



No. 13-040959- -00007-0000

Fecha: 2014-04-11 16:47:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 30

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla

Gina De Icheona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 13-040.959

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE 2-((4-AMINO)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-CARBOXAMIDA ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE MPGES-1"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2013/000002

RESPUESTA AL OFICIO No. 278, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 003 DE
FECHA 21 DE ENERO DE 2014
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 09 de mayo de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 9, 12 y 13; y
- las antiguas Reivindicaciones 10 y 11 se reenumeran como nuevas Reivindicaciones 1 y 2.

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

2. a- El Examinador argumenta que el título de la presente solicitud es muy general y ambiguo ya que al mencionar “inhibidores de prostaglandina E2 sintetasa-1 microsómica” se incluyen muchos compuestos que no se encuentran dentro del alcance de la solicitud, por lo que solicita corregir el título de acuerdo con las características estructurales del objeto de la solicitud.

b- Atendiendo a la amable observación del Examinador, el título de la invención se modifica de la siguiente forma:

“DERIVADOS DE 2-((4-AMINO)-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-CARBOXAMIDA, ACTIVOS
COMO INHIBIDORES DE MPGES-1”

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1, 6 y 7 no son concisas debido a que definen y comprenden una gran cantidad de posibles compuestos, por lo que no es posible establecer el verdadero alcance de la invención. En consecuencia, el Examinador sugiere restringir los sustituyentes de manera detallada de acuerdo con lo que se encuentra divulgado en el Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente, el Examinador considera que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, debido a que comprende dos grupos inventivos:

- i. derivados de benzimidazol de Formula I (Reivindicaciones 1 a 11); y
- ii. intermediarios de las Formulas XIb, XIc, XVIIb, XVIIc, XIX y XX (Reivindicaciones 12 y 13).

En consecuencia, el Examinador sugiere restringir la materia reclamada por la presente solicitud, a fin de reclamar únicamente uno de los grupos inventivos expuestos anteriormente.

b- En cuanto a la concisión de las reivindicaciones, considero superada la anterior objeción, en tanto las Reivindicaciones 1, 6 y 7 se han eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

OLARTEMOURE

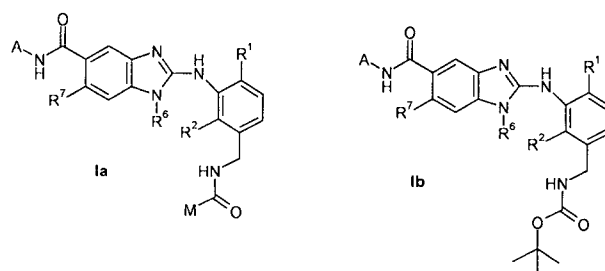
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Para el Examinador, los compuestos de la presente invención se diferencian de D1 en el grupo 2-fenilamino, en la posición 3 del fenil que contiene el sustituyente $\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{W} - \text{M}$, donde W es CO ó COO y M es alquilo o cicloalquilo sustituidos, mientras que para D1, el grupo 2-fenilamino se sustituye en la posición 3 del fenilo preferiblemente por halógeno.

Así, el Examinador plantea el problema técnico a resolver cómo la modificación de los compuestos divulgados por D1 para obtener compuestos alternativos derivados de 2-[3-(carbonilaminometil)fenilamino]benzimidazol-5-carboxamida, como inhibidores de prostaglandina H_2 sintasa-1microsómica (mPGES-1), para el tratamiento de la inflamación.

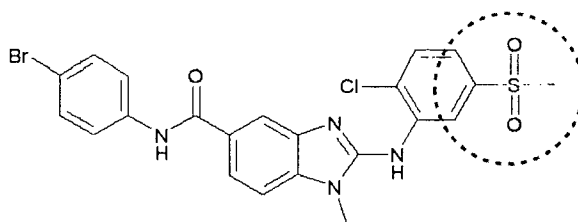
Sin embargo, el Examinador argumenta que D1 enseña que Q^3 es CR^3 , donde R^3 es $\text{NHCOR}^{\text{y}4}$ o un alquilo C_{1-7} que puede ser sustituido por $\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{y}6}$, donde $\text{R}^{\text{y}4}$ y $\text{R}^{\text{y}6}$ son alquilo C_{1-7} o cicloalquilo opcionalmente sustituidos. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia realizaría ciertas modificaciones a los compuestos divulgados por D1 reemplazando al halógeno de CR^3 por el alquilo C_{1-7} sustituido con grupos $\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{y}6}$, toda vez que D1, al divulgar sustituciones con grupos $\text{NHCOR}^{\text{y}4}$, indica que se pueden incorporar estos grupos en vez de los grupos NHSO_2R , lo cual es ampliamente conocido en el campo de la química, para obtener los compuestos de la presente invención de manera obvia.

b- i) Para empezar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las estructuras limitadas que se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, correspondientes a las Fórmula Ia o Ib:



ii) Ahora bien, en cuanto a la materia divulgada por D1, ninguno de los ejemplos en dicho documento (654 ejemplos) considera compuestos que si quiera incluyan un grupo $-\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{M}$, tal como se reclama en la presente invención.

Asimismo, aunque el Examinador afirme que una persona medianamente versada en la materia realizaría modificaciones a los compuestos divulgados por D1, reemplazando CR^3 por alquilo C_{1-7} sustituido con $NHISO_2R^{y6}$, y que éste último es intercambiable indistintamente con $NHSO_2R$, lo que proporciona los compuestos de la invención, el hecho real es que NO hay un solo ejemplo en D1, que divulgue una fracción $-NH-S(O)_2-R^{y6}$ sobre el grupo fenilo. En el mejor de los casos, el único ejemplo que sugiere una fracción similar a la indicada por el Examinador, es el Ejemplo 526, en donde se enseña un grupo $S(O)_2-CH_3$ directamente unido al fenilo:



Ejemplo 526 (D1, página 171);

Por lo tanto, en gracia de discusión, aún si fuera correcta la apreciación subjetiva y sesgada del Examinador (que no lo es) en cuanto a que los grupos $NHSO_2R^{y6}$ y $NHSO_2R$ son intercambiables indistintamente sin lugar a consideraciones químicas adicionales, la persona medianamente versada en la materia no encontraría enseñanzas en D1 para realizar tal modificación, pues a lo sumo, siguiendo las enseñanzas de D1 incluiría un grupo $S(O)_2-CH_3$ directamente unido al fenilo. Adicionalmente, las definiciones de los sustituyentes R^3 y R^{3a} en D1 establecen de manera clara que estos grupos pueden seleccionarse entre otros de un alquilo C_1 , en donde dicho sustituyente no puede ser $-N(R^{y5})-S(O)_2-R^{y6}$, el cual, a pesar de ser el grupo o fracción más cercano a la presente invención (de acuerdo con las observaciones del Examinador), queda evidentemente excluido del alcance del arte previo (ver D1, página 4, líneas 26-27).

iii) De otra parte, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre la actividad inhibitoria de los compuestos divulgados en D1, en donde, en la tabla de datos biológicos (páginas 210-215), se observa que dichos compuestos logran inhibir a la mPGES-1 a concentraciones que varían entre 1 y 10 μM .

Por el contrario, los compuestos de la presente invención, al ser evaluados para determinar su afinidad y capacidad de inhibición de la mPGES-1 en un ensayo frente a la enzima y frente a células que expresan la mPGES-1, demostraron ser mucho más eficaces que los compuestos divulgados por el arte previo, toda vez que los compuestos de la presente invención logran inhibir a la enzima a

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

concentraciones que se encuentran en el rango de nanomolar (nM), lo cual implica tres órdenes de magnitud por debajo de la concentración requerida por los compuestos divulgados en el arte previo (véanse las páginas 34 a 38 de la presente solicitud).

iv) En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². En el presente caso, los compuestos reclamados por la presente invención tienen una estructura no obvia respecto al estado del arte, y la actividad presentada por los mismos es sorprendente, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en el arte previo citado para desarrollar los compuestos aquí reclamados y mucho menos con la expectativa de éxito de que presentara los efectos sorprendentes e inesperados mostrados anteriormente.

5. Finalmente, a título ilustrativo no vinculante, me permito informar que se ha notificado al solicitante de la eventual concesión de las solicitudes contraparte de la presente solicitud por las Oficinas de Patentes de Europea y de Estados Unidos (para la solicitud US2012-0214786 A1).

Adicionalmente me permito indicar que la Autoridad Internacional de Búsqueda de Patentes ha reconocido la novedad y el nivel inventivo de la presente invención para las reivindicaciones originalmente presentadas en la solicitud internacional WO2012/022793 (ver Anexo 1), las cuales tienen un alcance mucho más amplio que las reivindicaciones actualmente presentadas.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, son

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Ibidem. Sección 10.8.1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

análogos globalmente, y las concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y el nivel inventivo resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

6. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXOS:

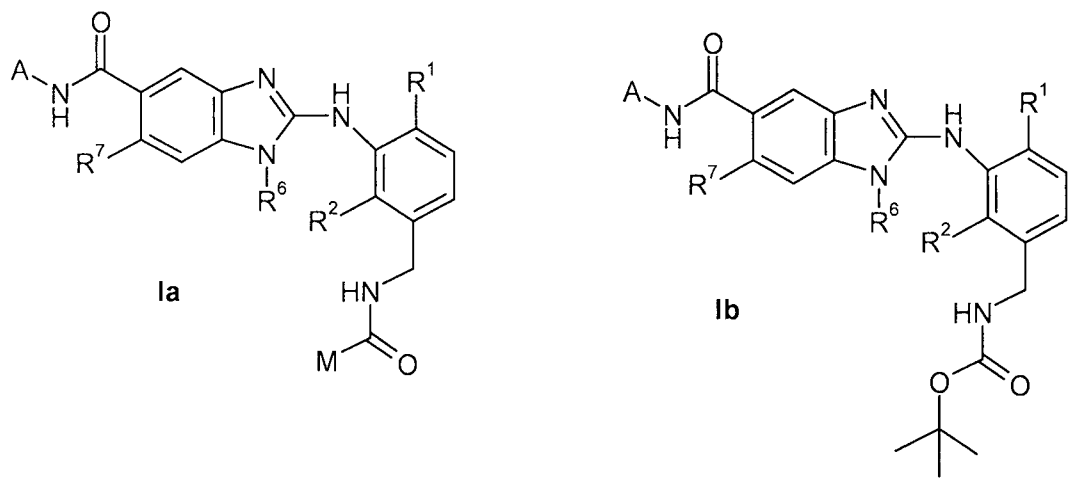
- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- ANEXO 1: Reporte Internacional Preliminar.



CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la fórmula Ia o Ib



en la que

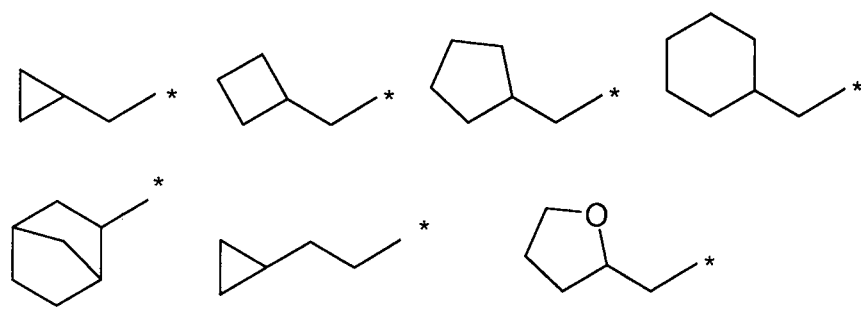
R^1 y R^2 representan independientemente -cloro, fluoro, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃;

R^6 representa -H, -CH₃, ciclopropilo;

R^7 representa fluoro, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, tetrahidrofuran-3-il-O-, -O-CH₂-ciclopropilo;

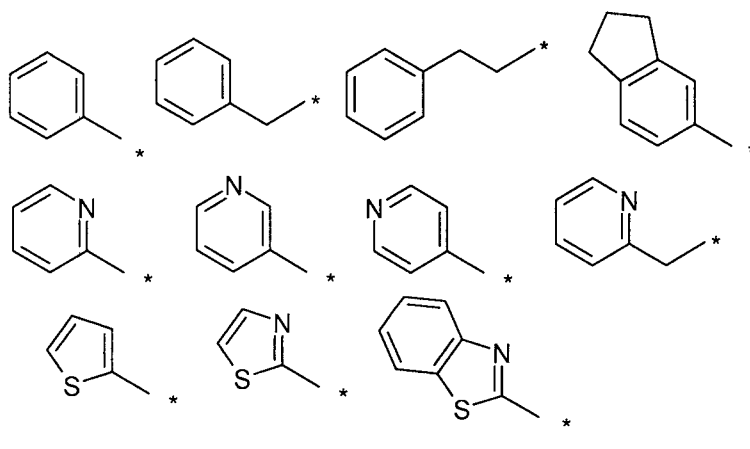
A representa metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, y estos siete últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor, o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y estos cuatro últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃;

o se selecciona de los siguientes grupos:



y estos siete últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃;

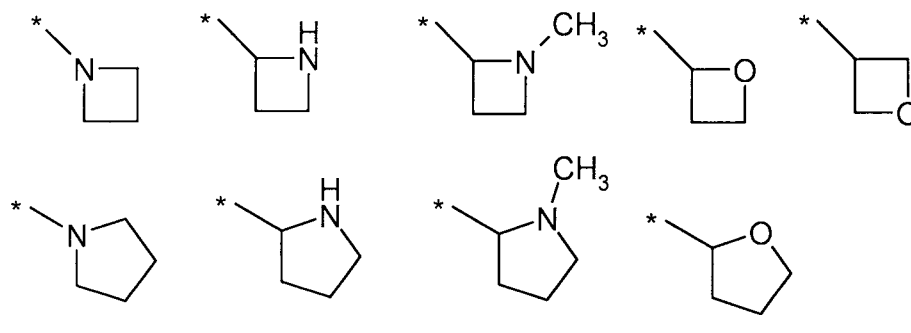
o se selecciona de los siguientes grupos:



en cuyos once últimos grupos los fragmentos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CF₃;

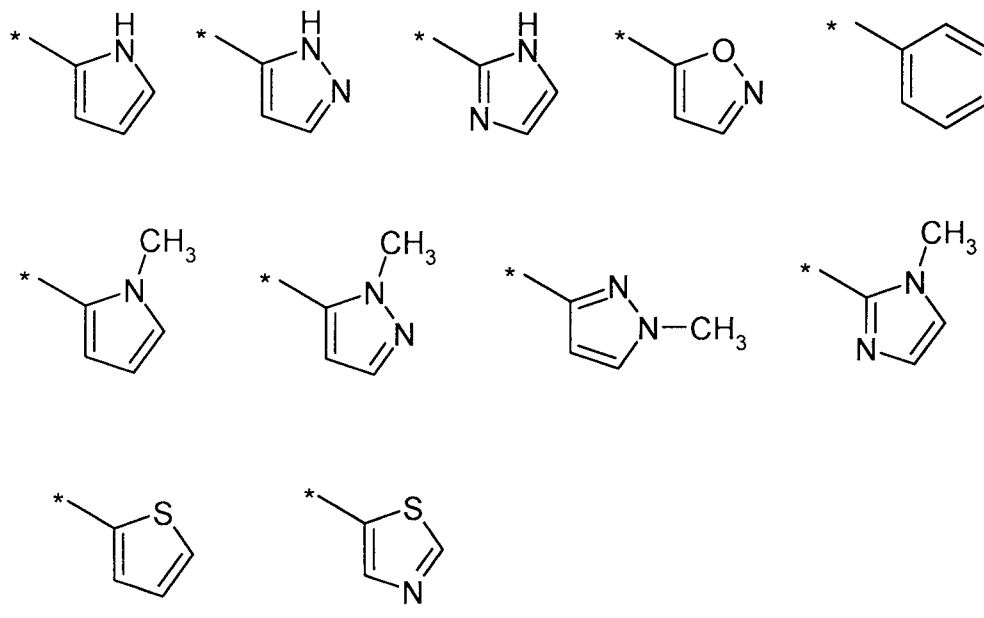
M representa metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y todos estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -F, -OH, -CN, -NH₂, -OCH₃, -CH₃, -CF₃;

o se selecciona de los siguientes grupos



y estos nueve últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de -F, -CH₃, -CF₃;

o se selecciona de los siguientes grupos

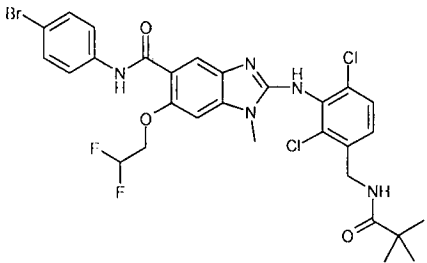
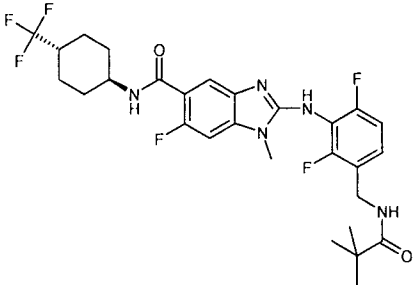
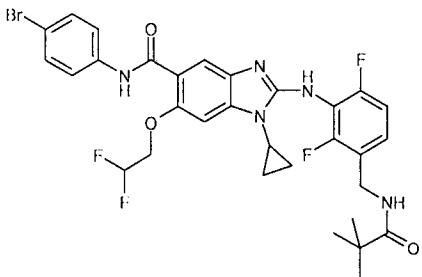
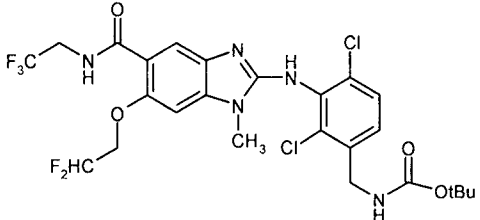
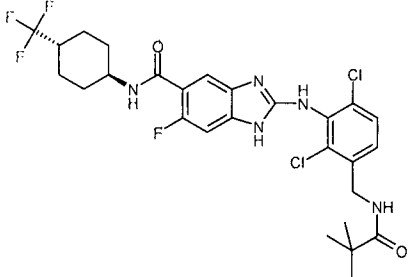
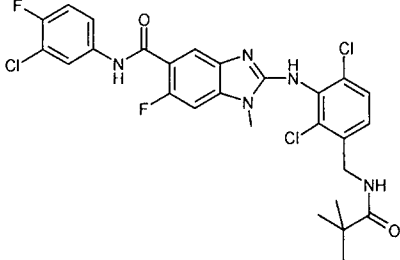
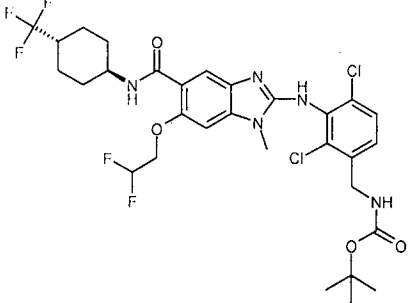
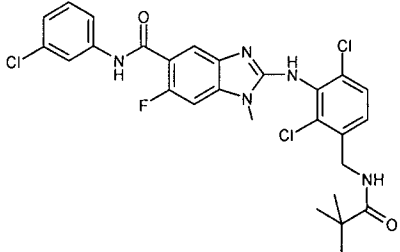
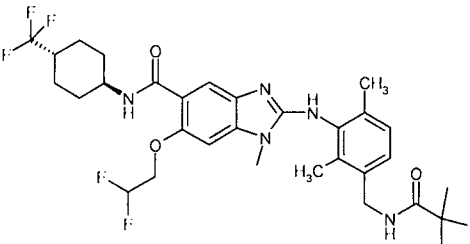
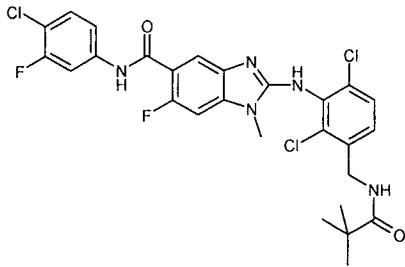


10

y estos once últimos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -CH₃, -CF₃;
o una sal de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que comprende

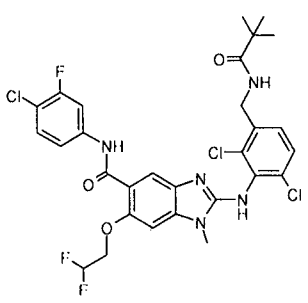
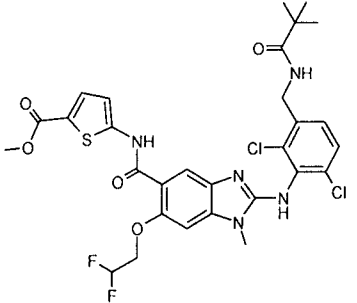
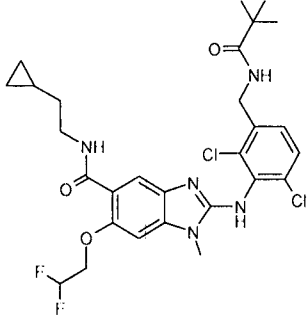
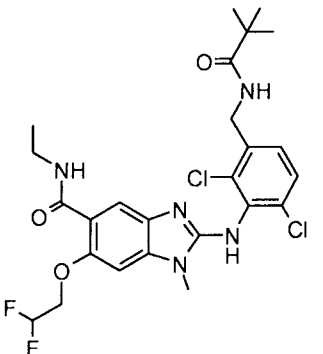
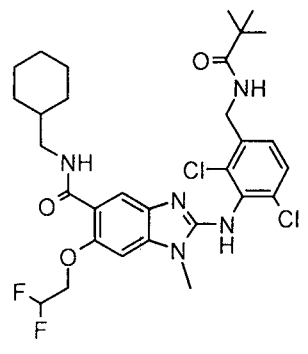
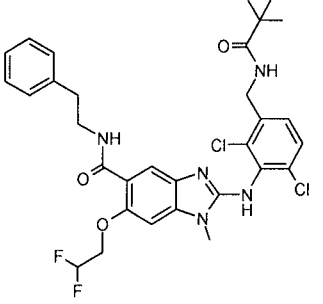
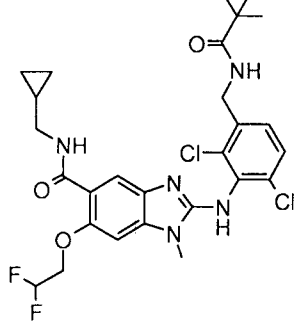
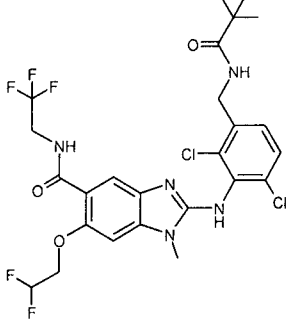
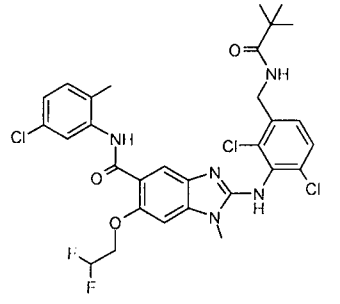
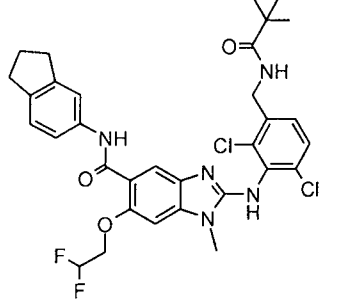
	Estructura		Estructura
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	

	Estructura		Estructura
5		10	
11		16	
12		17	
13		18	
14		19	

12

	Estructura		Estructura
15		20	
21		26	
22		27	
23		28	
24		29	

	Estructura		Estructura
25		30	
31		36	
32		37	
33		38	
34		39	

	Estructura		Estructura
45		50	
51		56	
52		57	
53		58	
54		59	

	Estructura		Estructura
55		60	
61		66	
62		67	
63		68	
64		69	

17

	Estructura		Estructura
65		70	
71		72	
73		79	
74		80	
75		81	
76		82	

	Estructura		Estructura
77		83	
78		84	
85		91	
86		92	
87		93	
88		94	

50

	Estructura		Estructura
89		95	
90		96	
97		103	
98		104	
99		105	
100		106	

20

	Estructura		Estructura
101		107	
102		108	
109		115	
110		116	
111		117	
112		118	

22

	Estructura		Estructura
125		131	
126		132	
133		139	
134		140	
135		141	
136		142	

23

	Estructura		Estructura
137		143	
138		144	
145		152	
146		153	
147		154	
148		155	

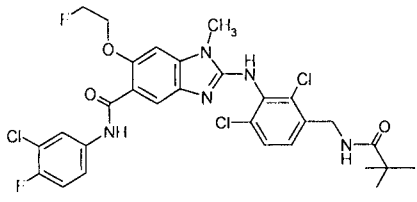
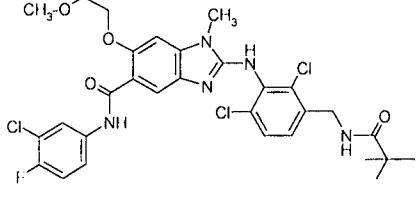
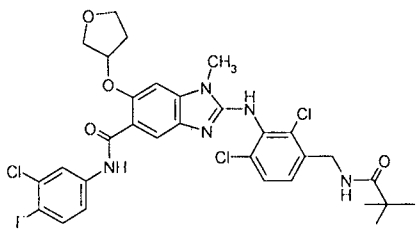
74

	Estructura		Estructura
149		156	
150		157	
151		158	
159		166	
160		167	
161		168	
162		169	

25

	Estructura		Estructura
163		170	
164		171	
165		172	
173		180	
174		181	
175		182	
176			

26

	Estructura		Estructura
177			
178			
179			

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P01-2633WO1		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2011/064258	International filing date (day/month/year) 19.08.2011	Priority date (day/month/year) 20.08.2010	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D235/30			
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 08.12.2011		Date of completion of this report 26.02.2013	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Herz, Claus Telephone No. +49 89 2399-8275 	

28

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2011/064258

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-105 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 5. ☐ This report has been established:
 - ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
 6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

79

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2011/064258

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2011/064258

30

V. Due to the invariable presence of a carboxamide group at position 6 of the benzimidazole core and a carbonylaminomethyl group at the aniline moiety the compounds claimed are considered to be novel vis-à-vis the state of the art as represented by the documents cited in the International Search Report (ISER).

With regard to the results of comparative tests provided with Applicant's letter dated 08/12/11 (table 1) against compounds disclosed in the closest prior art, WO2010/034796, which are closely related in structure to those presently claimed, a surprising improvement has been demonstrated being indicative of an inventive solution of the technical problem of providing compounds exhibiting a significantly improved mPGES-1 enzyme inhibitory activity (Art. 33 (3) PCT).