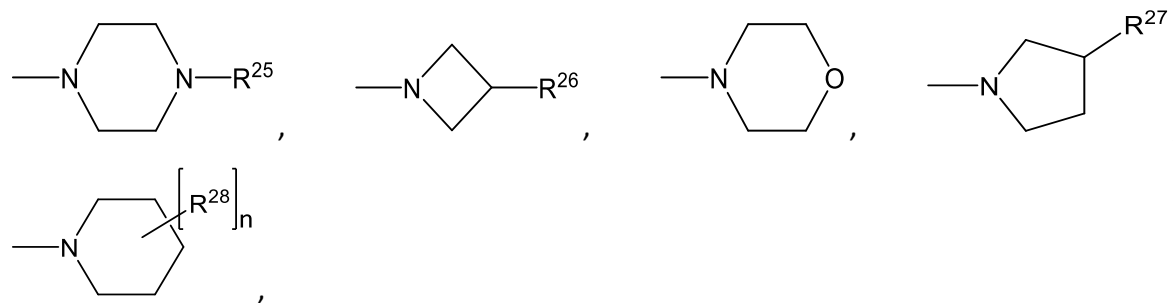
R^{18} , es - - H, alquilo C_1-C_6 sin sustituir.

2. Un compuesto según las reivindicaciones 1, donde R^1 es $-NR^2R^3$,
donde R^2 y R^3 son -de manera independiente- H; alquilo C_1-C_6 , sin sustituir o sustituido con
uno sustituyentes R^7 ;

R^7 es - - H, Hal, CN, $-OR^{18}$;

R^{18} , es - - H, alquilo C_1-C_6 sin sustituir; o

donde R^1 es:



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

R^{26} , R^{27} , R^{28} son H, CN, OH, alcoxi C_1-C_4 ;

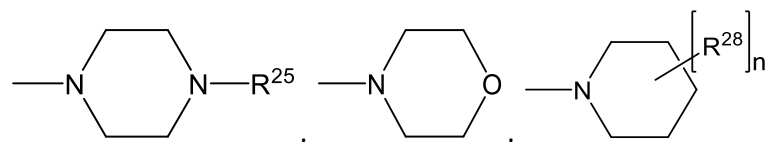
n es 0 o 1.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1-2, donde R es $-NR^4R^5$, $-OR^6$;
cada R^4 y R^5 es -de manera independiente- H; alquilo C_1-C_6 sin sustituir

; 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 sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R¹⁴;

donde el anillo heterocíclico de 4-7 miembros es



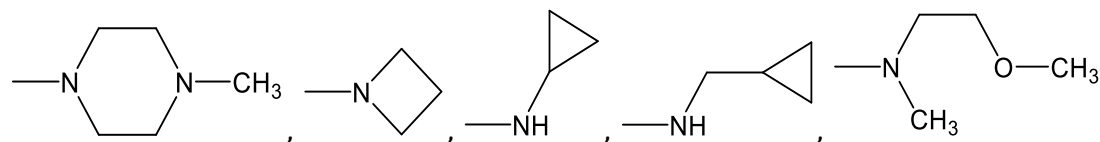
R²⁵ es H, alquilo C₁-C₆;

R²⁸ es H, CN, OH, alcoxi C₁-C₄;

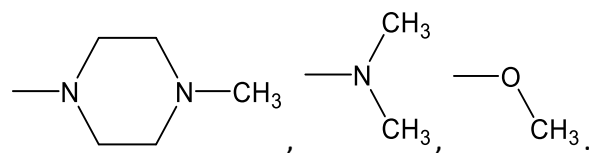
n es 0 o 1.

R⁶ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir;

4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es:



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



6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el compuesto es: 8-amino-N-(ciclopropilmetil)-5-(4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-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).

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1-6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición según la reivindicación 7 para utilizarse en la fabricación de un medicamento.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0001174
Recibo: 24-23221
Fecha: 01/04/2024

WALF MENDEZ ABOGADOS
NI: 8.300.299.072
Pago PSE No: 947679
CUS: 546728203

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	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000