

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121065- -00009-0000

Fecha: 2013-10-10 16:40:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 31

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia Expediente No. 10121065
Asunto Solicitud de patente para
**DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILO-1,5-DIHIDRO-PIRAZOLO [3,4-D]
PIRIMIDIN-4-ONA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA PDE9A**
Solicitante **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Fecha de solicitud 30 de septiembre de 2010

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **50000** del 26 de agosto de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**; para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILO-1,5-DIHIDRO-PIRAZOLO [3,4-D] PIRIMIDIN-4-ONA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA PDE9A**" a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **50000** del 26 de agosto de 2013, fue notificada el 3 (tres) de octubre de dos mil trece (2013), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el 10 (diez) de octubre de dos mil trece (2013). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

Denegar la patente de invención a la creación titulada "DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILO-1,5-DIHIDRO-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4-ONA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA PDE9A"

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 10-121065-00006-0000 del 25 de abril de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 19 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

3.2.2 Que las reivindicaciones 1 a 19, no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

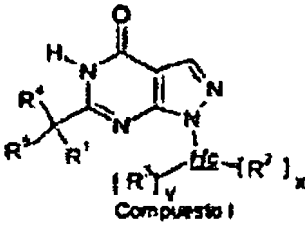
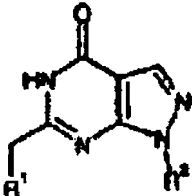
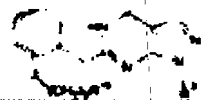
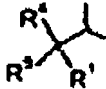
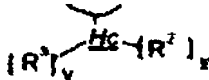
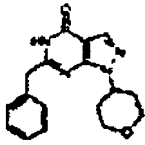
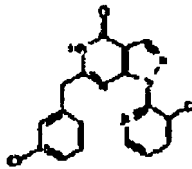
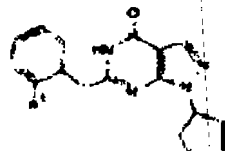
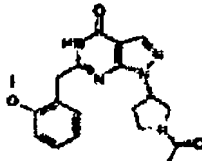
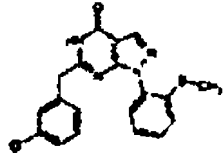
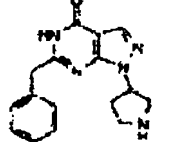
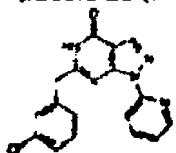
3.2.3 La fecha para determinar el estado de la técnica es el 02 de abril de 2008, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 2004099210	"6-arylmethyl-substituted pyrazolopyrimidines"	18/noviembre/2004
D3	WO 2004096811	"PDE9 inhibitors for treating type 2 diabetes, metabokic syndrome, and cardiovascular disease"	11/noviembre/2004

3.2.4 En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "Un compuesto de la fórmula (I)..." (Pág. 12 del radicado N° 10-121065-00006-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D3 que representa(n) el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Un compuesto de fórmula (I)  Compuesto I	Un compuesto de fórmula (I)  Compuesto I (FI 1 resumen)	Un compuesto de fórmula (I)  Compuesto I (FI 4) Donde A es el anillo (h) y P es fenilo y representados por la siguiente fórmula 
	R¹	fenilo sustituido con un grupo 
R¹ es fenilo y 2-, 3-y 4-piridilo R⁴ y R² es hidrógeno	fenilo, piridilo o tofenilo opcionalmente sustituido	Donde J es O,S, y (CH₂)_xR¹⁰ es COOH
	R²	R³
tetrahidropirranilo, tetrahydrofurano, piperidinilo y pirrolidino	Fenilo o heteroarilo	(C₇-C₉)heterocicloalquil
Compuestos divulgados	Ejemplos	Ejemplo
 compuesto 40 (FI 78)	 compuesto 8 (FI 48)	 Estructura común compuestos 4 y 13 a 16 (FIs 27 y 29)
 compuesto 168 (FI 89)	 compuesto 23 (FI 56)	
 compuesto 199 (FI 91)	 Compuesto 22 (FI 56)	

- 3.2.5 (...) el documento D3 es considerado el estado de la técnica cercano a la materia reclamada definida en la reivindicación 1 porque divulga y ejemplifica inhibidores de la fosfodiesterasa PDE9 que presentan estructura de: 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-6-bencil-1Hpirazolo[3,4-d]pirimidina.
- 3.2.6 La diferencia entre la solicitud, definida en la reivindicación 1 y los compuestos del divulgados en el documento D3 consiste en que en la solicitud se define el sustituyente en la posición 1 del anillo pirazolo[3,4-d]pirimidina como: (C₅-C₆)heterocicloalquil, que se selecciona entre tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo y pirrolidino mientras que en el documento D3 se define como sustituyente en esta posición un (C₃-C₆)heterocicloalquil de forma general.
- 3.2.7 El efecto que se logra al seleccionar los derivados de la 1-(tetrahidropiraniilo o tetrahidrofuranilo o piperidinilo o pirrolidino)-4-oxo-4,5-dihidro-6-bencil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina consiste en obtener compuestos moduladores alternativos de la PDE9A útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).
- 3.2.8 El problema técnico objetivo que pretende resolver esta solicitud se puede formular así: cómo obtener compuestos alternativos a los divulgados en el documento D1 moduladores de la PDE9A, útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).
- 3.2.9. Ahora bien, dado que el documento D1 divulga que las pirazolopirimidinas sustituidas por 6- arilmetilo son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa PDE9, útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos porque mejoran la percepción, la capacidad de concentración y de memoria, y que el documento D1 divulga una selección de compuestos del documento D3 cercanos a los seleccionados en la solicitud, se puede concluir con certeza que una persona del oficio contaba con la sugerencia o motivación razonable para elegir aquellos compuestos que

presentaban un perfil de actividad medida en términos de IC_{50} similar al que se reporta en los documentos D1 y D3, esperando conservar la capacidad de los mismos para tratar enfermedades cognitivas, por lo tanto la selección efectuada por el solicitante no presenta efecto técnico inesperado y se considera obvia.

3.2.10 Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 19 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

3.2.11 En referencia a los argumentos de la solicitante, según los cuales los compuestos de la solicitud son activos en el tratamiento de deterioro cognitivo como consecuencia de la sustitución con un grupo seleccionado entre: tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, piperidinilo, y pirrolidinilo porque logran cruzar la barrera hematoencefálica, este Despacho aclara que los compuestos del documento D1 no presentan como sustituyente en la posición 1 del anillo pirazolo[3,4-d]pirimidina un grupo tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, piperidinilo, y pirrolidinilo como la solicitud en estudio, sin embargo, comparten las demás características técnicas esenciales y son útiles para el tratamiento de deterioro cognitivo de acuerdo con los resultados in vivo del test de ensayo social de reconocimiento en ratas adultas, efectuado para probar la actividad o acción mejorada sobre aprendizaje y memoria (FI. 19, líneas 7-33) y puesto que el documento D1 divulga que los compuestos fueron administrados a los animales en estudio a través de inyección, una persona del oficio normalmente versada en la materia concluiría sin dificultad que los compuestos del documento D1 atraviesan la barrera hematoencefálica y ejercen su actividad independientemente que el sustituyente en la posición 1 del anillo pirazolo[3,4-d]pirimidina corresponda a los indicados por la solicitante. Por lo cual, la selección efectuada por el solicitante se considera obvia.

3.2.12 En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio, **RESUELVE: Denegar la** patente de invención a la creación titulada "DERIVADOS DE 1- HETEROCICLILO-1,5-DIHIDRO-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4-ONA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA PDE9A".

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

4.1 Revocar la Resolución No. **50000** del 26 de agosto de 2013.

4.2 Conceder el privilegio de patente de invención para "**DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILO-1,5-DIHIDRO-PIRAZOLO [3,4-D] PIRIMIDIN-4-ONA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA PDE9A**" a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que el estudio de la presente solicitud fue llevado a cabo en contravención de la legislación aplicable, y porque los hechos del caso no fueron estudiados de forma adecuada, llegando a una conclusión errada respecto al nivel inventivo de la solicitud de mi representada.

5.1 De la Violación al Artículo 45 de la Decisión 486 y al Derecho Constitucional al Debido Proceso

El artículo 45 de la Decisión 486 establece que

"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. Cuando la oficina nacional competente estimara que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o más veces conforme al párrafo precedente. Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente."

En la presente Resolución, ese Despacho ha referido un nuevo documento como anterioridad (D3, WO 2004096811), del cual la solicitante no había sido informada en ningún momento del trámite administrativo de la presente solicitud.

El artículo 45 de la Decisión establece que si es necesario, las Oficinas Nacionales podrán notificar nuevamente al solicitante, en particular, cuando se han realizado modificaciones o se encuentren nuevos hechos que modifiquen el alcance de la protección solicitada, como ya lo ha hecho con anterioridad ese Despacho en varias solicitudes de patente en trámite.

Así, en el presente caso se ha violado el debido proceso pues no se le dio oportunidad a la solicitante de presentar sus argumentos, con relación a este nuevo documento D3 que citó el examinador como arte previo, antes de la expedición de la resolución que decide negar el privilegio de patente para la presente invención.

En conclusión, la presente solicitud ha sido negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en el examen de fondo realizado por ese Despacho, y considerando que las mismas no pudieron ser trasladadas a mi representada, dicha Resolución viola tanto el artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso.

5.2. De lo establecido por la Normatividad Andina en relación al nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

La cuestión a ser evaluada por el señor Examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia, no sólo estableciendo las diferencias entre el estado de la técnica más cercano, sino también probando que la materia reivindicada se derivó o no de manera evidente a partir de dicho estado de la técnica. En el presente caso, la solución del problema técnico proporcionado por la presente invención no se deriva de manera evidente de los documentos D1 y D3, ni existe en su conjunto alguna indicación que lleve a la persona versada a la materia a modificar lo divulgado en los documentos D1 y D3 para llegar a lo reivindicado en la presente solicitud, contrario a lo expresado por el señor Examinador.

5.3 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

Por favor noten que D1 describe compuestos que poseen actividad similar y están estructuralmente relacionados con los compuestos de la presente invención. Las

diferencias principales están relacionadas con el grupo que es equivalente a **Hc**. En D1 este grupo es un fenil o un grupo heteroarilo y en la presente invención este grupo es un grupo heterocíclico no aromático. Por su parte D3 describe inhibidores PDE9 que enseñan solamente grupos cicloalquilo para la estructura nuclear.

Queremos llamar la atención en varios aspectos:

- D3 no es un documento relevante del arte previo para ser combinado con D1 porque D1 y D3 no comparten los mismos objetivos
- D3 no enseña la intercambiabilidad de los cicloalquilos y heterocíclicos en la posición 1 de los inhibidores de PDE9 con un grupo 4-oxo-pirazolo [3,4-d]pirimidina como elemento central
- Los compuestos de la presente invención muestran resultados con propiedades inesperadas en relación a los compuestos del arte más cercano D3.

5.3.1 No es justificada la conclusión que una persona versada en la materia considere que un potencial grupo heterocicloalquilo de D3 sea equivalente a una grupo cicloalquilo de D1 en la posición equivalente de **Hc**.

Primero, D1 enseña el uso de ciertos pirazolo[3,4d]pirimidinonas como opciones de tratamiento de la discapacidad cognitiva. Entonces, el objetivo de la invención detrás de D1 es la discapacidad cognitiva, una opción de tratamiento que necesita medicamentos que muestren eficacia en el cerebro (ver pruebas biológicas en las páginas 15 a 18 de D1). Por consiguiente D1 se dirige al uso de [3,4-d]pirimidinonas como compuestos activos del Sistema Nervioso Central, por ejemplo compuestos que puedan atravesar la barrera hematoencefálica.

Segundo, D3 enseña el uso de compuestos, tales como pirazolo[3,4-d]pirimidinonas para el tratamiento de diabetes, hiperglicemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, síndromes metabólicos y enfermedades cardiovasculares. Esto significa que el objetivo de

D3 incluye opciones para tratamientos específicos. Todos estos tratamientos requieren compuestos que exhiban actividad periférica.

Tercero. Como consecuencia de lo anterior, los compuestos de D1 y D3 no comparten las mismas propiedades, en otras palabras, D1 y D3 carecen del mismo objetivo.

El hecho que ambos antecedentes relacionen inhibidores PDE9 no es suficiente para considerarlos cercanos. D1 debe mostrar propiedades relacionadas con el Sistema Nervioso Central y donde D3 no lo debe hacer. Por su parte D3 debe suministrar compuestos con actividad periférica.

En consecuencia, dada la gran diferencia de objetivos, una persona versada en la materia se vería apartada de las enseñanzas de D3 porque él quiere prevenir la creación de un compuesto activo periférico y que es totalmente lo opuesto a lo enseñado por D3. Hay que resaltar que no puede ser predecible que un compuesto con actividad periférica tenga además la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica, penetrar el cerebro y mostrar una actividad allí.

Adicionalmente, la persona versada en el arte es muy consciente que variaciones estructurales de los compuestos pueden fácilmente ocasionar un cambio en la selectividad hacia otras enzimas PDE, como la PDE1C, propiedades químicas como la solubilidad, propiedades vitales como la afinidad a las proteínas del plasma y similares.

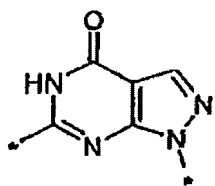
5.3.2 Las enseñanzas de D3 en relación a la estructura química deben ser consideradas en más detalle antes de llegar a la conclusión que una persona versada en la materia se vería arrastrada a leer D1 sobre D3.

D3 no suministra ninguna enseñanza sobre compuestos con una estructura homogénea que promuevan la inhibición de PDE9. D3 describe un amplio grupo de compuestos genéricos. La característica común de los compuestos de D3 está definida por el anillo P

que está ligado vía puente de metileno con el biciclo A y en la posición vecinal al átomo por el cual P es ligado a dicho puente de metileno y por el cual debe ser un sustituyente $-J-(CH_2)_x-R^{10}$. El sustituyente J se define como un grupo polar, el cual puede ser, O, S, $-N(R^{15})CO-$, $CON(R^{15})-$, $SO_2N(R^{16})$ o $N(R^{15})SO_2-$. R^{10} se define como un grupo polar también, tal como $-CO_2H$, $CONR^{30}R^{31}$, $NR^{30}R^{31}$ o $N(R^{15})SO_2R^{40}$. A es definida por ocho grupos bicíclicos con varios heteroátomos y con varios patrones de sustitución.

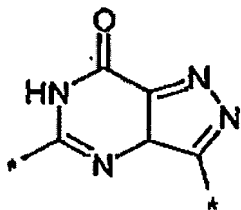
En los ejemplos, el número original de variaciones para el anillo A se reduce a cuatro tipos estructurales.

- Estructura 4-oxo-4, 5, dihidro-1 H pirazolo [3,4-d]pirimidina



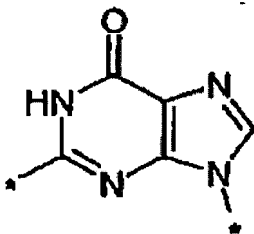
Ver ejemplos 2, 4, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20 y 43.

- Estructura 7-oxo-6, 7-dihidro-1H pirazolo [4, 3-d]pirimidina.



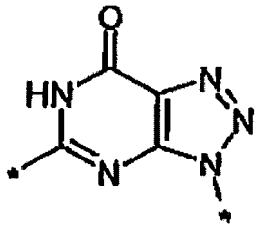
Ver ejemplos 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 35, 45, 46, 47, 48, 49, 50.

- Estructura 6-oxo-1,9-dihidropurina.



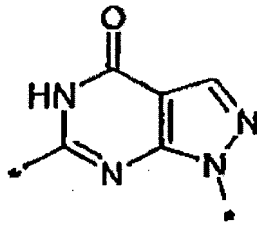
Ver ejemplos 27, 28, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 49, 41, 44

- Estructuras 7-oxo-3,6-dihidro-[1,2,3]triazol [4,5-d]pirimidina.



Ejemplo 42.

Entre estos compuestos de D3 solo aquellos con la estructura 4-oxo-4, 5, dihidro-1 H pirazolo [3,4-d]pirimidina son comparables con los compuestos de D1 y aquellos de la presente invención



Una mirada más detallada, muestra que todos los ejemplos de D3 que poseen 4-oxo-4, 5, dihidro-1 H pirazolo [3,4-d]pirimidina tienen un anillo de ciclopentilo en la posición **Hc**. Ninguno de estos ejemplos muestra un heterociclo en la posición relevante.

Ejemplo 2, ácido 1-{[2-(1-ciclopentil-4-oxo-4, 5 dihidro-1 Hpirazol [3, 4-d]pirimidin-6il metil)-fenóxi]acetil}pirrolidina-2(S) carboxílico

Ejemplo 4. 1-ciclopentil-6[-2-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)bencil]-1, 5, dihidro-pirazol [3,4d] pirimidin 4-ona

Ejemplo 12. Metil éster del ácido 1-{[2-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5 dihidro-1 H pirazol [3,4-d] pirimidin-6 il metil)-fenoxi-acetil]-pirrolidina-2 carboxílico

Ejemplo 13: Éster terbutílico del ácido 4-{[2-(1-ciclopentil-4-oxo-4, 5 dihidro-1 H pirazol [3,4-d]pirimidin-6-ilmetil)-fenoxil-acetil]-piperazin 1- carboxílico.

Ejemplo 14: 1-ciclopentil-6-[-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)bencil]-1,5,dihidro-pirazol [3,4-d] pirimidin 4-ona

Ejemplo 15: 1-ciclopentil-6-[-2-(2-oxo-2-morfolin-4-2-oxo-etoxi)bencil]-1,5,dihidro-pirazol [3,4-d] pirimidin 4-ona

Ejemplo 16: 2-[2—(1-ciclopentil-4-oxo-4,5 dihidro-1H pirazol [3,4-d] pirimidin- 6- il metil)fenoxi]-N-(2-dimetilamino-etil-) acetamida

Ejemplo 17: 1-ciclopentil-6-{ -2-[2-(4-etil-piperazin -1-il)-2-oxo-etoxi]bencil}-1,5,dihidro-pirazol [3,4-d] pirimidin 4-ona

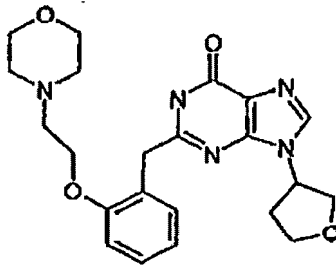
Ejemplo 18: 2-[2-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5 dihidro-1H pirazol [3,4-d] pirimidin- 6- il metil)fenoxi]-N-N-dietil acetamida

Ejemplo 20: Ácido [2-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5 dihidro-1H pirazol [3,4-d] pirimidin- 6- il metil)fenoxi] acético

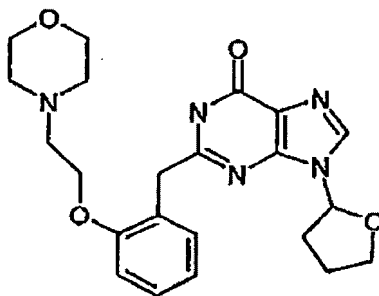
Ejemplo 43: Clorhidrato de 1-ciclopentil-6-[-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)bencil]-1,5,dihidro-pirazol [3,4-d] pirimidin 4-ona

Entre los compuestos ejemplificados de D3, un heterociclo se encuentra solamente en dos compuestos, ambos de los cuales pertenecen una estructura tipo 6-oxo-1,9-dihidropurina

Ejemplo 28: 2-[-2(2-morfolin-4-il-etoxi)bencil]-9-(tetrahidro-furan-3-il)-1,9-dihidro-purin-6-ona



Ejemplo 38: Clorhidrato de 2-[-2(2-morfolin-4-il-etoxi)bencil]-9-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1,9-dihidro-purin-6-ona

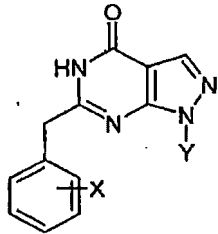


Sin embargo, estos dos ejemplos muestran una estructura diferente en el anillo A que los compuestos de la presente invención. Será evidente entonces que cada tipo de anillo A posee su propia conformación espacial y entonces un sustituyente en la posición que es equivalente a la posición 1 de los pirazol [3,4-d] pirimidinas de D1, toma una posición diferente en el espacio por cada tipo de anillo A diferente. Entonces los diferentes tipos de anillos A no son comparables.

Dentro del contexto de las enseñanzas de D3, la persona versada en la materia tomaría en cuenta las siguientes consideraciones:

- Como se ha dicho antes, los compuestos de D3 deben poseer el grupo específico $-J-(CH_2)_x-R^{10}$. La persona versada en la materia no puede evaluar si la interacción de los compuestos de D3 con la enzima PDE9 son debidas al grupo específico $-J-(CH_2)_x-R^{10}$ o a las otras partes de los componentes. Al menos, dicha persona considerará que este patrón $-J-(CH_2)_x-R^{10}$ es una característica obligatoria y la omisión de dicha parte impactará la interacción con PDE9. Esta es una primera enseñanza de D3.
- D3 no indica en qué medida son otras características estructurales relevantes para la interacción de los compuestos de D3 con PDE9. Sin embargo, llama la atención la evaluación obvia de D3, donde la parte remanente del compuesto es mucho menos significativa, específicamente el anillo A y sus patrones de sustitución, o un patrón de sustitución debe ser considerado para cada tipo de anillo A. Cualquier otra interpretación contradecirá el hecho que D3 permite muchas variaciones para el anillo A y tendrá muchos más grados de libertad con relación a la posición espacial del sustituyente R3 (en la terminología de D3). En consecuencia, D3 no enseña que un grupo heterocíclico que pueda tener un sustituyente en la posición 1 de un anillo 4-oxo-4, 5, dihidro-1H -pirazol[3,4-d]pirimidina.
- D3 enseña que todos los sustituyentes están dirigidos a compuestos con actividad periférica; de otra forma no podrían dirigirse al tratamiento de las enfermedades relacionadas en D3.
- Aún si la persona versada en la materia pudiera observar la presencia de grupos heterocíclicos dentro de los compuestos de D3, él no podría considerar un equivalente al grupo de compuestos 4-oxo-4, 5, dihidro-1H -pirazol[3,4-d]pirimidina de D1 porque no hay ninguna pista en D3 que el 4-oxo-4, 5, dihidro-1H -pirazol[3,4-d]pirimidina pueda tener este sustituyente heterocíclico.
- Más aún, los objetivos de D1 y D3 son tomados en consideración en relación al diseño estructural de los compuestos. Como se ha anotado ya, los compuestos de D3 deben exhibir una actividad en la periferia. Esta gran diferencia influencia la estructura de los compuestos

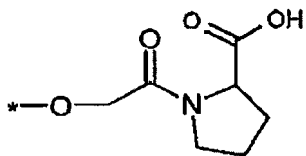
- El sustituyente $-J-(CH_2)_x-R^{10}$ de los compuestos de D3 es exigente estéricamente, ya que muestra grupos polares que son separados del anillo fenilo por un espaciador y dichos sustituyente incrementa la hidrofiliidad y las propiedades de donación o aceptación de hidrógeno. En contraste, a los sustituyentes en los compuestos de D1 son mucho más pequeños y lipofílicos.
- Los compuestos ejemplificados de D3 son:



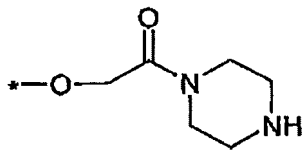
Donde Y= fenilo, piridilo (opcionalmente susituido con metil, etil, metoxi, Cl, F, NH₂, CF₃) y X=Cl, Br, CF₃, CH₃

Los sustituyentes equivalentes de los ejemplos más relevantes 2, 4, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 43 solamente, son:

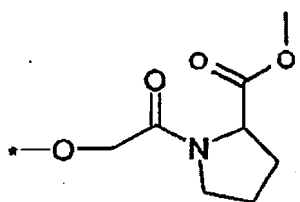
X=



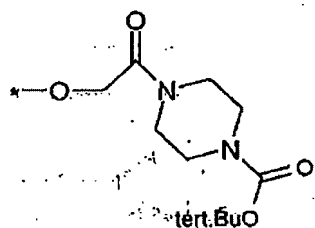
(Ácido -O-acetil}-pirrolidin-2(S)-carboxílico)



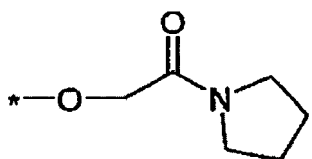
(=2-oxo-2piperazin-1-il-etoxi-)



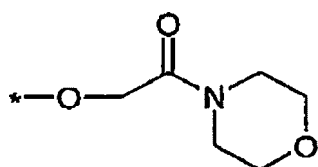
(Éster metílico del ácido =-O-acetil}- pirrolidin-2 - carboxílico)



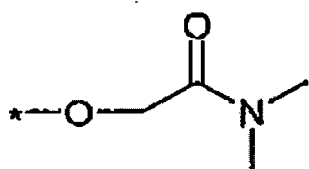
(Éster terbutílico del ácido=O-acetil} -piperazin -1-carboxílico)



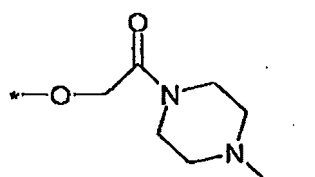
(=2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi-)



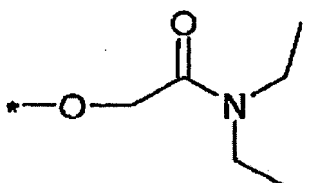
(=2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)



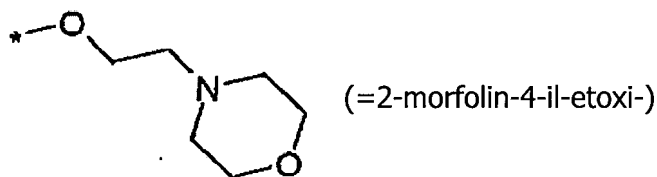
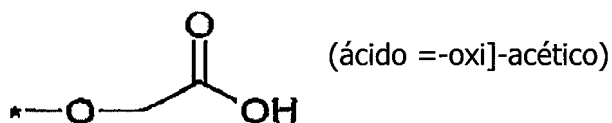
(=O-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida)



(=2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi).



(=O]-N,N-dietil-acetamida)



Los otros compuestos ejemplificados de D3 muestran un anillo A diferente y entonces no serían considerados por la persona versada en la materia.

La diferencia entre los compuestos de D1 y los compuestos de D3 con relación a las propiedades de polaridad son notables. En general, los compuestos de D1 son mucho menos polares y menos hidrofílicos debido a la ausencia de grupos con cargas como amino, carboxi, etc. Los compuestos de D1 poseen un carácter más lipofílico que los compuestos de D3. Lo anterior se debe a que la polaridad decrece la capacidad de los compuestos de atravesar la barrera hematoencefálica.

Los compuestos de D1 están diseñados para atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que los compuestos de D3 no deben, ya que tienen que mostrar actividad periférica.

La polaridad general de la molécula es uno de los parámetros clave que influyen la capacidad de una molécula de atravesar la barrera hematoencefálica. Un indicador para la polaridad general es el área polar superficial. En general, medicamentos que ayudan al Sistema Nervioso Central poseen relativamente bajas áreas superficiales que los compuestos que ayudan a los tratamientos periféricos.

Un aspecto adicional relacionado con la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es la formación potencial de puentes de hidrógeno. Compuestos con una alta capacidad de formar puentes de hidrógeno poseen una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica. El incremento en el número de heteroátomos incrementa la capacidad de formar puentes de hidrógeno y, consecuentemente, decrece la probabilidad de penetración de la barrera hematoencefálica. Usualmente, los medicamentos del Sistema Nervioso Central poseen en promedio un reducido número de heteroátomos, si se compara con los medicamentos para tratamientos de la periferia. En general las propiedades de polaridad de los medicamentos del Sistema Nervioso Central son reducidas en relación a otros parámetros. La gran mayoría de los compuestos descritos en D3 muestran un alto potencial de puentes de hidrógeno, esto en línea con los objetivos de D3, como por ejemplo el tratamiento de la diabetes y similares. Los componentes de D1 no muestran este potencial como se demostró con la comparación de sustituyentes antes.

De acuerdo a lo anterior, se debe resaltar que la persona versada en el arte es consciente que la introducción de un grupo heterocíclico a los compuestos de D1 sobre la base de D3 es un cambio demasiado significativo de las propiedades polares y lipofílicas de los compuestos de D1. Él no considerará cambiar los compuestos de D1 porque discurrirá que un cambio en la estructura tendrá un impacto negativo en las propiedades de los compuestos de D1 que se dirigen al Sistema Nervioso Central.

En resumen, como se ha demostrado, D3 no enseña que los heterocíclicos sean potenciales sustituyentes en la posición 1 de un anillo 4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina. Todos los ejemplos de D3 muestran un anillo cicloalquilo en esta posición. En consecuencia, no existe ninguna enseñanza en relación a que un anillo heterociclo sea equivalente a un anillo cicloalquilo y que a su vez no existe ningún indicio para que una persona versada en la materia

modifique químicamente los compuestos de D1 de acuerdo a lo señalado por D3. Adicionalmente, se muestra que los compuestos que deberían ser usados para indicaciones periféricas en general muestran propiedades fisicoquímicas y fisiológicas diferentes a los compuestos que deben actuar en el Sistema Nervioso Central. En conclusión, la persona versada en la materia no tomará D3 en consideración para modificar los compuestos de D1.

Por consiguiente, no existe ninguna enseñanza, ya sea de D1 o D3, solos o en combinación, de cómo llegar a las estructuras de la presente invención. De lo anterior queremos llamar la atención que los argumentos del examinador son completamente infundados.

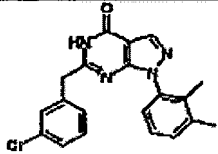
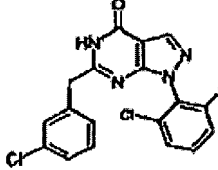
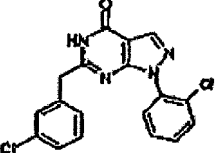
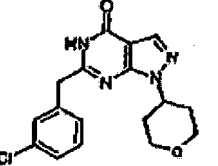
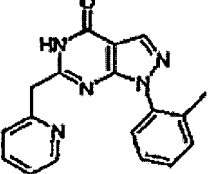
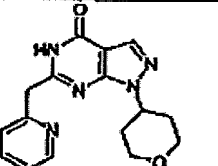
5.3.3 Los compuestos de la presente invención presentan mucho mejores efectos in-vivo, en comparación con los compuestos de D1

En las siguientes líneas se realizarán comparaciones de selectividad de los compuestos de la presente invención a los compuestos "equivalentes" de D3.

Los datos muestran que los compuestos de la presente invención muestran resultados inesperados sobre los compuestos de D3.

Selectividad.

Para la descripción de los experimentos, nos remitimos a lo relacionado en la solicitud de patente. Se compararán las inhibiciones IC50 PDE1C vs. IC50 PDE9

Referencia	Estructura	PDE9 IC 50 (nM)	PDE1c IC 50 (nM)	Tasa de selectividad
Ejemplo 2 de D1		50	200	4
Ejemplo 4 de D1		64	No disponible	-
Ejemplo 21 de D1		< 30	75	5,7
Ejemplo 39 de la presente invención		3	64	21
Ejemplo 17 de D1.		178	1600	9
Ejemplo 51 de la presente invención		65	1160	17,8

Queremos llamar la atención que cómo resultado de experimentos propios, se obtuvo 13 nM en el ejemplo 21 de D1 para el IC50 de PDE9.

Tasa de selectividad = Selectividad en la inhibición de PDE1C vs. Inhibición de PDE9.

Tasa = valor de la selectividad del compuesto de la invención dividido por la selectividad del valor del compuesto de D1.

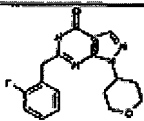
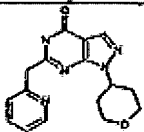
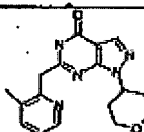
En general los compuestos de la presente invención muestran mucho mejores valores de IC50 para PDE9 como también la selectividad teniendo en cuenta la inhibición de PDE1C vs la inhibición de PDE9, que es la que corresponde a los compuestos de D1, lo que claramente significa que el reemplazo del grupo fenilo situado a mano derecha por un grupo heterociclo (por ejemplo THP) en las moléculas de la presente invención mejora no sólo la actividad objetivo PDE9, sino que el uso de estos compuestos como medicamentos mejora notablemente los perfiles de eficacia y tolerabilidad.

En relación a D3, las características de los compuestos de acuerdo a la presente invención deben mostrarse de acuerdo a las propiedades de penetración en el cerebro.

Medida de penetración en el cerebro y evaluación de relación cerebro/plasma:

El medicamento fue administrado intravenosamente u oralmente a ratas en ayunas. Una muestra de sangre fue tomada 30 minutos después de la aplicación, el animal fue sacrificado y fue tomada una muestra del cerebro. Las muestras de sangre fueron anti-coaguladas y centrifugadas, y las muestras de cerebro fueron homogenizadas. La concentración de analitos –el medicamento administrado y/o metabolitos- fueron cuantificados en las muestras de plasma y el extracto de tejido.

La relación de cerebro a plasma es calculado como el cociente del valor calculado entre la concentración del cerebro y la concentración de plasma.

Compuesto	Penetración del cerebro (Proporción cerebro/plasma)
 Ejemplo 141	0.6
 Ejemplo 51	0.2
 Ejemplo 56	0.21

También se demuestra que los compuestos de la presente invención como los mencionados antes, muestran una alta fracción sin enlazar comparado con los compuestos de D1, y esto lleva a por ejemplo, que los compuestos de la presente invención tengan una alta concentración en el fluido cerebro-espinal que los compuestos de D1.

Tomando en cuenta todos los argumentos ya expuestos, el solicitante ha demostrado que los compuestos de la presente invención y la materia reclamada en las reivindicaciones no es obvia, ni sobre las enseñanzas de D1 y D3 solas ni sobre la combinación de las enseñanzas de D1 y D3. Entonces claramente se ha demostrado el carácter inventivo de la presente invención.

5.4 Concesión de la solicitud en otros países

Si bien entendemos que cada país es autónomo en la concesión o negación de las solicitudes de patente, queremos llamar la atención que los requisitos para la concesión de un privilegio de este tipo es prácticamente universal. Por consiguiente, queremos informar

que el nivel inventivo de la presente invención fue reconocido recientemente en Estados Unidos (solicitud 12/935686) y en Japón (solicitud JP 2011-502384) con reivindicaciones muy similares a las relacionadas en el estudio hecho por Su Despacho.

5.5 Conclusión

A la luz de los argumentos expuestos anteriormente, se demuestra que D1 y D3, ni solos ni en conjunto, dan una indicación clara a la persona versada en la materia para obtener los compuestos reivindicados por el solicitante. Cabe resaltar que las propiedades mejoradas de los compuestos reivindicados son claras a partir de la solicitud y anexos que se han entregado a ese Despacho, e inesperadas frente a lo divulgado por el estado de la técnica, confirmando así el nivel inventivo de la materia en estudio de la presente solicitud.

Por todo lo anterior, considero que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicito en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **50000** del 26 de agosto de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: **“DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILO-1,5-DIHIDRO-PIRAZOLO [3,4-D] PIRIMIDIN-4-ONA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA PDE9A”** a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.**

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

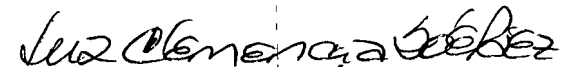
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaqué

T.P.A. No. 23.555

Anexos:

- Documento que informa la decisión de conceder la patente en Japón.
- Documento que informa la decisión de conceder la patente en Estados Unidos.

✓ COLO-09255-0841-151-5
RBL\RBL\ID-252593\WPCL9255
No. M-2013-252593\RBL

13-09-12;03:37PM:

Case: P012363JP1 Anwalt: Dieminger
 Frist: 11.10.2013 Erinn: 12.09.2013
 Fristart: ISSUE FEE
 AKZ: 2011502384 Outlook Frist erfasst
 Text: + T01T03

32146359

1/ 1

SHIN-TOKYO BUILDING
 3-1, MARUNOUCHI
 3-CHOME
 CHIYODA-KU, TOKYO
 100-8385, JAPAN

NAKAMURA & PARTNERS
 PATENT TRADEMARK & LEGAL AFFAIRS

TELEPHONE: 81-3-3211-8741

FACSIMILE: 81-3-3214-8358

81-3-3214-8360

E-MAIL: pat@nakpat.gr.jp

Boehringer Ingelheim GmbH

CD Patents

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Germany

September 12, 2013

VIA FACSIMILE & AIR MAIL
 IMMEDIATE REPLY REQUESTED
 +49.6132.77.4377

Attention: Dr. Wilhelm Dieminger

Re: Japanese Patent Application No. 2011 - 502384
 1-HETEROCYCLYL-1,5-DIHYDRO-PYRAZOLO[3,4-D] ...
 Boehringer Ingelheim International GmbH
 Your Ref. : P01-2363/JP/1
 Our File : X1R - 1793

Dear Sirs:

An official decision of grant for registration has been issued in connection with the above application and the issue fee covering the first to the third annuities is to be paid by
October 11, 2013

The cost of paying the issue fee is ¥ 23,700 as the annuities plus
 ¥ 30,000 as the attorney's fee.

Please give us your instructions on whether to pay well before the above date. Unless otherwise instructed to the contrary by the above date, we will pay the issue fee to avoid an inadvertent loss of rights in the application.

Further, a divisional application(s) derived from the present application may be filed before payment of the issue fee. If the applicant wishes to file a divisional application(s), please inform us of the same.

A certified copy of the decision of grant will be sent to you with the original of this letter.

Very truly yours,





UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

28501 7590 09/16/2013

MICHAEL P. MORRIS
BOEHRINGER INGELHEIM USA CORPORATION
900 RIDGEBURY ROAD
P. O. BOX 368
RIDGEFIELD, CT 06877-0368

Patent Dept. Rec'd.: 9/16/2013
Attorney = ESL
11/16/2013
12/16/2013 = Last Day

EXAMINER

MOORE, SUSANNA

ART UNIT

PAPER NUMBER

1624

DATE MAILED: 09/16/2013

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/935,686	04/05/2011	Riccardo Giovannini	01-2363	6319

TITLE OF INVENTION: 1-HETEROCYCLYL-1,5-DIHYDRO-PYRAZOLO(3,4-D) PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATES AND THEIR USE AS PDE9A MODULATORS

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$1780	\$300	\$0	\$2080	12/16/2013

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED. THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED. SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the ENTITY STATUS shown above. If the ENTITY STATUS is shown as SMALL or MICRO, verify whether entitlement to that entity status still applies.

If the ENTITY STATUS is the same as shown above, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.

If the ENTITY STATUS is changed from that shown above, on PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, complete section number 5 titled "Change in Entity Status (from status indicated above)".

For purposes of this notice, small entity fees are 1/2 the amount of undiscounted fees, and micro entity fees are 1/2 the amount of small entity fees.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

PART B - FEE(S) TRANSMITTAL

Complete and send this form, together with applicable fee(s), to: **Mail Stop ISSUE FEE**
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
or **Fax (571)-273-2885**

INSTRUCTIONS: This form should be used for transmitting the ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Blocks 1 through 3 should be completed where appropriate. All further correspondence including the Patent, advance orders and notification of maintenance fees will be mailed to the current correspondence address as indicated unless corrected below or directed otherwise in Block 1, by (a) specifying a new correspondence address; and/or (b) indicating a separate "FEE ADDRESS" for maintenance fee notifications.

CURRENT CORRESPONDENCE ADDRESS (Note: Use Block 1 for any change of address)

28501 7390 09/16/2013
MICHAEL P. MORRIS
BOEHRINGER INGELHEIM USA CORPORATION
900 RIDGEBURY ROAD
P. O. BOX 368
RIDGEFIELD, CT 06877-0368

Note: A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the Fee(s) Transmittal. This certificate cannot be used for any other accompanying papers. Each additional paper, such as an assignment or formal drawing, must have its own certificate of mailing or transmission.

Certificate of Mailing or Transmission
I hereby certify that this Fee(s) Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop ISSUE FEE address above, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-2885, on the date indicated below.

(Depositor's name)
(Signature)
(Date)

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12935,686	04/05/2011	Riccardo Giovannini	01-2363	6319

TITLE OF INVENTION: 1-HETEROCYCLYL-1,5-DIHYDRO-PYRAZOLO[3,4-D] PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATES AND THEIR USE AS PDE9A MODULATORS

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID (ISSUE FEE)	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$1780	\$300	\$0	\$2080	12/16/2013

EXAMINER	ART UNIT	CLASS-SUBCLASS
MOORE, SUSANNA	1624	514-262100

1. Change of correspondence address or indication of "Fee Address" (37 CFR 1.363).

- ☐ Change of correspondence address (or Change of Correspondence Address form PTO/SB/122) attached.
☐ "Fee Address" indication (or "Fee Address" Indication form PTO/SB/47; Rev 03-02 or more recent) attached. Use of a Customer Number is required.

2. For printing on the patent front page, list

- (1) the names of up to 3 registered patent attorneys or agents OR, alternatively,
(2) the name of a single firm (having as a member a registered attorney or agent) and the names of up to 2 registered patent attorneys or agents. If no name is listed, no name will be printed.

1	_____
2	_____
3	_____

3. ASSIGNEE NAME AND RESIDENCE DATA TO BE PRINTED ON THE PATENT (print or type)

PLEASE NOTE: Unless an assignee is identified below, no assignee data will appear on the patent. If an assignee is identified below, the document has been filed for recordation as set forth in 37 CFR 3.11. Completion of this form is NOT a substitute for filing an assignment.

(A) NAME OF ASSIGNEE

(B) RESIDENCE (CITY and STATE OR COUNTRY)

Please check the appropriate assignee category or categories (will not be printed on the patent): ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

4a. The following fee(s) are submitted:

- ☐ Issue Fee
☐ Publication Fee (No small entity discount permitted)
☐ Advance Order - # of Copies _____

4b. Payment of Fee(s): (Please first reapply any previously paid issue fee shown above)

- ☐ A check is enclosed.
☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached.
☐ The Director is hereby authorized to charge the required fee(s), any deficiency, or credit any overpayment, to Deposit Account Number _____ (enclose an extra copy of this form).

30

5. Change in Entity Status (from status indicated above)

- ☐ Applicant certifying micro entity status. See 37 CFR 1.29
- ☐ Applicant asserting small entity status. See 37 CFR 1.27
- ☐ Applicant changing to regular undiscounted fee status.

NOTE: Absent a valid certification of Micro Entity Status (see form PTO/SB/15A and 15B), issue fee payment in the micro entity amount will not be accepted at the risk of application abandonment.

NOTE: If the application was previously under micro entity status, checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to micro entity status.

NOTE: Checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to small or micro entity status, as applicable.

NOTE: The Issue Fee and Publication Fee (if required) will not be accepted from anyone other than the applicant; a registered attorney or agent; or the assignee or other party in interest as shown by the records of the United States Patent and Trademark Office.

Authorized Signature _____

Date _____

Typed or printed name _____

Registration No. _____

This collection of information is required by 37 CFR 1.311. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 12 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

Notice of Allowability	Application No. 12/935,686	Applicant(s) GIOVANNINI ET AL.	
	Examiner SUSANNA MOORE	Art Unit 1624	AIA (First Inventor to File) Status No
- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address- All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308. 1. ☒ This communication is responsive to <u>8/29/2013</u>. ☐ A declaration(s)/affidavit(s) under 37 CFR 1.130(b) was/were filed on _____. 2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action. 3. ☒ The allowed claim(s) is/are <u>6-11, 17, 18, 26 AND 29-38</u>. As a result of the allowed claim(s), you may be eligible to benefit from the Patent Prosecution Highway program at a participating intellectual property office for the corresponding application. For more information, please see http://www.uspto.gov/patents/init_events/pph/index.jsp or send an inquiry to PPHfeedback@uspto.gov. 4. ☒ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f). Certified copies: a) ☒ All b) ☐ Some *c) ☐ None of the: 1. ☐ Certified copies of the priority documents have been received. 2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____. 3. ☒ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)). * Certified copies not received: _____. Applicant has THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE" of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in ABANDONMENT of this application. THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE. 5. ☐ CORRECTED DRAWINGS (as "replacement sheets") must be submitted. ☐ Including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____. Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(e)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d). 6. ☐ DEPOSIT OF and/or INFORMATION about the deposit of BIOLOGICAL MATERIAL must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL. Attachment(s) 1. ☐ Notice of References Cited (PTO-892) 2. ☒ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date <u>8/29/13</u> 3. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material 4. ☐ Interview Summary (PTO-413), Paper No./Mail Date _____ 5. ☐ Examiner's Amendment/Comment 6. ☐ Examiner's Statement of Reasons for Allowance 7. ☐ Other _____ /Susanna Moore/ Primary Examiner, Art Unit 1624			