

LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-105848- -00010-0000

Fecha: 2014-09-11 16:51:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS TRICICLICOS FUSIONADOS DERIVADOS DE PURINA COMO INHIBIDORES DE LA PI3K".-Clase C07D 487/14.-Expediente número 13-105.848.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 17 de Junio de 2014.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **6986**, en relación con el Título de la solicitud, la Claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1. **Título de la solicitud**

En conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador sugiere que este sea corregido, ya que se referiría a un nombre genérico sin indicar el anillo principal que identifica de los compuestos de la invención.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de manera que este se refiera a las

características particulares de la materia para la cual se busca protección. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"COMPUESTOS TRICICLICOS FUSIONADOS DERIVADOS DE PURINA COMO INHIBIDORES DE LA PI3K".

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la presente invención, y por lo tanto dicho nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

3.2. Capítulo Reivindicatorio.

De otra parte, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que la reivindicaciones 1 a 4, 7, 8, 10, 12, 13 y 15 no serían claras ni concisas ya que menciona sustituyentes que darían lugar a una número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción, por lo que sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al anterior, el cual fue **significativamente restringido** y se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con el referenciado capítulo reivindicatorio modificado, me permito resaltar que este no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa los compuestos de fórmula I que son objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1.** Ha sido considerablemente restringida con el fin de reclamar compuestos de fórmula Ia el cual presenta soporte en la reivindicación 2 actualmente presentada. Adicionalmente, se restringe a realizaciones preferidas del compuesto de fórmula Ia, estas modificaciones encuentran pleno soporte en la reivindicación 3 actualmente presentada. Además se ha restringido los sustituyentes mor y R⁴ que cuentan con pleno soporte en la reivindicación 1 actualmente presentada.

- **Nueva Reivindicación 2.** Corresponde a compuestos específicos de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención. Los compuestos son los

siguientes compuesto 103 y 104 soportados en la página 46 de la memoria descriptiva, compuesto 105 soportado en la paginas 47 de la memoria descriptiva, compuesto 113 soporte en la página 49 de la memoria descriptiva, compuestos 118 y 119 soportados en la página 50 de la memoria descriptiva. Adicionalmente presenta soporte en la reivindicación 16 actualmente presentada.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **2 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

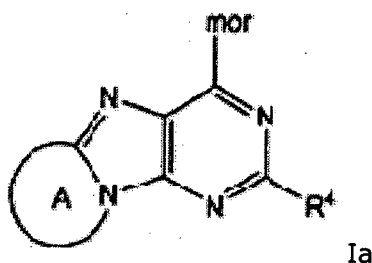
4. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 a 5 y 7 a 21 de la presente invención carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos: **WO2010052569 (D1)** y **WO2009146406 (D2)**.

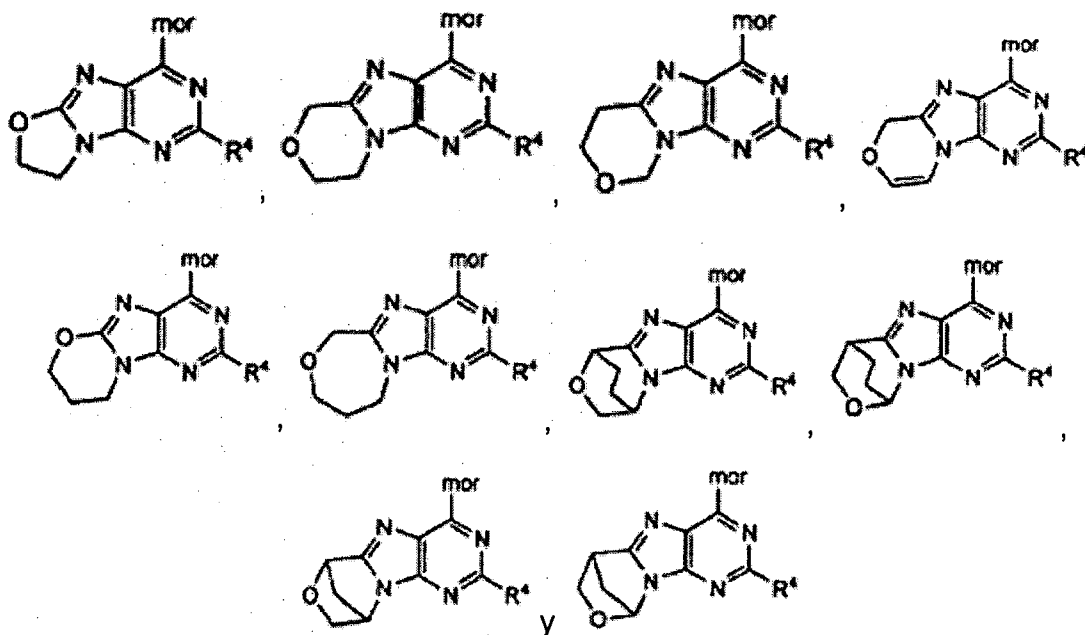
En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que una persona versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, que actúan como inhibidores PI3K, habría podido adicionar la característica de las sustituciones de nitrógeno en el anillo tricíclico formado, tal como se revela en D2, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por los cual se considera obvia.

A este respecto me permito resaltar que existen diferencias estructurales significativas entre los compuestos revelados en los documentos citados y aquellos que son reclamados por la solicitud en estudio que hacen que la persona versada en la materia no pueda derivar de manera evidente las enseñanzas de estos documentos para obtener los compuestos de la invención, especialmente como se encuentran definidos en el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio se dirige de manera específica a compuestos de fórmula Ia:



el cual es seleccionado de:



en donde el anillo heterocíclico correspondiente a A es opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-12, en el cual el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con OH o F;

R⁴ se selecciona de un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado de piridilo, pirimidinilo o pirazolilo, el cual es opcionalmnete sustituido con CH₃, CF₃ y/o NH₂;

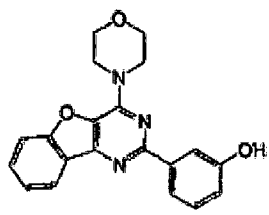
mor se selecciona de:



De acuerdo con lo expuesto anteriormente es posible concluir que existe claras diferencias estructurales entre los compuestos de formula Ia y los compuestos conocidos en las anterioridades D1 y D2.

En este sentido es oportuno resaltar que si bien el documento D1 da a conocer compuestos fusionados como inhibidores de PI3K y mTOR, dicho documento no

divulga ni sugiere todas y cada una de las características de los compuestos de la invención. En particular el documento D1 divulga el compuesto 486a, de fórmula:

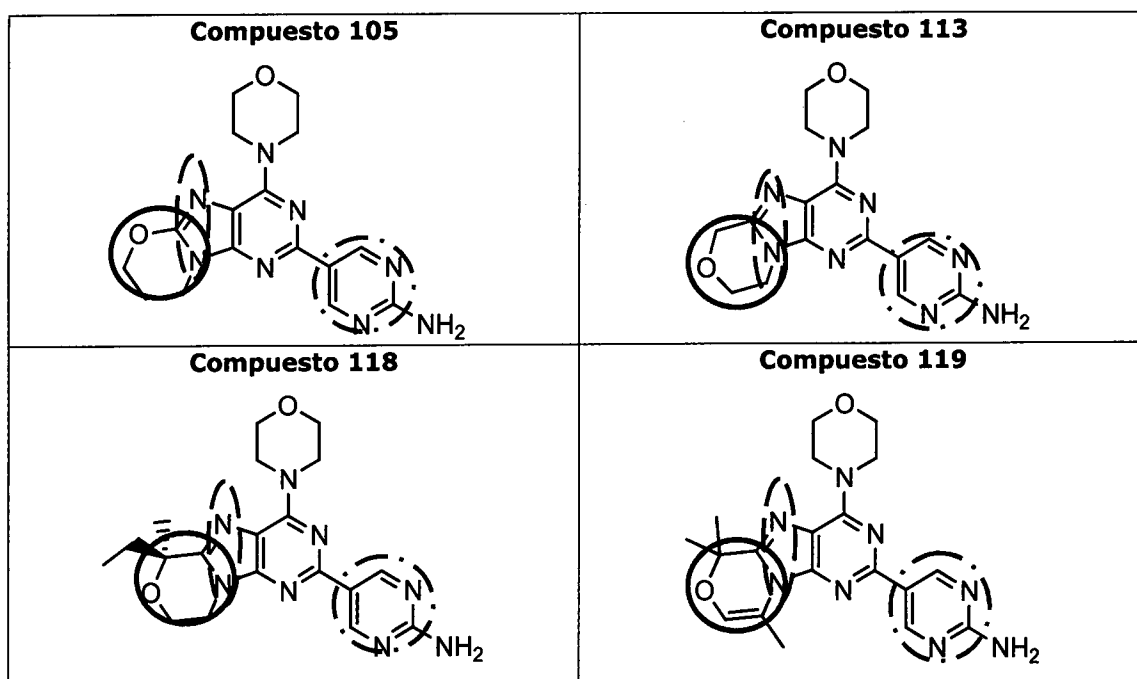


Tomando en consideración lo anterior, me permito resaltar que existen diferencias significativas entre los compuestos revelados en el documento citado y aquellos que son reclamados por los compuestos reclamados en el **nuevo pliego reivindicatorio**.

Dichas diferencias radican principalmente en que en la estructura básica de las realizaciones preferidas de la invención X1 y X2 corresponden a un átomo de nitrógeno, mientras que X3 corresponde a un átomo de carbono. Además, en los compuestos de la invención el anillo A corresponde con un ciclo que presenta un heteroátomo seleccionado de oxígeno. Finalmente, el R⁴ corresponde a un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado de piridilo, pirimidinilo o pirazolilo, el cual es opcionalmente sustituido con CH₃, CF₃ y/o NH₂.

Dicha estructura general se puede ver con más detalle en algunas de las realizaciones preferidas por el solicitante, en comparación con el compuesto divulgado en la anterioridad:

COMPUESTO DIVULGADO EN EL DOCUMENTO D1	
COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION	
Compuesto 103 	Compuesto 104

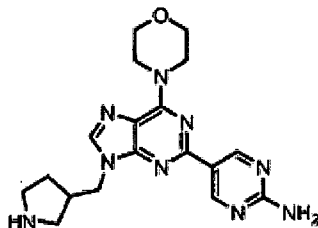


En relación con lo anterior, para construir compuestos con similitud estructural a aquellos que es reclamado por la presente solicitud, a partir de la fórmula general revelada en D1 la persona versada en la materia requiere realizar las siguientes selecciones:

1. Reemplazar en la posición equivalente para X1 el átomo de oxígeno por un átomo de nitrógeno, encerrado en línea roja.
2. Reemplazar en la posición equivalente para X2 el átomo de carbono por un átomo de nitrógeno, encerrado en línea roja.
3. Reemplazar en la posición equivalente del anillo A, el benceno fusionado por un ciclo que presenta un heteroátomo seleccionado de oxígeno, encerrado en línea verde.
4. Adicionalmente, seleccionar que el sustituyente R⁴ corresponda con un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado de piridilo, pirimidinilo o pirazolilo, el cual es opcionalmente sustituido con CH₃, CF₃ y/o NH₂.

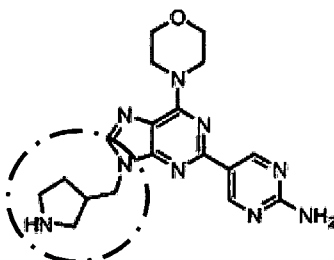
De acuerdo con lo expuesto anteriormente, es evidente que no es posible derivar de manera obvia los compuestos de la invención teniendo como punto de partida las enseñanzas del documento D1.

Por su parte el documento D2 hace referencia a compuestos que presentan actividad anti-cáncer y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad PI3. En particular el Señor Examinador cita el compuesto de formula a continuación:

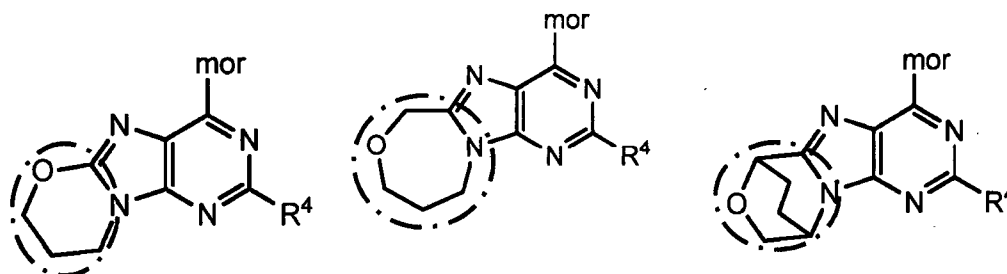


No obstante, es posible establecer diferencias estructurales significativas entre los compuestos revelados en el documento citado y aquellos que son reclamados por los compuestos del **nuevo pliego reivindicatorio**.

Tales diferencias se radican en que los compuestos de la anterioridad D2 claramente no están relacionados con compuestos tricíclicos fusionados, en donde comprenda un tercer ciclo de 5, 6 o 7 miembros que presente un átomo de oxígeno, tal y como se muestra a continuación:



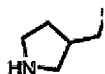
Compuesto del documento D2



Algunas realizaciones preferidas de los compuestos de la presente solicitud

En relación con lo anterior, para construir compuestos con similitud estructural a aquellos que es reclamado por la presente solicitud, a partir de la fórmula general revelada en D2 la persona versada en la materia requiere realizar las siguientes modificaciones:

1. Eliminar de la estructura principal del compuesto el enlace con el grupo



señalado en línea azul;

2. Reemplazarlo por un ciclo de 5, 6 o 7 miembros que presenta un heteroátomo seleccionado de oxígeno; y

3. De manera obvia fusionar el ciclo de 5, 6 o 7 miembros que presenta un heteroátomo seleccionado de oxígeno al núcleo principal de la estructura, señalado en línea azul.

Siguiendo lo antes mencionado, me permito amablemente llamar la atención del señor Examinador hacia los siguientes argumentos técnicos que demuestran que **NO** existe motivación alguna para que a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 el solicitante pueda lograr obtener los compuestos de la invención.

Por lo tanto, es importante aclarar que derivar de manera obvia la inclusión de los sustituyente X^1 a X^3 , conocidos en el documento D2, el compuesto resultante no comparte las características estructurales particulares de los compuestos reclamados en **el nuevo pliego reivindicatorio**.

Es así como, los compuestos de la presente invención corresponden a un sistema específico que comprende un núcleo tricíclico que contiene un átomo de oxígeno, considerando que luego de la lectura atenta de las anterioridades D1 y D2, es claro que **ninguno de los compuestos allí divulgados comprende un sistema cíclico fusionado de 5, 6 o 7 miembros que presenta un heteroátomo seleccionado de oxígeno** como el presente en los compuestos de la invención.

Ahora bien, en el análisis de Nivel inventivo presentado por el señor Examinador, se sugiere que las diferencias previamente mencionadas entre los compuestos de la invención y los del documento D1 son subsanadas por los compuestos divulgados en el documento D2, sin embargo me permito afirmar que tal y como se ha demostrado existen diferencias estructurales entre los compuestos de D1 y D2 y los compuestos de la invención, las cuales de ninguna manera habrían podido ser sugeridas por el estado de la técnica.

Por último, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para llegar a la estructura de la reivindicación 1, sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1 y D2, y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente

solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas modificaciones resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

Consecuentemente, **las enseñanzas del documento citado D1 en combinación con las enseñanzas del documento D2 no podría llevar de ninguna manera a que la persona versada en la materia inequívocamente obtuviera los compuestos de fórmula Ia de la presente solicitud, especialmente como son definidos dentro del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial.**

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos de fórmula Ia de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos de fórmula Ia que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de estos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Anexo me permito presentar copia de las páginas **215 y 216** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, conformado por **2** reivindicaciones.

LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

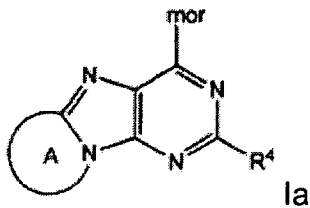


T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

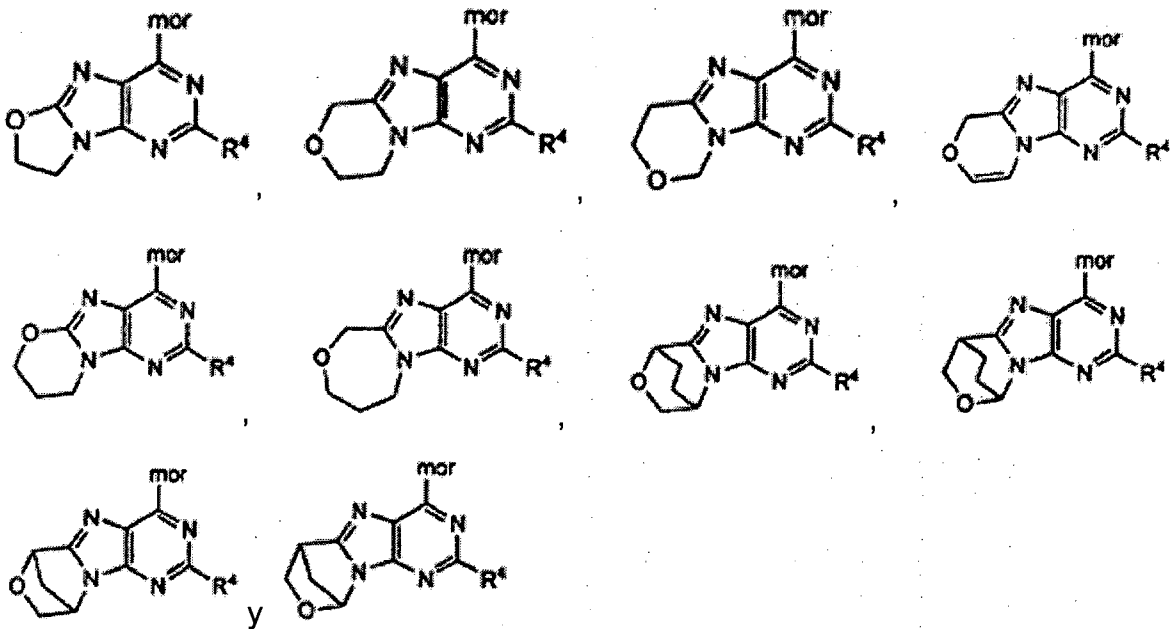
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de Fórmula (I):



5

El cual es seleccionado de:



10

en donde el anillo heterocíclico correspondiente a A es opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-12, en el cual el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con OH o F;

15

R^4 se selecciona de un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado de piridilo, pirimidinilo o pirazolilo, el cual es opcionalmente sustituido con CH_3 , CF_3 y/o NH_2 ;

20

mor se selecciona de:



2. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

5-(6,6-dimetilo-4-morfolino-8,9-dihidro-6h-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-ilo) pirimidino-2-amina,

5 5-(6,6-dimetilo-4-morfolino-8,9-dihidro-6h-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-ilo)-4-(trifluorometilo)piridilo-2-amina,

5-(4-morfolino-8,9-dihidro-7h-[1,3]oxazino[2,3-e]purin-2-ilo)pirimidino-2-amina,

10

5-(4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-il)pirimidina-2-amina

(S)-5-(6-etilo-6-metilo-4-morfolino-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-ilo)pirimidino-2-amina,

15

5-(6,6,9-trimetilo-4-morfolino-6h-[1,4]oxazino[3,4-e]purin-2-ilo)pirimidino-2-amina,