

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-2721

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-144465-00011-0000

Fecha: 2013-04-17 14:52:43

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONAL

Folios: 14

Re: Expediente No. 10.144.465 ✓

Solicitud de patente a nombre de **REATA PHARMACEUTICALS INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **REATA PHARMACEUTICALS INC.**, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 22084 notificado por fijación en lista el 4 de diciembre de 2013, y considerando el memorial radicado el 25 de febrero de 2013 en donde se solicitó una prórroga de 30 días para dar respuesta a dicho oficio, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 14 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

Inicialmente, deseamos poner de presente las modificaciones realizadas, las cuales son las siguientes:

Inicialmente, se aclara que el título de la solicitud se modifica a **"DERIVADOS DEL ÁCIDO OLEANÓLICO CON SATURACIÓN DEL ANILLO C"**

- La reivindicación 1 se canceló y reemplazó por la reivindicación anterior 2, con el fin de superar la objeción hecha por el Examinador en cuanto a que la reivindicación principal no era concisa debido a que encerraba un gran número de compuestos que pueden no tener soporte en la descripción. La reivindicación más amplia ahora es la reivindicación anterior 2, la cual en si misma se ha reducido.

COLOMBIA

- Se aclara que la nueva reivindicación 1 ya no tiene los grupos libres flotantes cerca de al C20, ni un grupo R3 flotante cerca de R2. Parece que hubo un error de impresión en esta fórmula en la Répuesta a la Oposición Presentada Por LAFRANCOL S.A., con
- La cancelación de la reivindicación 1 también elimina la frase "sustituyente in vivo que se convierte en hidrógeno" y por lo tanto las objeciones expresadas por el Examinador relacionadas con la claridad a esta frase se deben tener por superadas.
- La cancelación de la reivindicación 1 también cancela las variables R1 y R2, con lo que también se deben considerar superadas las objeciones del Examinador relacionadas con las mismas.
- La frase "o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos" se ha suprimido de todas las reivindicaciones pendientes. Esta se ha reemplazado por la frase "o una versión de cualquiera de estos grupos en los que un hidrógeno cualquiera o más se reemplaza por flúor.
- También los grupos heteroaralquilo_(C < 12), heteroariloxi_(C < 12), heteroaralcoxi_(C < 12), heteroarilamino_(C < 12), y heteroaralquilamino_(C < 12), se han suprimido para la variable Ra. Del mismo modo, los grupos arilo_(C < 8), aralquilo_(C < 8), ariloxi_(C < 8), alquilamino_(C < 8), arilamino_(C < 8), y amido_(C < 8) se eliminaron de la lista de variables Rb y Rc. Amablemente, se solicita se tenga por superadas las objeciones realizadas a este respecto. Es deseo del solicitante indicar que estos grupos de hecho están bien definidos en las páginas 41-49 de la sección de definiciones, por lo que solicitan se reconozca la claridad de las reivindicaciones.
- Los grupos restantes también están bien definidos en la sección de definiciones químicas (ver las páginas 44-53). El resultado es que dichos grupos corresponden a una generalización razonable de esos muchos compuestos que se prepararon y probaron en la descripción.
- Con respecto al enlace de la variable X se aclara que la nueva reivindicación 1 se ha modificado con el fin de indicar que como condición adicional se tiene que si está presente Rb, X está unido al C12 mediante un enlace sencillo.

Por consiguiente, se considera que con las modificaciones efectuadas siguiendo las observaciones realizadas por el Señor Examinador se debe tener por superada las objeciones formuladas con base al no cumplimiento de las disposiciones de los artículos 28 y 30.

3. Requisitos de Patentabilidad

El examinador ha rechazado las reivindicaciones, porque considera que se hubieran derivado de manera obvia en vista de los documentos D1 y D2, por lo que respetuosamente nos permitimos decir que no nos encontramos de acuerdo con dichas premisas teniendo en cuenta las siguientes razones:

En primer lugar con respecto a la objeción del Examinador, se pone de presente que los compuestos reivindicados actualmente difieren de los compuestos más cercanos del arte previo de D1 y D2 en que los compuestos reivindicados tienen un enlace simple entre C-9 y C-11, mientras que los compuestos del arte previo tiene un doble enlace en esta posición.

Si bien algunos triterpenoides sintéticos se hicieron para tener un enlace sencillo en esta posición, no fueron promisorios, y de hecho, ambas referencias, están lejos de enseñar el uso de compuestos con un enlace sencillo entre C-9 y C-11. Por ejemplo, los autores de D1 (en la página 347, columna izquierda, segundo párrafo completo, primera frase) concluyen que "la funcionalidad de 9(11)-eno-12-ona en el anillo C podría mejorar la actividad alrededor de 10-100 veces". Esta afirmación está apoyada por la evidencia presentada en D1. Por ejemplo, cuando se hace comparación por pares de las actividades biológicas de los compuestos 113/107 o 114/108 en la Tabla 6 de D1, se ve que los compuestos que tienen un enlace doble C-9/C-11 son más activos en más de un orden de magnitud que aquellos con un enlace sencillo en esta posición (20-veces y 16 veces, respectivamente, a favor de los compuestos que tienen el doble enlace). La conclusión de que los compuestos con un enlace sencillo entre C-9 y C-11 debe evitarse incluso con más fuerza que la hecha en D2: "Esta serie de triterpenoides sintéticos mostraron las siguientes SAR interesantes: (1) una funcionalidad 9(11)-eno-12-ona es el mejorador de potencia más fuerte entre las estructuras del anillo C" (página 4236, columna derecha, la parte superior del tercer párrafo). En otras palabras, el mensaje de ambos D1 y D2 es muy claro: Si usted no tiene un doble enlace entre C-9 y C-11, sacrificará la acción inhibidora NO de los compuestos. ¿Por qué una persona versada en el arte ignora estas recomendaciones? El examinador no proporciona ningún razonamiento del por qué la persona versada habría tenido una motivación para eliminar la característica que el arte previo enseña es muy importante para la actividad.

Bastante sorprendente, resultó que los compuestos reivindicados tienen buena actividad biológica a pesar del enlace sencillo C-9/C-11 y adicionalmente tiene toxicidad reducida significativamente. A pesar de una reducción de la actividad de cerca de un orden de magnitud, estos compuestos son idóneos como medicamentos farmacéuticos.

Sin embargo, el punto a destacar es que no se podía haber previsto la espectacular mejora de la toxicidad (i.e., una reducción imprevista de toxicidad). La mejora de la

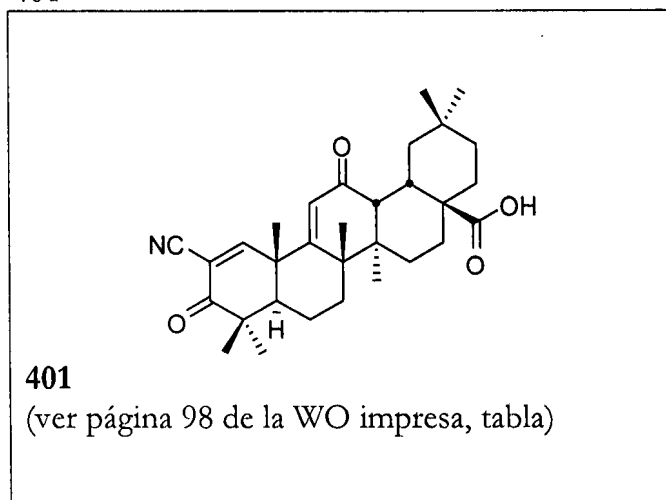
toxicidad en roedores se resume en la página 61 de la publicación WO y más elaborado en el Ejemplo 7 en las páginas 145/147 de la publicación WO. Específicamente, el Ejemplo 7 en las páginas 145-147 de la presente solicitud proporciona una comparación frente a frente entre los compuestos siguientes:

- ❖ Los compuestos 401 (arte previo, con enlace doble C-9/C-11) y 401-02 (de acuerdo con la invención, con enlace simple C-9/C-11),
- ❖ Los compuestos 402 (arte previo, con enlace doble C-9/C-11) y 402-02 (de acuerdo con la invención, con enlace sencillo C-9/C-11), y
- ❖ Los compuestos 404 (arte previo, con enlace doble C-9/C-11) y 404-02 (de acuerdo con la invención, con enlace sencillo C-9/C-11).

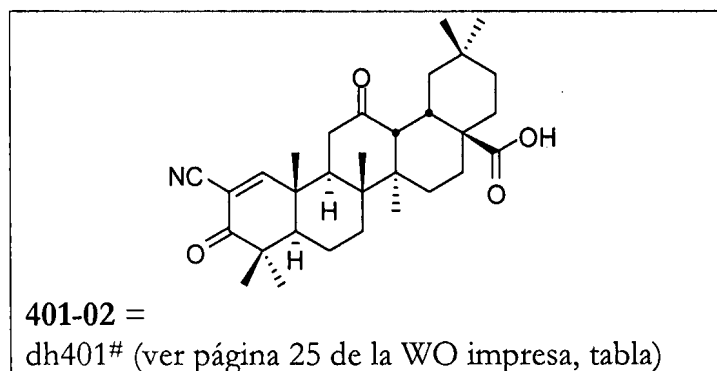
La solicitud concluye: "Al igual que con los compuestos 402-2, 401-2 y 404-2 anteriores, los compuestos con saturación en el anillo C consistentemente muestran una baja toxicidad en los roedores. Los compuestos que carecen de saturación en el anillo C muestran toxicidad significativa en roedores en algunos casos (*e.g.*, 401 y 402). Como era de esperar la toxicidad baja en roedores proporciona una ventaja dado que la toxicidad alta en roedores puede ser una complicación significativa en la realización de los estudios preclínicos necesarios para el desarrollo y registro de los compuestos terapéuticos para uso en seres humanos o animales no humanos".

Para la nomenclatura de estos compuestos, por favor ver las siguientes aclaraciones. La nomenclatura de los compuestos investigados en el Ejemplo 7 y listados en la Tabla 5 es como sigue:

- Compuesto 401

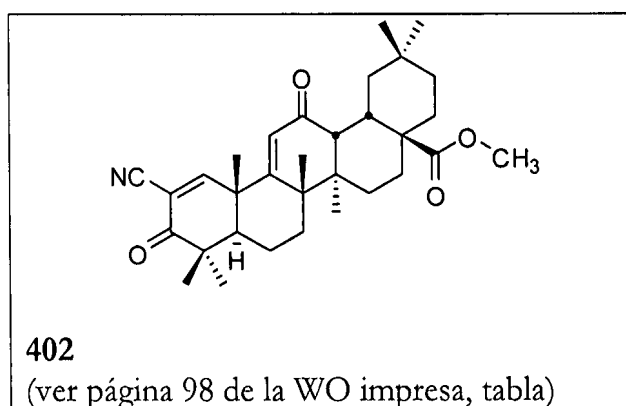


- Compuesto 401-02

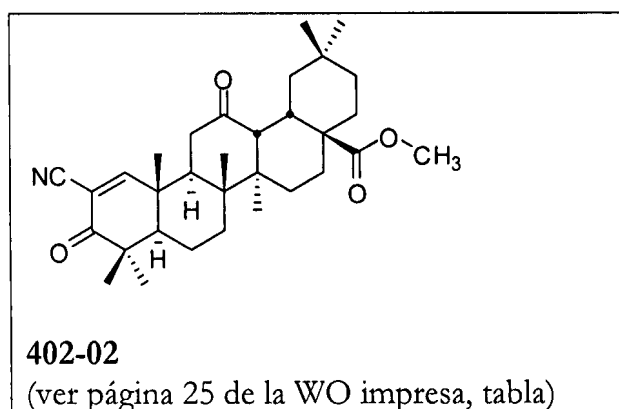


Los estudios de toxicidad con el compuesto 401-02 se representan en la Fig. 29B (ver página 41, renglones 1/2, de la WO impresa). En la Fig. 29B, el compuesto probado se designa "dh401". Por lo tanto ambos compuestos 401-02 y dh401 son el mismo y se representan por la formula estructural anterior.

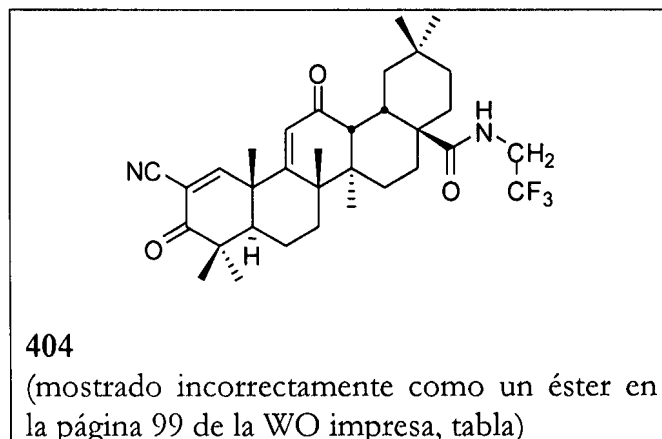
8.3 Compuesto 402



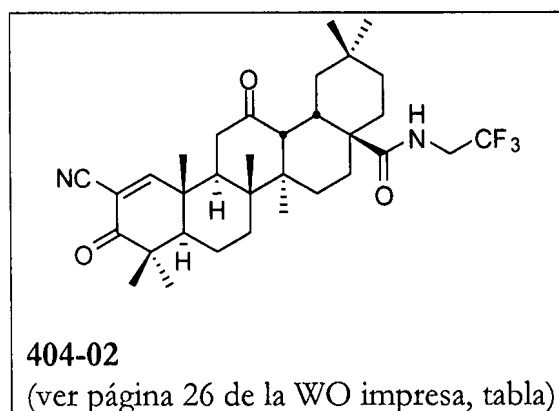
- Compuesto 402-02



- Compuesto 404



- Compuesto 404-02



Por todo lo anterior, los compuestos del arte previo no enseñan ni sugieren los nuevos compuestos de la invención. Así las cosas, amablemente solicitamos se reconozca el nivel inventivo sobre **D1** y **D2**.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de la anterioridad citada por su Despacho no lleva a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, de manera tal acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Clarke, Modet & Cº

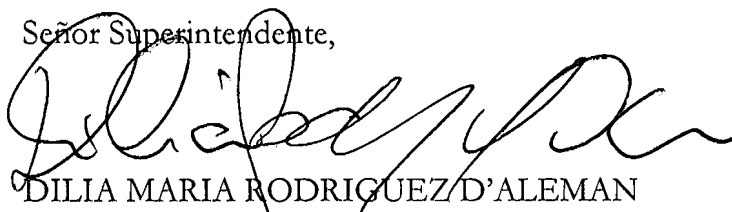
COLOMBIA

7

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamus expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,

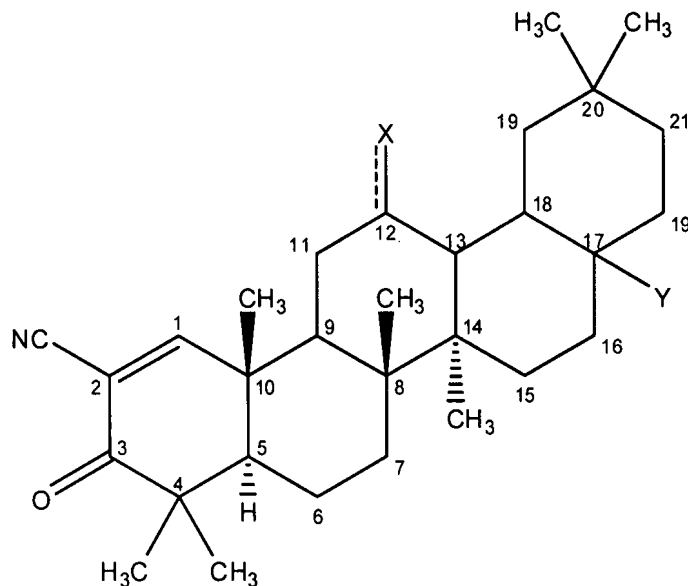


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

x

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula:



5 En donde:

Y es ciano, heteroaril_(C≤12), o -C(O)R_a, en donde
además:

R_a es:

hidrógeno, hdroxi, halo, amino, azido,
mercapto o silil; o

alquil_(C≤12), alquenil_(C≤12), alquinil_(C≤12),
aril_(C≤12), aralquil_(C≤12),

heteroaril_(C≤12), alcoxi_(C≤12),

alqueniloxi_(C≤12), alquiniloxi_(C≤12),

ariloxi_(C≤12), aralcoxi_(C≤12),

aciloxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12),

alcoxiamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12),

alquenilamino_(C≤12),

alquinilamino_(C≤12), arilamino_(C≤12),

aralquilamino_(C≤12), amido_(C≤12), o una
versión de cualquiera de estos
grupos en donde un hidrógeno
cualquiera o más se reemplaza con un
átomo de flúor;

X es OR_b , o NR_bR_c , en donde R_b y R_c son cada uno independientemente:

hidrógeno o hidróxi;

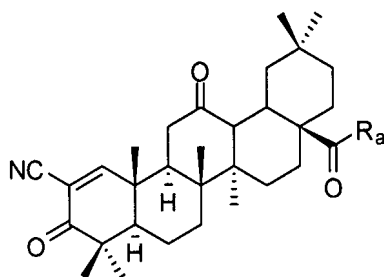
alquil_(C≤8), acil_(C≤8), alcoxi_(C≤8), o

aciloxi_(C≤8); o

a condición que R_b este ausente cuando el átomo al cual está unido sea parte de un doble enlace, además con la condición que cuando R_b este ausente el átomo al cual se une sea parte de un doble enlace, además con la condición de si R_b está presente, X está unido a C12 por medio de un enlace sencillo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero, o isómeros ópticos de éstos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, además definido como:



En donde R_a es:

hidrógeno, hidróxi, halo o amino; o

alquil_(C≤8), alquenil_(C≤8), alquinil_(C≤8), aril_(C≤8),

aralquil_(C≤8), heteroaril_(C≤8), alcoxi_(C≤8),

alqueniloxi_(C≤8), alquiniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),

aralcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),

alcoxiamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),

alquenilamino_(C≤8), alquinilamino_(C≤8),

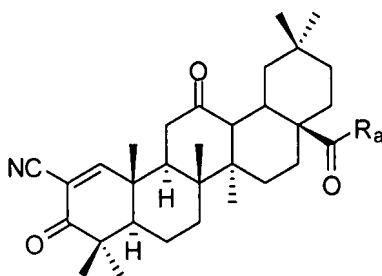
arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), amido_(C≤8), o

una versión de cualquiera de estos grupos en

donde un hidrógeno cualquiera o más se reemplaza con un átomo de flúor; o una sale farmacéuticamente aceptable, tautómeros, o isómeros ópticos de éstos.

5

3. El compuesto de la reivindicación 2, además definido como:

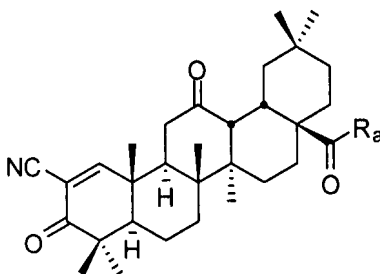


10

En donde R_a es alcoxi_(C1-4), alquilamino_(C1-4), alcoxiamino_(C1-4), dialquilamino_(C2-4), o una versión de cualquiera de estos grupos en donde un hidrógeno cualquiera o más se reemplaza con un átomo de flúor; o una sale farmacéuticamente aceptable, un tautómero, o isómeros ópticos de éstos.

15

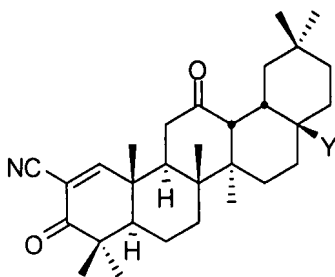
4. El compuesto de la reivindicación 2, además definido como:



20

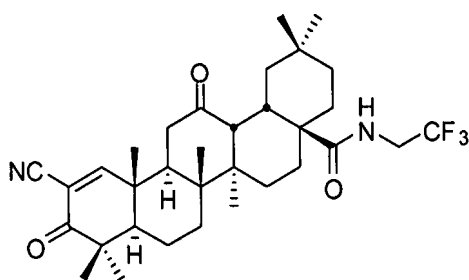
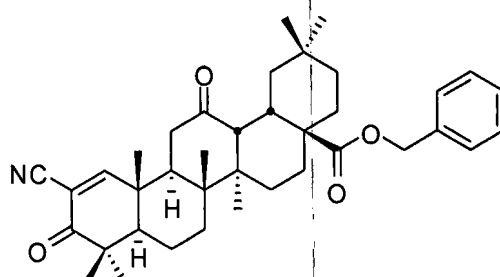
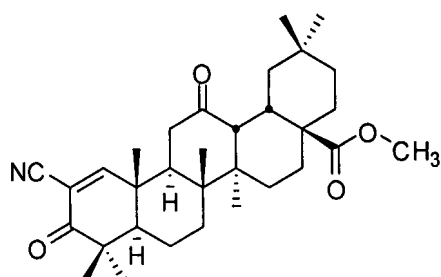
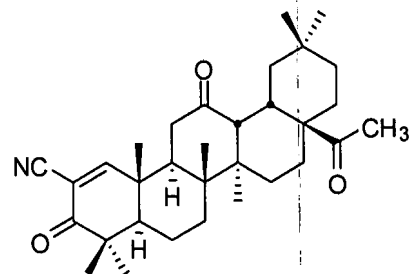
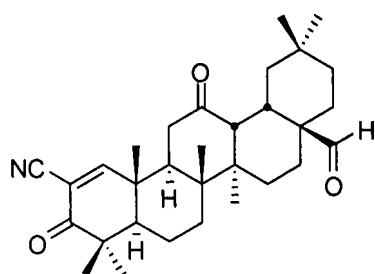
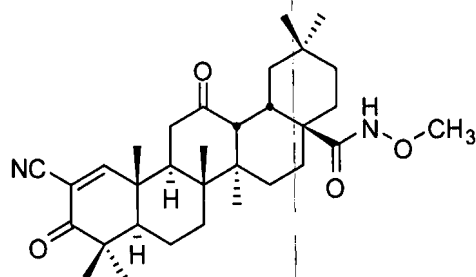
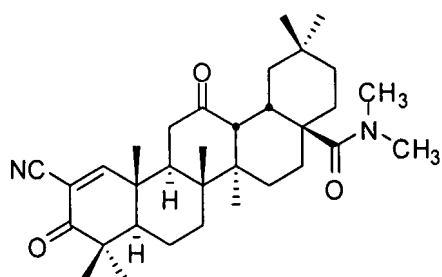
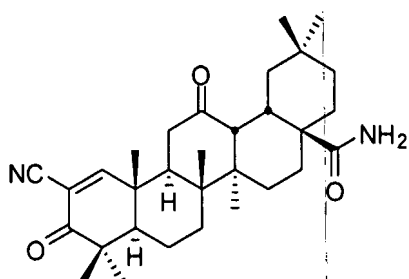
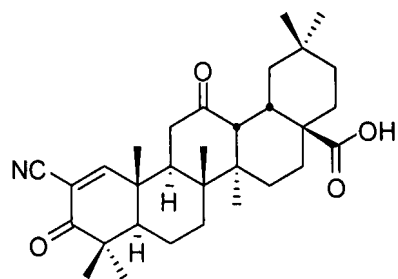
En donde R_a es hidrógeno, hidróxi, amino, metoxi, o 2,2,2-trifluoroetilamino; o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, o isómeros ópticos de éstos.

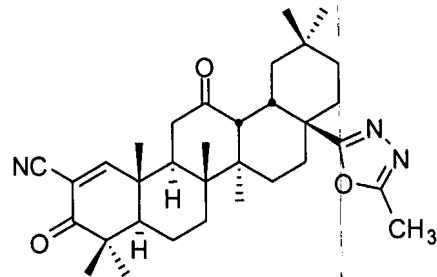
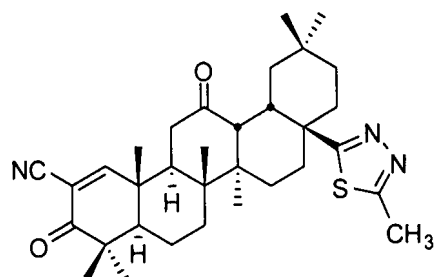
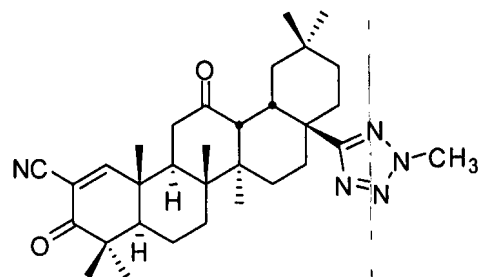
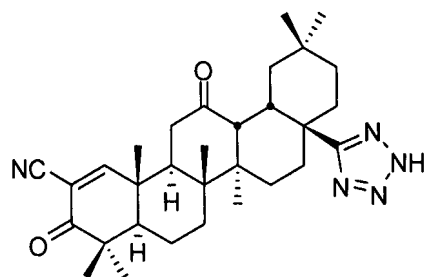
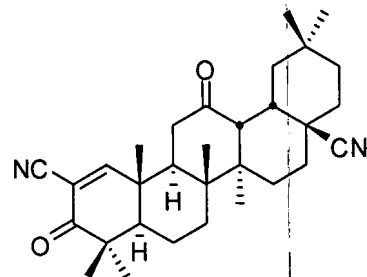
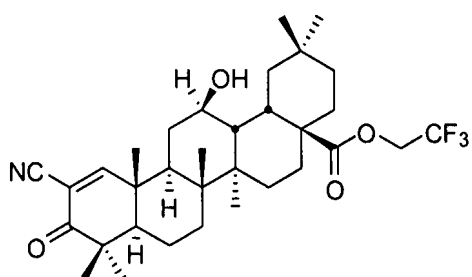
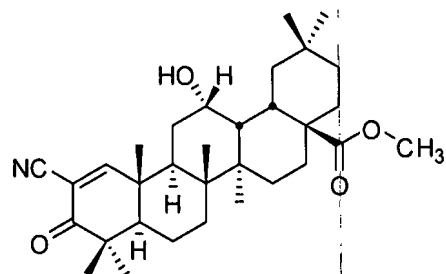
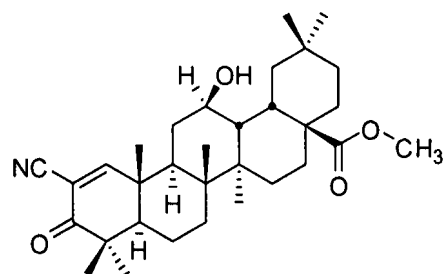
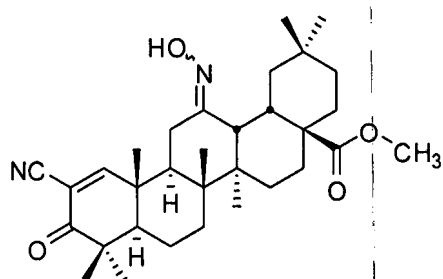
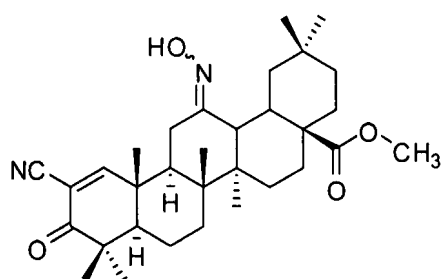
5. El compuesto de la reivindicación 1, además definido como:



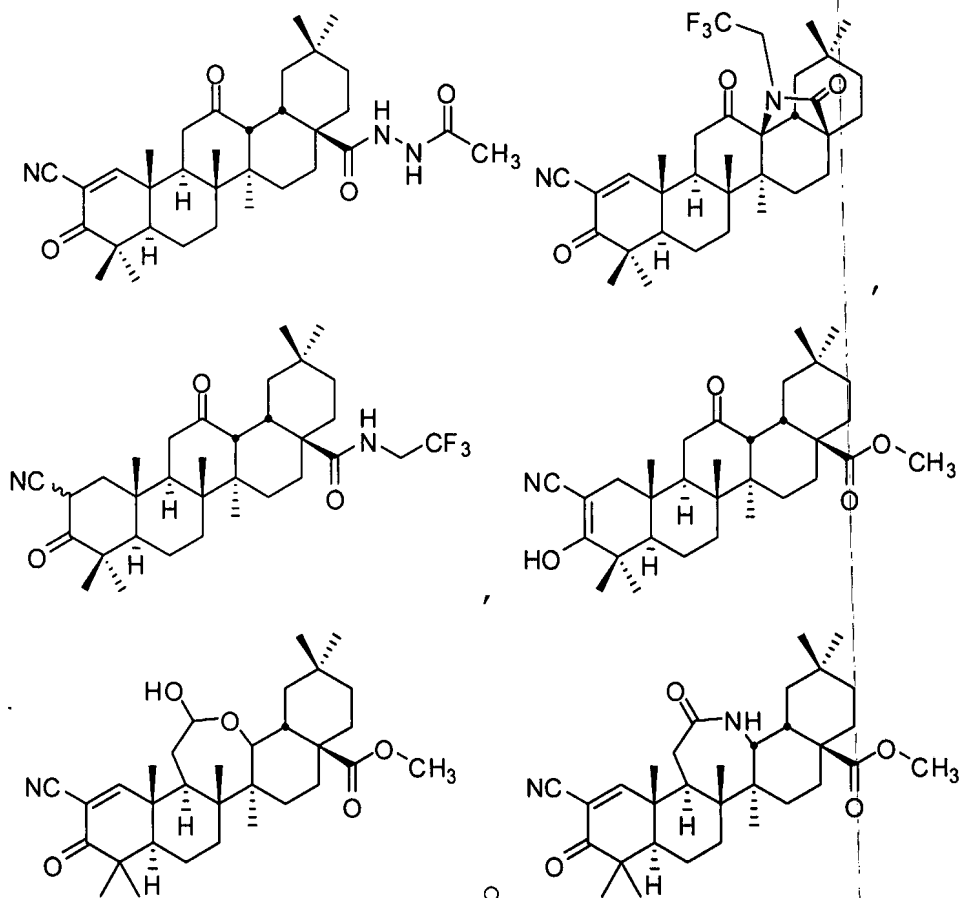
- 5 En donde Y es heteroaril_(C≤8); o una sale farmacéuticamente aceptable, un tautómero, o isómeros ópticos de éstos.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es OR_b.
- 10 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R_b está ausente.
8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R_b es hidrógeno.
- 15 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es NR_b.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R_b es hidróxi.
- 20

11. El compuesto de la reivindicación 1 además definido como:





12. Un compuesto de la fórmula:



5

13. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

10 14. Un kit que comprende:

un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12; y

las instrucciones las cuales comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste de la indicación de un estado de enfermedad para el cual el compuesto se administra, información sobre el almacenamiento del compuesto, información sobre dosificación e instrucciones sobre cómo administrar el compuesto.

15
20

14