



Bogotá, D.C., 04 de junio de 2024

Señora
Directora de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Respuesta Oficio de Fondo No. 3993, notificado el 04 de marzo de 2024
Expediente: NC2021/0010415
Patente: COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA Y PIRROLOPIRIMIDINA INHIBIDORES JAK ÚTILES CONTRA ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y EL CÁNCER EN HUMANOS Y/O ANIMALES
Solicitante: FelicaMed Biotechnology Co., Ltd.

ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi condición de apoderada de **FelicaMed Biotechnology Co., Ltd.**, me permito dar respuesta al Oficio No. 3993, notificado el 04 de marzo de 2024, por lo que pido a su Despacho tener en cuenta lo siguiente:

1. Modificaciones en las reivindicaciones

Con el fin de superar las objeciones del Examinador, se han realizado enmiendas voluntarias, las cuales constan en los documentos anexos y en el expediente **NC2024/0007098**.

El nuevo juego de reivindicaciones consta de 9 reivindicaciones y está basado en el juego de reivindicaciones presentado el 23 de enero de 2024.

La nueva reivindicación 1 se ha modificado para limitar su ámbito de protección mediante la limitación del significado de sus sustituyentes A, X, Y, Z; R1, R2 y R7 y R8 con el fin de que estos representen una generalización razonable de las alternativas provistas en la descripción.

Las nuevas reivindicaciones 2-9 se han limitado de acuerdo con el nuevo ámbito de la reivindicación 1, habiéndose eliminado del juego de reivindicaciones la antigua reivindicación 4.

2. Con respecto a la claridad y soporte de las Reivindicaciones (Art. 30, Decisión 486)

Como se comentaba más arriba el ámbito de la reivindicación se ha limitado como se señala en la nueva reivindicación 1. Esta limitación proporciona un ámbito que entendemos está bien soportado en la descripción y que representa una generalización más que razonable del ámbito reivindicado.

En los Ejemplos 1-9 de esta solicitud, se enumeran algunos compuestos específicos, en forma de estereoisómeros, por su preparación y actividades. Los resultados muestran que estos compuestos tienen una buena actividad inhibidora de la quinasa JAK. Los sustituyentes en la reivindicación 1 modificada son similares a los de los compuestos de ejemplo, por lo que los expertos en la materia pueden anticipar razonablemente que ambos tienen una actividad similar.

Como se puede ilustrar con los ejemplos de R1 y R2 a continuación: los sustituyentes de R1 y R2 en el compuesto de los ejemplos son H, alquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, alquilo sustituido con fenilo (con sustituyentes en el grupo fenilo), alquilo sustituido con alcoxi, etc. Como es bien conocido por los expertos en la materia, los compuestos o grupos que pertenecen a los

bioisósteros poseen formas y volúmenes moleculares casi iguales, aproximadamente la misma distribución de electrones y, por lo general, exhiben propiedades fisicoquímicas similares, tales como hidroxilo y amino, F y metilo, y equivalentes de anillos como los anillos enumerados en las columnas izquierda y derecha de la siguiente tabla:

	 ,  ,  , 
	 ,  , 
	 , 
	 , 

Como se describe, por ejemplo, en Lemont B. Kier. Bioisosterism: Quantitation of Structure and Property Effects. CHEMISTRY & BIODIVERSITY, Vol. 1 (2004) (referido como **Anexo 1**). Por ejemplo, en los agentes antibacterianos sulfonamidas, el grupo fenilo puede ser sustituido por un grupo heterocíclico para obtener compuestos activos como la Sulfadiazina y el Sulfametoxazol, y no hay una diferencia significativa en la actividad del fármaco original y los bioisósteros.

Como otro ejemplo, en los Ejemplos de esta solicitud, los compuestos T6 y T7 fueron preparados y probados; en su estructura, los correspondientes R2 son alquilo sustituido por p-fluorfenilo y metoxi, respectivamente. Es conocido por los expertos en la materia que el p-metilfenilo es un bioisótero del p-fluorfenilo, los heterocicloarilos como piridinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo son bioisósteros del fenilo, y el aminometilo es un bioisótero del metoxi, y se puede esperar razonablemente que los compuestos obtenidos al reemplazar el p-fluorfenilo y el metoxi en los compuestos T6 y T7, respectivamente, por estos bioisósteros tendrán actividades similares a los compuestos T6 y T7.

Además, el Solicitante ha simulado la interacción entre la proteína objetivo y los compuestos, incluyendo el compuesto T6 frente a su análogo bioisótero de anillo de 5, y el compuesto T7 y su análogo bioisóster -NH, como se muestra en las FIGs. 1 y 2 a continuación, y se puede hipotetizar que estos análogos tienen una actividad similar a los compuestos de ejemplo correspondientes.

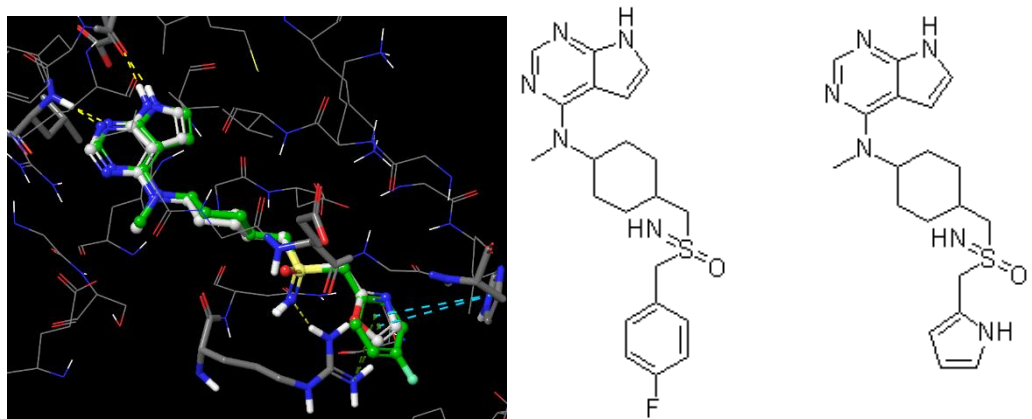


FIG. 1

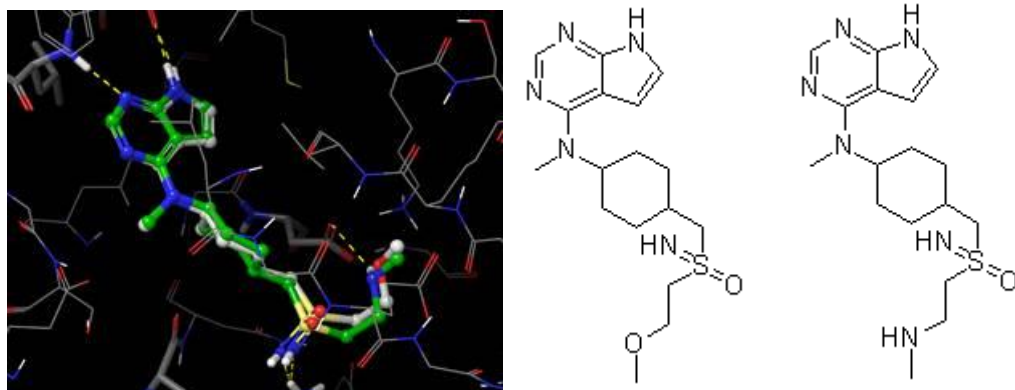


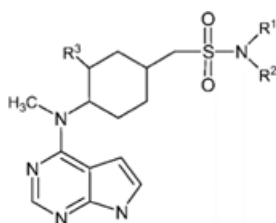
FIG. 2

Como se puede ver arriba, estos compuestos en la reivindicación 1 enmendada podrían considerarse estructuralmente similares a los de los Ejemplos 1-8 de esta solicitud. El Ejemplo 9 de esta solicitud muestra que algunos compuestos específicos tienen buena actividad inhibidora de la quinasa JAK. Por lo tanto, se puede esperar razonablemente que los compuestos estructuralmente similares en la reivindicación 1 enmendada también tengan buena actividad inhibidora de la quinasa JAK. Por lo tanto, las reivindicaciones enmendadas 1-9 no van más allá de lo que está soportado por la descripción.

Por lo tanto, las reivindicaciones enmendadas 1-9 cumplen con el requisito de las disposiciones de los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Examen de Patentabilidad: Nivel Inventivo

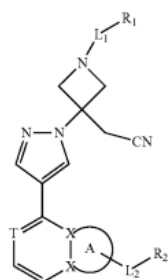
D1 (WO2011075334) divulga compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina, su uso como inhibidores de la quinasa Janus (JAK), en particular, compuestos de la Fórmula I (ver reivindicación 1, páginas 55-56):



La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina divulgados en D1 consiste en la presencia del grupo sulfonilimino.

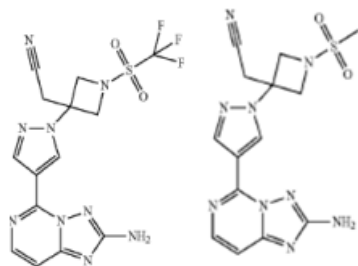
Basado en esto, el problema técnico objetivo es la provisión de más inhibidores de JAK.

D2 divulga una serie de inhibidores de JAK, en particular, compuestos de la Fórmula (I):

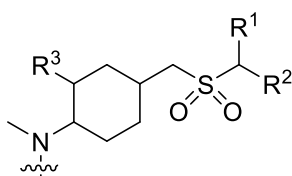


donde L1, L2 se seleccionan independientemente de un enlace simple, -S(=O)2-, -S(=O)-, -C(=O)-

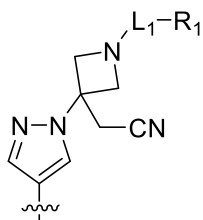
, -NHC(=O)-. Y el compuesto puede ser, (ver reivindicaciones 1 y 9, páginas 41-44):



En primer lugar, aunque D1 y D2 divulgan que los compuestos son inhibidores de JAK, según la fórmula general divulgada en D1 y D2, se encuentra que un sustituyente en el anillo de pirimidina en D1 es,



mientras que en D2es:



como se puede ver que hay diferencias significativas en las estructuras básicas de los compuestos divulgados en D1 y D2. Por lo tanto, un experto en la materia no tendría motivación para combinar D1 con D2.

En segundo lugar, incluso si el experto en la materia tuviera la motivación para combinar D1 con D2, ni D1 ni D2 divulgan un grupo sulfonilimino en sus inhibidores de JAK. Por lo tanto, los expertos en la materia no tendrían motivación para reemplazar el grupo sulfonilo en D1 con el grupo sulfonilimino.

Además, el examen de patentabilidad señala que esta solicitud tiene como objetivo modificar compuestos derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina en D1 para mejorar su actividad inhibidora de la citocina JAK Janus. Sin embargo, para los expertos en la materia, se sabe que un pequeño cambio en la estructura podría llevar a una alteración en la actividad del compuesto. Un experto en la materia no pueden esperar que modificar los compuestos derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina en D1 podría mejorar su actividad inhibidora de JAK. Por ejemplo, como se describe en el **Anexo 2**, las propiedades in vitro de los inhibidores selectivos de CDK4/6 Palbociclib y ribociclib, y los análogos de sulfoximina 23 y 26 se muestran en la Tabla 3, se puede ver que en comparación con Palbociclib y ribociclib, los valores de IC50 de los análogos de sulfoximina 23 y 26 para CDK4 y CDK6 se incrementan (ver Tabla 3 en la página 492 del **Anexo 2**), es decir, las actividades inhibidoras se reducen. Como se puede ver, el estado de la técnica no enseña que la sustitución del grupo inhibidor de la quinasa con un sulfonilimino resultará en una mejor actividad, por el contrario, puede afectar negativamente la actividad, lo que incluso puede impedir que los expertos en la materia realicen tales sustituciones. Por lo tanto, dada la relación estructura-actividad poco clara en el estado de la técnica, no es factible que un experto en la materia concluya que la estructura del compuesto en esta solicitud es similar a la de D1 únicamente basado en una parte significativa de



estructura compartida.

Además, en cuanto a los datos experimentales en los Ejemplos, en primer lugar, en el cribado de compuestos candidatos, se puede considerar que los compuestos con un valor de IC₅₀ para un objetivo por debajo de 10000 nM tienen cierto potencial y pueden ser estudiados y probados más a fondo, por ejemplo, la Aspirina, un fármaco comercializado, es un inhibidor de COX-1 con un valor de IC₅₀ incluso mayor que 10000 nM. Los valores de IC₅₀ mostrados en la Tabla 1 de la presente solicitud son todos menores de 1000 nM, o incluso menores de 100 nM, lo que indica que los compuestos de ejemplo pueden considerarse como compuestos candidatos con mucho potencial. En segundo lugar, oclacitinib es un fármaco comercializado, que ha pasado por muchas pruebas, como experimentos de cribado de compuestos candidatos y ensayos clínicos de fases I, II, III y IV, con buena eficacia, los compuestos de ejemplo de la presente solicitud básicamente tienen efectos similares a los de oclacitinib, como se muestra en las Tablas 1 y 2, lo que indica que son inhibidores de JAK efectivos con muy buenas actividades.

Por lo tanto, la reivindicación 1 enmendada posee nivel inventivo y cumple con los requisitos de las disposiciones del Artículo 14 de la Decisión 486. Las reivindicaciones enmendadas 2-9 también poseen un nivel inventivo en virtud de su dependencia directa o indirecta de la reivindicación 1 por al menos las razones proporcionadas anteriormente.

4. Conclusión

En vista de los argumentos anteriores, el solicitante solicita respetuosamente la reconsideración y la concesión de las nuevas reivindicaciones.

El solicitante respetuosamente afirma que las Reivindicaciones y la argumentación anterior colocan esta solicitud en condiciones de autorización y se solicita una notificación a tal efecto.

En nuestra opinión, la presente invención cumple con todos los requisitos de la ley de patentes colombiana.

5. Anexos

Respetuosamente allego a su Despacho:

5.1. Las Reivindicaciones en limpio, con las modificaciones realizadas en vista de las observaciones del Examinador.

5.2. Las Reivindicaciones con control de cambios, con las modificaciones realizadas en vista de las observaciones del Examinador.

5.3. La constancia de la solicitud de modificación voluntaria de las Reivindicaciones, junto con el pago de la tasa oficial.

6. Notificaciones

Recibiré notificaciones en nuestras oficinas ubicadas en la Carrera 10A No. 121-48, Apto. 102, Edificio Pacandé, Barrio Santa Bárbara, Bogotá, D.C., Colombia, o en el correo electrónico info@herrero.com.co

Atentamente,


ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA
C.C 53.120.683 de Bogotá
T.P. 162.606 del C. S de J.