

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. 11.985 de 2024.

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 la reivindicación 8 argumentando que no se considera patentable por reclamar el uso de un compuesto. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina la reivindicación 8 del nuevo capítulo reivindicatorio.

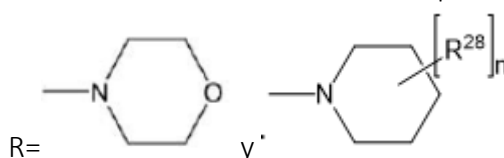
2. De la solicitud de patente

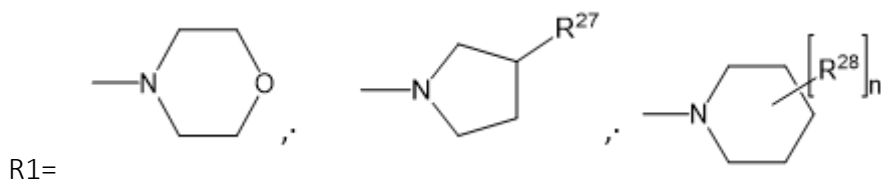
El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones argumentando que:

“Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1 2 y 3, la frase “sin sustituir o sustituido”, es imprecisa, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirla por términos precisos o rangos concretos.

Las reivindicaciones 1 a 4 no están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones de R y R1 dan lugar a un gran número de compuestos y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.”

Con el fin de subsanar estas objeciones, se han modificado las reivindicaciones de los compuestos 3.43-3.57 y hemos excluido los radicales no respaldados por ejemplos, a saber:





En relación con las expresiones “sin sustituir o sustituido”, el solicitante considera que el uso de las mismas es bien conocido en el campo técnico correspondiente y para el técnico medio con habilidad en la materia son suficientemente claras. El solicitante también considera que el hecho que el examinador haya podido realizar una comparación con el estado del arte claramente significa que si es posible distinguirla del estado de la técnica.

3. Examen de patentabilidad

3.1. Nivel inventivo

El Examinador indica que las reivindicaciones NO tienen nivel inventivo, de acuerdo con:

D1 US20160016951 (=WO2016009076)

D3 Gavrin et al., 2005. "Inhibición de la producción de Tpl2 quinasa y TNF-α con 1,7-naftiridina-3-carbonitrilos: síntesis y relaciones estructura-actividad".

El examinador argumenta que:

“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). En D1, los compuestos 94 a 106 (Pág. 133-134, Tabla 1) mostraron una actividad menor que 10 nM, tal como los 16 compuestos de la tabla 5 de la presente solicitud (Pág. 51-52), vale la pena decir, que no representan la gran cantidad de compuestos de la reivindicación 1.

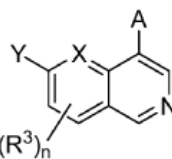
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir 1,7-naftiridina ya está divulgado en D3 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, debido a estudios iniciales sobre los derivados de naftiridina (2a-y) los cuales han mostrado su potencial como inhibidores de la enzima Tpl2 y TNF-α, ambos críticos en procesos inflamatorios y de proliferación celular relacionados con el cáncer (Pág. 5288-5289).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el núcleo 1,7-naftiridina del D3 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia."

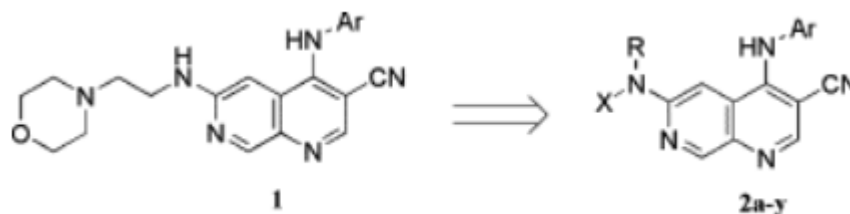
Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta las siguientes observaciones y aclaraciones:

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. Hay que tener en cuenta que el mismo radical o átomo en diferentes posiciones o los mismos y similares radicales estructurales afectarán a las propiedades del compuesto.

D3 describe los compuestos como inhibidores de la quinasa Tpl2 y el TNF- α . D3 revela un núcleo similar, pero los sustituyentes en el núcleo son completamente diferentes.



Como se dijo y demostró en la respuesta anterior, cada átomo contribuye a la actividad general del compuesto. Además, D3 no informa del uso de dichos compuestos como inhibidores de CDK8/19. En D3, no se proporciona información sobre los parámetros ADME.

Por lo tanto, el especialista no estará motivado para utilizar la modificación del núcleo central de acuerdo con D3 al desarrollar compuestos: inhibidores de CDK8/19, que se divulgan en D1, ya que en D3 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 de los fármacos alcancen y mantengan concentraciones sistémicas y/o objetivo 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 los 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 medicamentos a menudo se definen como las propiedades fisicoquímicas de los candidatos a medicamentos que permiten a un candidato a medicamento 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 dichos artículos, la presente invención revela parámetros ADME perfectos, como la estabilidad química en el fluido gástrico y el 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 medicamentos", además de la alta afinidad por sus objetivos biológicos: los inhibidores de CDK8. **No se especifican características similares en los documentos D1 y D3.**

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 cambios en compuestos conocidos, no se puede predecir la actividad y 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 tienen 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.

El solicitante ha acortado la fórmula general 1, dejando sólo aquellos compuestos que fueron probados en los ejemplos 8-12 de la presente invención.

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 los parámetros mejorados de ADME. Sobre la base de lo anterior, la presente invención tiene una serie de ventajas sobre D1, D3 y, en consecuencia, tiene un paso inventivo.

Por otro lado, si bien el solicitante reconoce la independencia de la Oficina de patentes de Colombia, es necesario mencionar que la Oficina Australiana de Patentes concedió el

privilegio patente para esta invención AU2019313199 (B2), la Oficina Marroquí de Patentes - MA52375 (B2), la Oficina Japonesa de Patentes - JP7365396 (B2), la Oficina Norteamérica de marcas y de Patentes (USPTO): US11840531 (B2) y la Oficina China de patentes (CNIPA) - [CN113166140 \(B\)](#), [TWI839374 \(B\)](#) .

Resueltas las objeciones presentadas, amablemente solicito se continué 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.

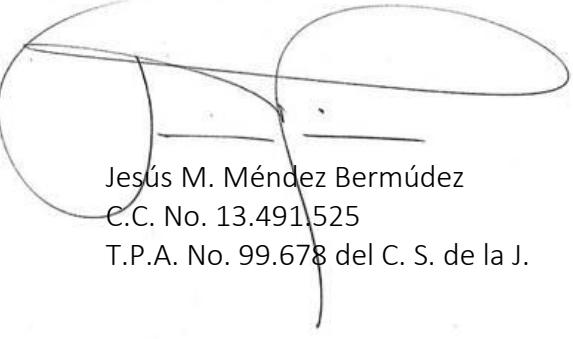
ANEXOS

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.

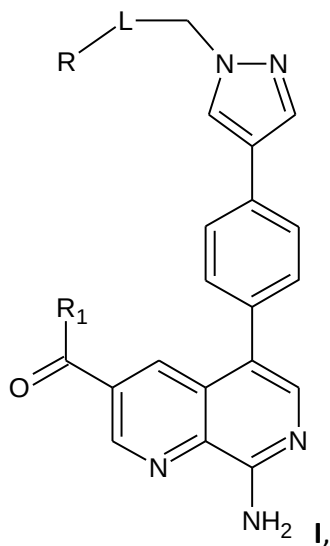
De la Señora Directora,



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

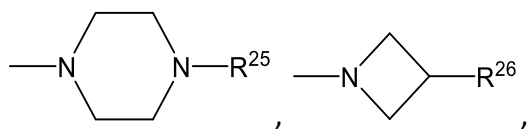
R^1 es $-\text{NR}^2\text{R}^3$,

donde R^2 y R^3 son -de manera independiente- H; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido con uno o dos sustituyentes R^7 , insustituido cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$;

R^7 es - H, insustituido cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, $-\text{OR}^{18}$;

R^{18} , es - H, insustituido alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; o

donde R^1 es:



R^{25} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{26} son H;

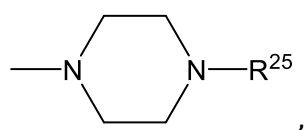
n es 0 o 1.

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

cada R^4 y R^5 es -de manera independiente- H; insustituido alquilo C_1-C_6 ; o

donde R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, donde el anillo heterocíclico, formado por R^4 y R^5 , puede estar insustituido o sustituido con uno sustituyentes R^{14} ;

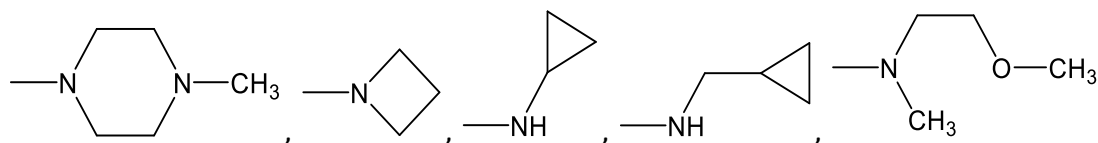
donde el anillo heterocíclico de 4-7 miembros es



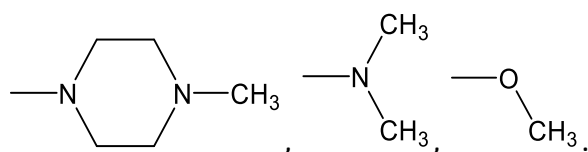
R^{25} es H, alquilo C_1-C_6 ;

R^6 es insustituido alquilo C_1-C_6 .

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



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



4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 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).

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1-4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.