

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0016504

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE 6-BICICLO-2-AMINOPYRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE CINASA CDK4 y CDK6”

Solicitante: QILU REGOR THERAPEUTICS INC.

Nuestra Ref.: P2021/000298

RESPUESTA AL OFICIO No. 2284, NOTIFICADO EL 12 DE FEBRERO DE 2024

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente, el 03 de diciembre de 2021. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2-6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 19, y 25-33;
- en la Reivindicación 1 se limitan los anillos A, B, el enlazador L, y los sustituyentes R₁, R₃–R₅ y R₁₂ y se reemplaza la fórmula (I) por la fórmula (II-

- A). Lo que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 3 4, 14, 15, 17, y 19;
- las nuevas Reivindicación 2, 3, 5, y 7 (antiguas Reivindicaciones 7, 10, 16, y 20, respectivamente) se modifican de acuerdo con las modificaciones de la Reivindicación 1;
 - la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 23) se modifica para incluir una lista de compuestos específicos;
 - se agregan las nuevas Reivindicaciones 11 y 12 las cuales encuentran soporte en los Ejemplos 161 y 287, respectivamente;
 - la frase “opcionalmente sustituido” se reemplaza por “no está sustituido o está sustituido” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
 - se ajustan las dependencias y la numeración de lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 25 a 33 no son patentables dado que hacen referencia a un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I).

b- En respuesta me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la eliminación de las las Reivindicaciones 2-6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 19, y 25-33 por lo que considero completamente superada la objeción relacionada a materia no patentable.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio:

- la expresión “*opcionalmente*” presente en las Reivindicaciones 1, 3, 6-7, 9, 13, 15 y 21, no es claro, dado que al preceder una característica hace opcional la misma lo que impide limitar el alcance reclamado;
- la Reivindicación 23 no es clara porque hace referencia al Capítulo Descriptivo, según la expresión “un compuesto enumerado en los ejemplos”.

b- i) En respuesta, llamo nuevamente la atención del Despacho a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, la frase “*opcionalmente sustituido*” se reemplaza por “*no está sustituido o está sustituido*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio. Adicionalmente y siguiendo la amable sugerencia del Despacho la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 23) se modifica para incluir una lista de compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1.

De este modo, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho señala que las características técnicas de la Reivindicación 1 ya habían sido divulgadas por EP3269715 (D1) y WO2016014904 (D2), de forma independiente.

Particularmente el Despacho señala que D1 refiere derivados de 2H-pirazol sustituido que sirven como inhibidor selectivo de CDK4/6 y D2 refiere que los compuestos de la fórmula I son nuevos inhibidores de CDK4/6 que han sido o pueden ser evaluados por su actividad de

acuerdo con los procedimientos descritos en D2. Por tanto, la Reivindicación 1, y las Reivindicaciones dependiente 2, 3, 5 a 9 y 11 a 15 no son nuevas.

b- En respuesta, me permito llamar la atención al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente a las modificaciones realizadas en la Reivindicación 1:

(i) se reemplaza la fórmula (I) por la fórmula (II-A) como se indica en la antigua Reivindicación 4;

(ii) se limita el *anillo A* a dos grupos como se indica en la antigua Reivindicación 17;

(iii) se limita el *anillo B* a los valores definidos en la antigua Reivindicación 15;

(iv) se limita el *enlazador L* a un enlace solamente como se indica en la antigua Reivindicación 14;

(v) se limita R_1 a H como se indica en la antigua Reivindicación 19;

(vi) se modifican las definiciones de R_3 – R_5 como se indica en la antigua Reivindicación 3;

(vii) se modifican las definiciones de R_{12} como se indica en la antigua Reivindicación 4.

Así la cosas, me permito señalar que la objeción por falta de novedad no se aplica a la antigua Reivindicación 17. Por tanto y sólo para acelerar el trámite y sin aceptar los méritos de las objeciones, me permito destacar que la Reivindicación 1 ahora reclama los elementos de la antigua Reivindicación 17, por tanto, la materia ahora reclamada es nueva, por lo que su novedad debe ser reconocida.

4. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de (D1) y WO2018045956 (D3).

El Despacho considera a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un derivado sustituido de 2H-pirazol que actúa como un inhibidor selectivo de CDK4/6, de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que actúa como

un inhibidor selectivo de CDK4/6. Además, D1 hace referencia al uso de estos derivados en el tratamiento de enfermedades oncológicas.

Según la opinión del Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto de D1, consiste en que involucra el anillo A, el cual puede ser un hetero arilo sustituido.

Sin embargo, el Despacho sostiene que no se le puede atribuir un afecto técnico a dicha diferencia, ya que la adición de un anillo heteroarilo sustituido está contemplada dentro de la estructura de la fórmula general (I), lo que sugiere que D1 proporciona la motivación para incluir estas estructuras en los derivados de pirrolopirimidinas.

Por lo tanto, el Despacho indica que el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es: *“¿Cómo encontrar más compuestos con efectos para inhibir la actividad cinasa y tratar diferentes enfermedades oncológicas?”*

Sin embargo, el incluir heteroarilos sustituidos similares a las pirazolopirimidinas para inhibir la actividad cinasa y tratar diferentes patologías oncológicas, ya está divulgado en D3, porque este hace referencia a compuestos de fórmula general (I) derivados de benzimidazol en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar el cáncer o enfermedades relacionadas con tumores.

Así, el Despacho señala que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir diferentes grupos de anillos heteroarilos sustituidos y, de esta manera, obtener más compuestos con estructuras similares. Además, considerara predecible que el compuesto tenga un uso correspondiente. Por lo cual se consideran obvias.

b- Como respuesta, me permito señalar que el Despacho no objetó el nivel inventivo de las antiguas Reivindicaciones anteriores 18-22.

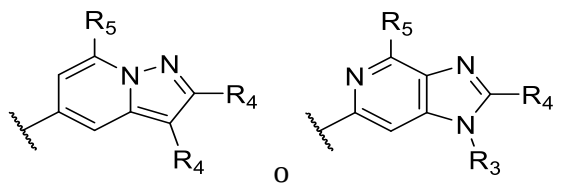
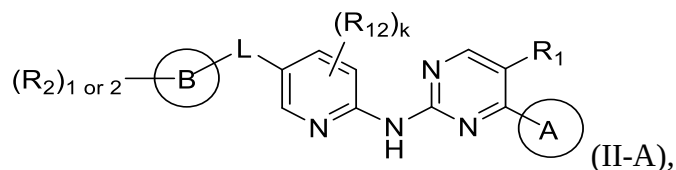
A partir de lo anterior, y únicamente para acelerar el trámite y sin aceptar los méritos de las objeciones, me permito nuevamente señalar que la Reivindicación 1 se ha modificado y ahora

reclama un compuesto de fórmula (II-A). El anillo A se define con mayor precisión de modo de enfocarse en los primeros dos grupos (es decir, los anillos A1 y A2). Además, las definiciones del anillo B, L, R₁, R₃-R₅, y R₁₂ se han modificado para ajustarse a los compuestos ejemplificados.

Por al menos las siguientes razones, la presente Reivindicación 1 y sus cláusulas dependientes tienen actividad inventiva frente a D1 en vista de D3.

i. D1 y D3, Cada uno por sí solo o en combinación, no proveen razones suficientes para que una persona medianamente versada en la materia llegue a las presentes Reivindicaciones.

La Reivindicación 1 modificada tiene como objeto un compuesto representado por la formula estructural (II-A):



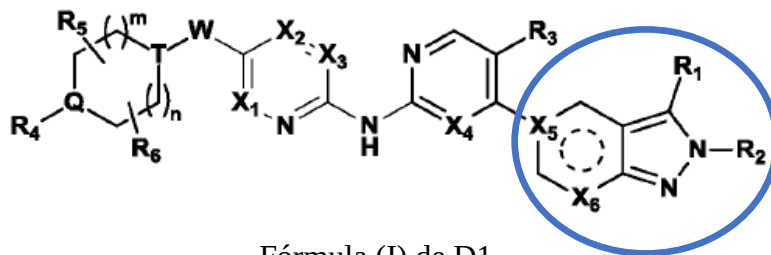
en donde el anillo A es

el anillo C ahora se define como un grupo piridilo; L es un enlace directo; y R₁ es H.

A partir de lo anterior, me permito afirmar que ni D1 ni D3 enseñan ni sugieren una combinación específica del anillo A, el anillo C, el enlazador L y R₁.

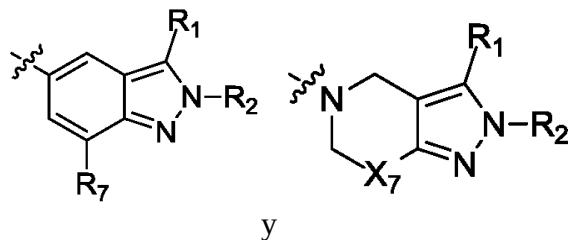
D1

D1 divulga un compuesto de Fórmula (I), que se reproduce a continuación:



Fórmula (I) de D1

El compuesto de Fórmula (I) en D1 requiere que el anillo pirazolilo bicíclico fusionado (dentro de la circunferencia azul), que corresponde al anillo pirazolo[1,5-a]piridinilo o el anillo imidazol[4,5-c]piridinilo de los compuestos reivindicados, se seleccione entre:



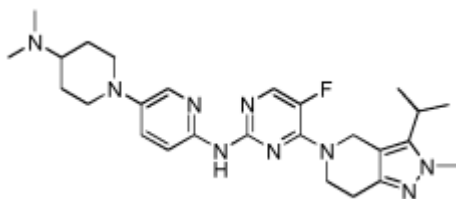
Véase D1, Reivindicación 1.

Nada en D1 brinda una razón para que un compuesto mantenga las actividades CDK si el anillo pirazolilo bicíclico fusionado en el compuesto de fórmula (I) de D1 se reemplaza con otros grupos, menos aún si se reemplaza con el anillo pirazolo[1,5-a]piridinilo específico o el anillo imidazol[4,5-c]piridinilo específico como lo requiere la presente Reivindicación 1. No existiendo ninguna enseñanza ni sugerencias al respecto, la persona medianamente versada en la materia no tendría motivación alguna para modificar un compuesto de D1 reemplazando su anillo benzo[d]imidazolilo fusionado por un anillo pirazolo[1,5-a]piridinilo o un anillo imidazol[4,5-c]piridinilo.

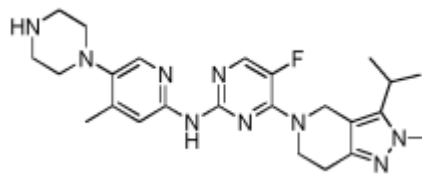
Además, en todos y cada uno de los compuestos divulgados en D1, R₃ es F, mientras que el grupo correspondiente (es decir, en la posición 5 del anillo pirimidina) en los compuestos reclamados, es H.

Por al menos estas razones, la presente Reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes tienen nivel incentivo inventiva a la luz de D1.

Además, el Despacho específicamente señala los Ejemplos 27 y 33 del Capítulo Descriptivo como los que divulgan los compuestos de la presente solicitud. Para mayor claridad, se reproducen las estructuras de estos dos compuestos.



Ejemplo 27



Ejemplo 33

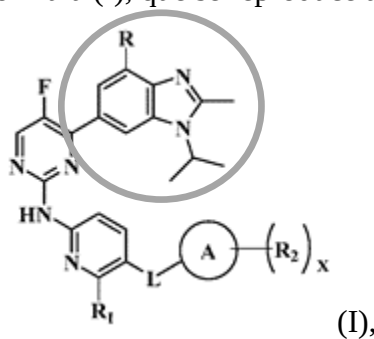
Con respecto a los compuestos antes mencionados, me permito indicar que las actividades de estos compuestos no se divulgan en D1. Específicamente, solo se presentan datos de actividad biológica para el Ejemplo 3, Ejemplo 7, Ejemplo 9, Ejemplo 10, Ejemplo 15, y Ejemplo 24, y esto sugiere que estos ejemplos son los compuestos preferidos ejemplificados. Por todas las mismas razones, los Ejemplos 3, 7, 9, 10, 15, y 24 no divulgan los compuestos de la presente Reivindicación 1.

Sin embargo, aún si la persona medianamente versada en la materia considerara los ejemplos 27 y 33, se requerirían al menos dos modificaciones estructurales para llegar a los compuestos de la presente Reivindicación 1. Específicamente, dicha persona tendría que modificar los compuestos ejemplificados de la siguiente manera: (i) reemplazando el anillo pirazolilo bicíclico fusionado con el anillo pirazolo[1,5-a]piridinilo específico o el anillo imidazo[4,5-c]piridinilo específico, y (ii) eliminando -F unido a la pirimidina correspondiente a la posición R₁ en la presente solicitud. Sin embargo, nada en D1 divulga ni sugiere que tales modificaciones producirían inhibidores potentes de las CDK.

No existiendo divulgaciones ni sugerencias en tal sentido, dicha persona no tendría motivación alguna para hacer esos cambios. Por lo tanto, por esta sola razón, las presentes reivindicaciones no son obvias a la luz de D1, y su nivel inventivo debe ser reconocido.

D3

D3 divulga un compuesto de Fórmula (I), que se reproduce a continuación:



que requiere un anillo benzo[d]imidazolilo (dentro de la circunferencia gris) correspondiente al **anillo pirazolo[1,5-a]piridinilo** o al **anillo imidazol[4,5-c]piridinilo** de los compuestos aquí reclamados.

No hay nada en D3 que sugiera una razón por la cual un compuesto mantendría las actividades CDK si el anillo benzo[d]imidazolilo en el compuesto de fórmula (I) de D3 fuera reemplazado por otros grupos, menos aún si fuera reemplazado con el anillo pirazolo[1,5-a]piridinilo o el anillo imidazol[4,5-c]piridinilo específico como es el caso de la Reivindicación 1.

A falta de divulgaciones o sugerencias en tal sentido, la persona medianamente versada en la materia no tendría motivación alguna para modificar un compuesto de D3 reemplazando su anillo benzo[d]imidazolilo con un anillo pirazolo[1,5-a]piridinilo o un anillo imidazol[4,5-c]piridinilo.

Además, los compuestos de D3 requieren un sustituyente fluoro en la posición 5 de la pirimidina, mientras que el grupo correspondiente (es decir, en la posición 5 del anillo pirimidina) en los compuestos reclamados, es H.

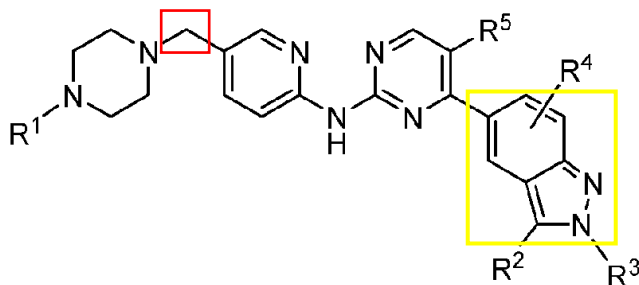
Por lo tanto, para llegar a los compuestos reclamados, la persona medianamente versada en la materia, en vista de las enseñanzas de D3, tendría que hacer al menos dos modificaciones estructurales. Sin embargo, D3 no enseña ni sugiere tales modificaciones.

Por estas razones, la presente Reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes no son obvias a partir de D1 y D3, solos o en combinación, y por tanto su nivel inventivo debe ser reconocido.

D2

Para mayor claridad, me permito afirmar además que las materia ahora reclamada tienen nivel inventivo a la luz a D2.

D2 divulga un compuesto de fórmula (I) que se reproduce a continuación:



Fórmula (I) de D2

El compuesto de fórmula (I) en D2 requiere un anillo indazol (dentro del rectángulo amarillo) que corresponde al grupo de anillo A en los compuestos reclamados. No hay nada en D2 que sugiera una razón por la cual el anillo indazol en el compuesto de fórmula (I) de D2 deba ser reemplazado por otros grupos, menos aún que sea reemplazado con el anillo pirazolo[1,5-

a]piridinilo específico o con el anillo imidazol[4,5-c]piridinilo específico como se establece en la Reivindicación 1.

Además, la Fórmula (I) de D2 requiere un grupo $-CH_2-$ (recuadrado en rojo) entre el anillo piridilo y el anillo piperazina. En contraste, en la Reivindicación 1 modificada, el enlazador L correspondiente se ha modificado a un enlace solamente.

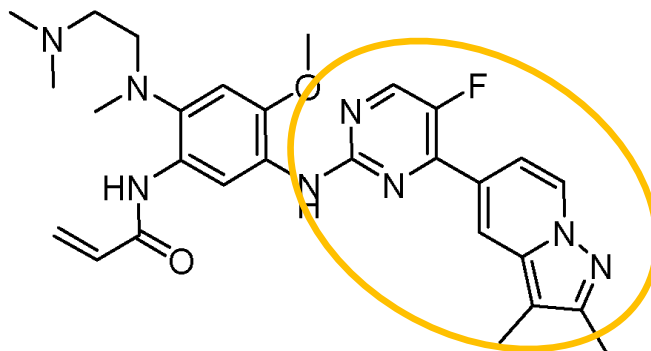
Entonces, para llegar a los compuestos reivindicados, una persona medianamente versada en la materia, en vista de las enseñanzas de D2, tendría que hacer al menos dos modificaciones estructurales. Sin embargo, D2 no enseña ni sugiere tales modificaciones.

- ii. La presente solicitud ha demostrado que los compuestos reivindicados son inhibidores activos de las CDK, algo que una persona medianamente versada en la materia no podría esperar en vista de D1 y D3.

Además, la presente solicitud ha demostrado que los compuestos reivindicados son inhibidores activos de las CDK. Específicamente, en los ejemplos biológicos 1-3 junto con los ejemplos sintéticos de la presente solicitud se demuestra que los compuestos reivindicados en la presente son inhibidores potentes de las CDK2/4/6. Véanse los ejemplos sintéticos de la publicación '568. Muchos de los compuestos descritos en la presente solicitud tienen valores de IC_{50} de menos de 10 nM (categoría A). Como se indica en la sección *i* anterior, ni en D1 ni en D3 se sugiere ni enseña que el anillo A pueda ser un anillo pirazolo[1,5-a]piridinilo o un anillo imidazol[4,5-c]piridinilo como se reivindica en las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no tendría ninguna expectativa razonable de éxito de que el compuesto reivindicado en la presente fuera un inhibidor potente de las CDK2/4/6.

De manera más significativa, la presente solicitud ha demostrado que los compuestos reivindicados son superiores a un análogo cercano (el compuesto 10) Véase el ejemplo

sintético comparativo 1 de la presente solicitud. El análogo cercano tiene la siguiente estructura:



Compuesto 10.

El Compuesto 10 presenta características comunes con los compuestos de la presente porque tiene un anillo benzo[d]imidazolilo fusionado (corresponde al anillo A de fórmula (I) de la presente Reivindicación 1) conectado con el anillo pirimidina (véase el grupo dentro del óvalo amarillo). Este compuesto difiere de los compuestos reivindicados en la presente en lo siguiente:

1) el anillo pirimidina de fórmula (II-A) de la Reivindicación 1 está conectado con un anillo piridilo a través de un grupo -NH- mientras que el anillo pirimidina del compuesto 10 está conectado mediante un anillo fenilo a través de un grupo -NH- y

2) el anillo piridilo de fórmula (II-A) de las presentes reivindicaciones está sustituido con un anillo -L- B-(R₂)₁ o 2 mientras que el anillo fenilo del compuesto 10 está sustituido con un grupo amina y un grupo amida. De manera sorprendente, el compuesto 10 no presenta actividad en el ensayo de CDK4/6 (>10000 nM) mientras que los compuestos reclamados son inhibidores potentes de las CDK en el ensayo de T47D o el ensayo de fósforo en T47D. Véase la Tabla A en las páginas 163-166 del Capítulo Descriptivo. Estos datos también demuestran que la ciencia farmacéutica es impredecible. Una persona medianamente versada en la materia no podría predecir razonablemente que el compuesto 10 podría convertirse en un inhibidor potente de las CDK cuando el anillo fenilo y sus

sustituyentes se reemplazan con un anillo piridilo y anillo -L- B-(R₂)_{1 o 2} como se requiere en las presentes reivindicaciones en vista de D1 o D3, solo o en combinación.

Por lo tanto, se considera que las presentes reivindicaciones tienen nivel inventiv frente a D1 y D3, juntos o en combinación, por lo que se solicita el retiro de la objeción.

5. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE 6-BICICLO-2-AMINOPIRIMIDINA COMO
INHIBIDORES DE CINASA CDK4 y CDK6”.

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Adjuntos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago de modificaciones,
- Comprobante de pago por concepto de examen adicional.