

**OLARTEMOURE**

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-014585- -00003-0000

Fecha: 2015-05-21 16:28:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 25

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  
Gina Cáceres  
Isabella Herrera  
Zaava Ravid  
Alejandro Moure  
Miguel F. Porras  
Catalina Amaya  
Laura M. Escobar  
Lorena Andrade  
Sergio Arboleda  
Catalina Jiménez  
Daniela González  
Maritza Sierra  
Gina A. Arias  
Guillermo Parra  
Enika Jhiset Suárez

Medellín

Maria C. Múnera  
Eddie Manotas  
Adrián Santamaría  
Camilo A. Bernal

Barranquilla

Gina De Echeona  
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: Expediente N°. 14-014.585

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPUESTO INHIBIDOR DE LA  
SEÑALIZACIÓN DE LA TRAYECTORIA NOTCH"

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref: P2013/000209

**RESPUESTA AL OFICIO No. 1741, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 008**

**DE FECHA 24 DE FEBRERO DE 2015**

**(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 al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado originalmente al momento de radicar la presente solicitud.

Así, se realizaron las siguientes modificaciones en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto:

- se eliminaron las Reivindicaciones 4-11;
- en la Reivindicación 3, se elimina la expresión "1,2-oxo-etilbutanamida";

- en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 12) se incluyeron los valores de la espectroscopia RMN-<sup>13</sup>C y de la titulación Karl Fischer, lo cual encuentra soporte en la Página 46 del Capítulo Descriptivo.

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 limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador sostiene que las Reivindicaciones 4-11 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

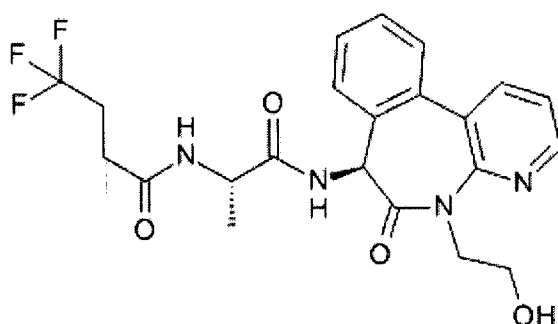
3. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la expresión “1,2-oxo-etilbutanamida” de la Reivindicación 3 no define compuesto alguno;
- las composiciones de la Reivindicación 3 deben definirse mediante la denominación común internacional de los ingredientes junto con el nombre común del portador, estableciendo las proporciones de cada uno de éstos. Además, dentro del capítulo descriptivo no se definen ni sustentan ejemplos concretos de composiciones, la mera mención o sugerencia de los ingredientes dentro una lista que incluye un sinnúmero de posibilidades incorporadas en el Capítulo Descriptivo no es suficiente sustento para el examen de patentabilidad;
- Las Reivindicaciones 1-3 reclaman que el compuesto 4,4,4-trifluoro-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-hidroxietil)-6-oxo-7H-pirido[2,3-d][3]benzazepin-7-il]amino]-1-metil-2-oxo-etil]butanamida puede formar sales, sin embargo, dentro del capítulo descriptivo no se prueban mediante ejemplos concretos sales específicas del mencionado compuesto, es decir, que las sales reclamadas no se sustentan dentro del Capítulo Descriptivo;
- La Reivindicación 12 no es clara porque reclama un patrón de difracción de rayos X de polvo, sin embargo el único patrón de difracción específico de rayos X para polimorfos es el patrón de difracción en monocristal, es así que, el patrón de difracción en polvo no es suficiente para caracterizar al polimorfo, por eso es

necesario incluir métodos de análisis térmicos como el TGA, DTA y DSC y estudios que aporten información estructural del compuesto de forma complementaria como las establecidas por la espectroscopía Raman e IR o espectroscopía RMN-<sup>13</sup>C.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular sobre la Reivindicación 3, en la cual la expresión “1,2-oxo-etilbutanamida” fue eliminada, por lo que considero superada dicha objeción.

ii) Ahora bien, vale la pena resaltar que la presente invención reclama única y específicamente el compuesto



Así como las sales o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Teniendo en cuenta lo anterior, es pertinente señalar que la presente invención reclama un compuesto completamente definido y caracterizado por su estructura química, lo cual corresponde a la forma más limitada en la que un compuesto específico puede ser reclamado, y evidentemente las sales e hidratos del mismo se encuentran dentro del mismo concepto inventivo desarrollado.

En este punto, es absolutamente claro que la presente invención reclama una **razonable generalización** de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo. De hecho, vale la pena llamar la atención sobre las disposiciones de la Guía para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC) en donde se establece que “[...] *se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, **pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos***”.<sup>1</sup> En el presente caso, la presente invención dirigida a un compuesto completamente definido por su estructura, por lo que el Examinador al

<sup>1</sup> Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 3.3.4.1 (disponible en [http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia\\_Examen\\_Patentes.pdf](http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

exigir limitaciones únicamente a las modalidades ejemplificadas, va en contravía de las disposiciones de la guía anteriormente citada.

En adición a lo anterior, me permito recordarle respetuosamente al Examinador que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como sucede en el presente caso. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse extensas o de poca claridad. Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debe existir obligación alguna de eliminar del alcance las sales e hidratos, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades (sales e hidratos de un único compuesto plenamente definido), es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle al Examinador que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. A modo de ejemplo, si se dejaran por fuera del alcance las sales e hidratos de compuestos (tal como el Examinador lo

sugiere), un tercero podría apropiarse del concepto inventivo desarrollado comercializando un producto infractor que tiene el compuesto de la invención en forma de sal o hidrato, lo cual evidentemente utiliza el concepto inventivo, pero que no se encontraría debidamente protegido.

Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado reclama una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos, y delimita claramente el alcance de la presente invención.

iii) Con respecto a las composiciones farmacéuticas de la Reivindicación 3, me permito señalar además que el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, adicionalmente, la patentabilidad de las composiciones generales recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los compuestos que se encuentran en éstas, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. En otros términos, la nueva Reivindicación 3 reclama una composición farmacéutica (cualquier composición) cuya característica técnica principal es que contiene los compuestos de la Reivindicación 1, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación en la que se presente.

En este sentido, también resulta relevante mencionar que las reivindicaciones no deben incluir elementos **no esenciales**, sino por el contrario, solamente aquellas características que distinguen la materia reclamada del arte previo. De hecho, incluir elementos específicos **no esenciales** en las reivindicaciones, tales como ingredientes, excipientes y sus proporciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

Incluso, la guía de Examen de la SIC establece que si la característica esencial de la composición es el compuesto activo, el Examinador **no deberá requerir** que se mencionen también otras características estructurales<sup>2</sup>. Adicionalmente, la guía de la SIC también establece que “Si el objeto de la solicitud es **un nuevo compuesto**, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero **no está obligado** a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la solución aportada por la invención”, es decir el objeto de la invención, es “el nuevo compuesto” y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos

<sup>2</sup> Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.5.4 Pg 76 (disponible en [http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia\\_Examen\\_Patentes.pdf](http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

*generales. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia.”<sup>3</sup>.*

Es por esto, que las composiciones farmacéuticas reclamadas en la Reivindicación dependiente 3 son completamente aceptable a la luz de las mismas disposiciones y directrices internas de la Superintendencia de Industria y Comercio, y por tanto debe ser aceptada.

iv) En cuanto a la antigua Reivindicación 12 (nueva Reivindicación 4), siguiendo las recomendaciones del Examinador, también se incluyeron los picos de la espectroscopia RMN-<sup>13</sup>C, así como el valor de la titulación Karl Fischer, lo cual le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia identificar el alcance de dicha reivindicación dependiente.

En este sentido, es importante recordarle al Examinador la función de las reivindicaciones dependientes. En particular, me permito aclarar que la Reivindicación 4 es **dependiente** de la Reivindicación 1, y por tanto reclaman modalidades específicas del compuesto de la invención que **por definición** se encuentran **necesariamente** dentro del alcance de dicha reivindicación independiente. En particular, esta reivindicación reclama un hidrato cristalino del compuesto reclamado, lo cual corresponde a una **modalidad particular** que se encuentra *per se* dentro del alcance de la presente invención.

De acuerdo con las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en una reivindicación dependiente “*todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes*”<sup>4</sup> y además “*contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) **adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger***”<sup>5</sup>. En aplicación de lo anterior, me permito señalar respetuosamente que la función de las reivindicaciones dependientes es limitar características particulares de la invención, que evidentemente y por definición están **dentro del alcance de la Reivindicación independiente** y por tal razón, dicha reivindicación debió ser aceptada con únicamente el patrón de difracción de rayos X. Sin embargo, con el objetivo de facilitar el trámite, se incluyeron los picos de la espectroscopia RMN-<sup>13</sup>C y el valor de la titulación Karl Fischer.

v) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo

<sup>3</sup> Idem. sección 2.7.3 Pg 94.

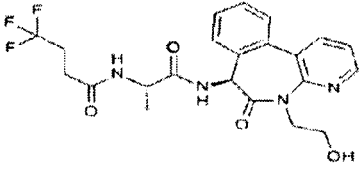
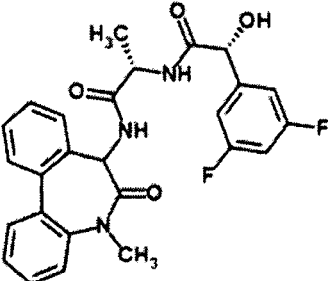
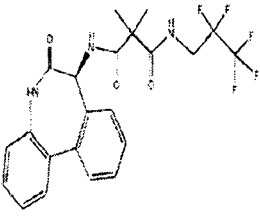
<sup>4</sup> Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en [http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia\\_Examen\\_Patentes.pdf](http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

<sup>5</sup> Ibídem.

de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Examinador señala que WO2011060051 (D1) y WO2009/087130 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador presenta el siguiente cuadro comparativo mostrando las características técnicas de la invención y las del arte previo, así:

| Características esenciales                                                                                                      | D1                                                                                  | D2                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compuesto de la estructura<br><br>Compuesto 1 |  | <br>(3) |

El Examinador argumenta que D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la Reivindicación 1 porque D1 divulga al compuesto N2-[(2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-etanoil]-N1-[(7S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-L-alaninamida como inhibidor gamma secretasa útil en el tratamiento del cáncer (Resumen y Pág. 33, Rv. 13). Por su lado, D2 divulga al compuesto 2,2-dimetil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-malonamida como inhibidor selectivo gama secretasa produciendo una inhibición las señales NOTCH; dicho compuesto es útil en el tratamiento del cáncer (Resumen y Pág. 5, líneas 21-27).

Las diferencias entre el compuesto, definido en la Reivindicación 1 y el compuesto revelado en D1 consisten en que el compuesto reclamado incluye una piridina unida al anillo benzazepino, al nitrógeno del anillo benzazepino se enlaza un alcohol alifático y en la parte termina de la cadena lateral presenta un trifluorocarbono, mientras que el compuesto divulgado en D1 enseña un fenilo unido al anillo benzazepino, un metilo enlazado al nitrógeno del anillo benzazepino y en la parte terminal de la cadena presenta un difluorofenilo.

No se evidencia un efecto técnico sorprendente o inesperado atribuible a las diferencias expuestas, en particular cuando el compuesto reclamado presenta un TGI (porcentaje de inhibición de tumor) comprendido entre 32.9%-80.28% (Tabla No 2) y por su lado, el compuesto revelado en D2 presenta un TGI comprendido entre 66%-83% (Pág. 18, Ej. 1).

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar un compuesto alternativo a partir del compuesto divulgado en el documento D1 útil en el tratamiento del cáncer”.

Sin embargo, la inclusión de un sustituyente trifluorocarbono en la parte terminal de la cadena lateral de compuestos derivados de benzazepino, útiles en el tratamiento del cáncer, está divulgado en D2 que enseña al compuesto 2,2-dimetil-N-((S)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl)-N'-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-malonamida como inhibidor selectivo gama secretasa produciendo una inhibición de las señales NOTCH; dicho compuesto es útil en el tratamiento del cáncer (Resumen y Pág. 5, líneas 21-27).

El documento “The Organic chemistry of drug desing and drug action”<sup>6</sup> revela que el anillo fenilo es bioisostero del anillo de piridina (Pág. 32, Tabla 2.3). En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, incluiría el trifluorocarbono en la parte terminal de la cadena lateral del compuesto revelado en D1 de acuerdo con lo divulgado en D2, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Puesto que las Reivindicaciones dependientes 2-3 y 12 no mencionan características técnicas esenciales acerca del compuesto, tampoco se pueden considerar inventivas.

b- En respuesta a la afirmación hecha por el Examinador de que la presente invención no es inventiva con respecto a las enseñanzas de D1 y D2, y con el fin de brindar mayor soporte al nivel inventivo de la presente invención, objetado por el Despacho, me permito desarrollar mis argumentos utilizando la aproximación para la evaluación del nivel inventivo de método “problema-solución”, que utiliza la SIC según los lineamientos de su Guía.<sup>7</sup>

Ante todo, cabe resaltar que estos lineamientos expresan claramente que en el análisis de nivel inventivo “*debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando*”<sup>8</sup> (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

En este sentido, frente a los argumentos señalados por la SIC, en relación con D1 y D2, me permito anotar que dicho análisis es abiertamente **sesgado y en retrospectiva**. Por tal razón,

<sup>6</sup> Silvernan, R. The Organic chemistry of drug desing and drug action. Second Edition. Academic Press, 2004

<sup>7</sup> Ibid. sección 3.4.7

<sup>8</sup> Ibid., sección 2.13.5.1

para desvirtuar los argumentos que presenta el Despacho, y teniendo en cuenta las drásticas limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, me permito argumentar a favor del nivel inventivo de la presente invención mediante el método problema-solución, proyectado de la siguiente forma:

## A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

Para este caso, la Guía de la SIC determina que *“el estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante”*<sup>2</sup>.

En el presente caso, el arte previo más cercano determinado por el Examinador es D1, puesto que dicho documento enseña el compuesto N2-[(2S)-2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-etanol]-N1-[(7S)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il]-L-alaninamida. Sin embargo, tal y como se explica más adelante, dicho compuesto es estructuralmente diferente al compuesto de la presente invención.

## B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica cercano

En primer lugar vale la pena señalar que D1 enseña de manera general combinaciones de inhibidores de Notch y un agente quimioterapéutico, en particular temozolomida (TMZ). D1, además de sugerir el compuesto (2S)-2-([(3,5-difluorofenil)acetil]amino)-N-[(3S)-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]propanamida, (LY411575), también sugiere otros seis compuestos tales como LY450139; L-685458, BMS-289948; BMS-299897; MK0752; y MRK-003, activos como inhibidores de la gamma secretasa / inhibidores Notch.

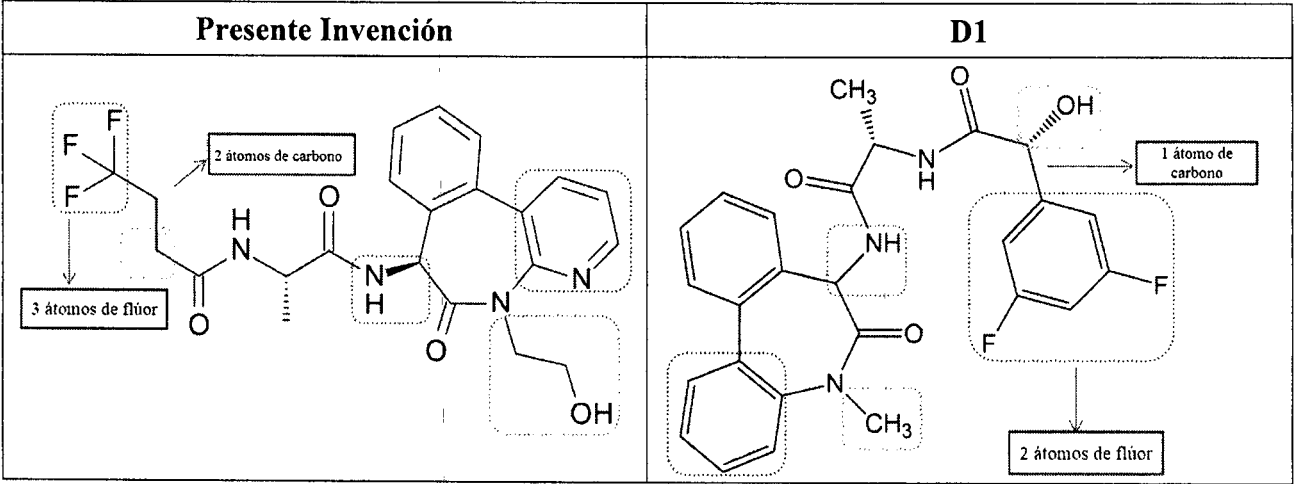
Sin embargo, el compuesto LY411575 de D1 es estructuralmente diferente del compuesto de la presente invención, y por lo tanto no hay sugerencia o motivación alguna en D1 para elegir particularmente LY411575, y además, realizar cambios estructurales necesarios para obtener el compuesto de la presente invención.

En este sentido, considero oportuno resaltar que existen varias diferencias entre el compuesto de la Reivindicación 1 y el compuesto de D1. En particular, el compuesto reivindicado difiere de D1 en que:

- i) se incluye un anillo de piridina fusionado a un anillo de benzazepina en una configuración específica;

- ii) el átomo de nitrógeno del anillo de benzazepina está unido a un grupo hidroxietilo;
- iii) el grupo amino unido al anillo de benzazepina tiene una estereoquímica específica;
- iv) carece de un grupo hidroxilo en la cadena lateral del grupo de benzazepina;
- v) el grupo terminal de la cadena lateral comprende un grupo trifluorometilo; y
- vi) la cadena lateral contiene 2 átomos de carbono no sustituidos.

En contraste, y diferente a la presente invención, D1 enseña: i) un anillo **fenilo** fusionado al anillo de benzazepina; ii) el átomo de nitrógeno del anillo de benzazepina está unido a un grupo **metilo**; iii) **no hay estereoquímica específica** en el grupo amino unido al anillo de benzazepina; iv) el grupo terminal de la cadena lateral comprende un grupo **3,5-difluorofenil**; y v) la cadena lateral comprende un átomo de carbono sustituido por un grupo hidroxilo, como se muestra a continuación:



A la luz de lo anterior, es claro que D1 no enseña ni sugiere la configuración estructural específica del compuesto de la invención. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 estaría motivada para producir **necesariamente** compuestos que tienen una configuración estructural diferente, por ejemplo, compuestos que al menos tienen una cadena lateral de un átomo de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo fenilo sustituido con dos de átomos de flúor, y un grupo **no oxidado** (metil) en el átomo de nitrógeno del anillo. Está claro que D1 no le proporciona enseñanza o sugerencia alguna a la persona medianamente versada en la materia para incluir **todas** las diferencias estructurales particulares descritas anteriormente y que son esenciales en el compuesto aquí reclamado.

Finalmente, vale la pena señalar que D1 fue citado en el ISR y se clasifica como un documento de tipo A, lo que significa que está relacionado en general con el estado del arte, pero sin particular relevancia sobre la invención, lo cual se encuentra en total coherencia con los argumentos mostrados anteriormente, en donde se evidencia que las enseñanzas de D1 se encuentran bastante alejadas del compuesto de la invención.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuirle al elemento diferencial

i) En este punto, la SIC establece “No se evidencia un efecto técnico sorprendente o inesperado atribuible a las diferencias expuestas”<sup>9</sup>. Sin embargo, es claro que la materia reclamada presenta, de hecho, un efecto técnico; el cual fue completamente pasado por alto por el Examinador.

Por tal razón, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre los resultados de la evaluación biológica que se muestran en los ejemplos y figuras, los cuales demuestran que el compuesto de la invención tiene efectos biológicos en diversas líneas de células tumorales, como se muestra en la Tabla 1, páginas 58 y 59 a continuación:

| Líneas celulares | IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------------|-----------------------|
| A2780            | 1.03                  |
| MIA PaCa-2       | 0.71                  |
| BxPC-3           | 0.39                  |
| SW480            | 0.10                  |
| HCT 116          | 0.72                  |
| DLD-1            | 0.98                  |
| MDA-MB-231       | 0.50                  |
| U-87 MG          | 0.28                  |
| A-375            | 0.48                  |
| CCRF-CEM         | 0.76                  |
| SUP-T1           | 1.24                  |
| K-562            | 0.74                  |
| Jurkat           | 5.95                  |
| MOLT-3           | 0.61                  |
| MOLT-4           | 0.74                  |
| HEL 92.1.7       | 0.23                  |

<sup>9</sup> Oficio No. 1741, página 4, último párrafo.

En particular, los datos en la Tabla 1 evidencian la potencia del Compuesto 1 en su capacidad para inhibir la generación de péptido de señalización N1ICD inhibiendo la actividad de  $\gamma$ -secretasa y como un resultado de la acumulación del péptido de señalización N1ICD en líneas de células de tumor humano específicas.

Ahora bien, en cuanto a los resultados *in vivo*, el porcentaje de inhibición del Crecimiento del Tumor (% de TGI) y valor significativo estadístico (valor p) para el Compuesto 1 se mide esencialmente como se describe anteriormente y se resume en la Tabla 2, como se muestra a continuación:

| Modelo de Tumor | Dosis (mg/kg) | Esquema                  | % de TGI (Valor p)         | % de inhibición N1ICD (valor p) |
|-----------------|---------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| A2780           | 10            | Q2Dx11                   | 56.55 (< 0.0001)           | 68.5 (< 0.0001)                 |
| A2780           | 10            | Q3Dx8                    | 32.99 (< 0.0001)           | 55.3 (< 0.0001)                 |
| A2780           | 3             | (BID)QDx7+(BID)Q2D<br>x7 | 72.35 (< 0.0001)           | 50.7 (0.0004)                   |
| A2780           | 3             | QDx21                    | 46.60 (< 0.0001)           | 62.8 (< 0.0001)                 |
| A2780           | 10            | Q2Dx13                   | 51.11 (< 0.0001)           | 74.8 (< 0.0001)                 |
| A2780           | 8             | Q2Dx13                   | 68.60 (< 0.0001)           | 71.7 (< 0.0001)                 |
| A2780           | 7             | Q2Dx13                   | 56.95 (< 0.0001)           | 65.9 (< 0.0001)                 |
| A2780           | 6             | Q2Dx13                   | 36.33 (< 0.05 a<br>< 0.01) | 60.7 (< 0.0001)                 |
| A2780           | 3             | Q2Dx13                   | 36.65 (< 0.05 a<br>< 0.01) | 58.6 (< 0.0001)                 |
| A2780           | 1.5           | QDx26                    | 33.36 (< 0.05 a<br>< 0.01) | 59.0 (< 0.0001)                 |
| SW480           | 8             | (Lun, Mier, Vier)x5      | 61.00 (< 0.0001)           | 72.5 (= 0.0002)                 |
| HCT 116         | 8             | (Lun, Mier, Vier)x4      | 37.58 (< 0.05 a<br>< 0.01) | 73.0 (= 0.0005)                 |
| U-87 MG         | 8             | (Lun, Mier, Vier)x4      | 53.33 (< 0.0001)           | 87.8 (< 0.0001)                 |
| A-375           | 8             | (Lun, Mier, Vier)x4      | 28.47 (NS)                 | 77.5 (< 0.0001)                 |
| K-562           | 8             | (Lun, Mier, Vier)x4      | 54.96 (< 0.01 a)           | 47.6 (< 0.0001)                 |

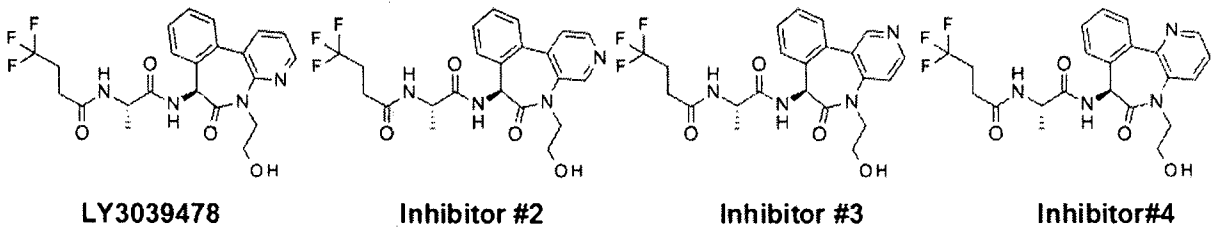
|            |         |                                                         |                  |                 |
|------------|---------|---------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
|            |         |                                                         | < 0.001)         |                 |
| HEL 92.1.7 | 8       | Q2dx14                                                  | 7.20 (NS)        | 56.7 (< 0.0001) |
| EL1997     | 10<br>8 | (Q2Dx7), 11 días de<br>descanso, (Lun, Mier,<br>Vier)x4 | 80.28 (< 0.0001) | 67.9 (< 0.0001) |
| EL1989     | 10<br>8 | (Q2Dx7), 11 días de<br>descanso, (Lun, Mier,<br>Vier)x3 | 70.42 (< 0.0001) | 79.2 (< 0.0001) |
| EL2144     | 10      | Q2Dx8                                                   | 53.37 (< 0.0001) | ND*             |
| EL2056     | 8       | (Lun, Mier, Vier)x5                                     | 59.05 (< 0.0001) | 83.5 (< 0.0001) |
| EL1986     | 8       | (Lun, Mier, Vier)x5                                     | 62.00 (< 0.0001) | 84.9 (< 0.0001) |

Como se desprende de lo anterior, estos resultados hacen evidente la inhibición del crecimiento de tumor, y la inhibición de la escisión del N1ICD por el Compuesto 1 en varios modelos de injerto heterólogo de tumores humanos. Los datos en la Tabla 2 además proporcionan una correlación *in vivo* para los datos de actividad celular funcional descritos en la Tabla 1, que muestran en particular un TGI entre 32,9% -80,28% y un porcentaje de inhibición N1ICD entre 47,6% -87,8%. Evidentemente, dichos efectos son completamente inesperados de las enseñanzas de D1 y D2.

ii) Adicionalmente, me permito llamar la atención sobre dos documentos adjuntos al presente memorial (ANEXOS 1 y 2), en los cuales se confirma que la presente invención presenta efectos sorprendentes e inesperados a la luz del arte previo citado. En particular, en el ANEXO 1, los datos evidencian el efecto sobre la actividad biológica de compuestos que tienen posiciones alternativas del átomo de nitrógeno en el anillo de piridina fusionado sobre el anillo bicíclico de benzazepina. Los datos evidencian una **reducción sustancial** en la actividad *in vitro* IC<sub>50</sub> Notch para Inhibidores de 2, 3, y 4 sobre LY3039478, que es el compuesto de la presente invención.

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



|                                 | LY3039478 | Inhibitor#2 | Inhibitor#3 | Inhibitor#4 |
|---------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| In vitro Notch IC <sub>50</sub> | 0.41 nM   | 2.8 nM      | 2.8 nM      | 3.6nM       |
| Surrogate Met Stab:             | 8%        | 25%         | 18%         | 3%          |
| mouse                           |           |             |             |             |
| rat                             | 0%        | 25%         | 9%          | 10%         |
| dog                             | 5%        | 23%         | 11%         | 8%          |
| human                           | 15%       | 16%         | 8%          | 8%          |

Evidentemente, estos datos desmienten directamente las supuestas afirmaciones relacionadas con el reemplazo bioisótero de un anillo de fenilo con un anillo de piridina. Esto demuestra que no basta con argumentar injustificadamente reemplazos isostéricos solo con el objetivo de hacer ver obvia la invención. El Examinador tiene la obligación de evaluar la invención sin el beneficio de la retrospectiva y además, utilizar los criterios científicos válidos para objetar la patentabilidad de la invención, con argumentos de peso y carácter técnico objetivos.

Además, estos datos también evidencian que la predictibilidad de compuestos biológicamente activos es imposible hacerla desde un escritorio, tal como lo plantea la Superintendencia. Para lograr desarrollar compuestos con actividad biológica es necesario realizar estudios y experimentación excesiva, en los cuales se invierten muchos años de investigación y recursos. De acuerdo con esto, respetuosamente considero que la presente invención no es previsible a partir del arte previo, y mucho menos es posible obtenerla con simples cambios isostéricos, tal como erróneamente argumenta el Examinador.

Así las cosas, lo anterior demuestra que los datos anteriormente presentados no fueron tenidos en cuenta por el Despacho en su análisis, por lo cual no pudo apreciar el efecto técnico real que se logra mediante la materialización de la presente invención.

Ahora bien, vale la pena recalcar que esta etapa del método problema-solución se centra en la definición del efecto técnico atribuible al (los) elemento(s) esenciales y diferenciadores de la invención, mas no en la determinación de si existe un efecto técnico necesariamente ventajoso o si dichos efectos están directamente comparados con el arte previo citado por el Examinador. Erróneamente, el Examinador cita los porcentajes de TGI del compuesto de D1, lo cual, no es válido para comparar los efectos del presente invento. El Despacho no puede confundir efecto

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

técnico con efecto superior/ventajoso en comparación con los compuestos del arte previo; incluso, en esta etapa no hay lugar a determinar si dicho efecto es ventajoso o no, ya que por definición, el objetivo de una invención es proporcionar una solución a un problema técnico, el cual incluso podría ser desventajoso o comercialmente inviable, sin que esto afecte los requisitos de patentabilidad. Es un error que el Despacho considere que todas las solicitudes de patente siempre deben presentar un efecto ventajoso superior, y peor aún, necesariamente comparado con el arte previo citado por la Oficina de Patentes 3 o 4 años después de haber sido presentada la solicitud. No es obligación del solicitante anticiparse a las objeciones de las oficinas de patentes, y más, cuando cada Oficina es autónoma e independiente en lo que se refiere a la búsqueda de antecedentes. Vale la pena recordar que los efectos sorprendentes e inesperados son un indicio del nivel inventivo, sin embargo, para afirmar si una invención tiene nivel inventivo, el único estándar válido es la determinación de si la invención es derivable de manera obvia a partir del arte previo.

En este punto, vale la pena llamar la atención del Examinador sobre la Decisión 486, y en particular sobre el Artículo 18, el cual 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”* (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, evidentemente existe un efecto técnico, que coincidentalmente también resulta ser superior sobre el arte previo, el cual es completamente atribuible a las diferencias encontradas entre la presente invención y el estado de la técnica más cercano, que, según la SIC es D1. Así las cosas, no sólo existe un efecto técnico que soluciona un problema técnico, sino que dicho efecto además resulta ser sorprendente e inesperado, puesto que el estado de la técnica más cercano ni siquiera menciona cómo desarrollar los compuestos de la presente invención, y mucho menos con la expectativa de éxito de que dichos compuestos tuvieran actividad antitumoral.

## **D. Deducir el problema técnico objetivo**

El Despacho formula que el problema técnico objetivo es ¿cómo proporcionar un compuesto alternativo a partir del compuesto divulgado en el documento D1 útil en el tratamiento del cáncer?

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) Bien establece la guía de la SIC que *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

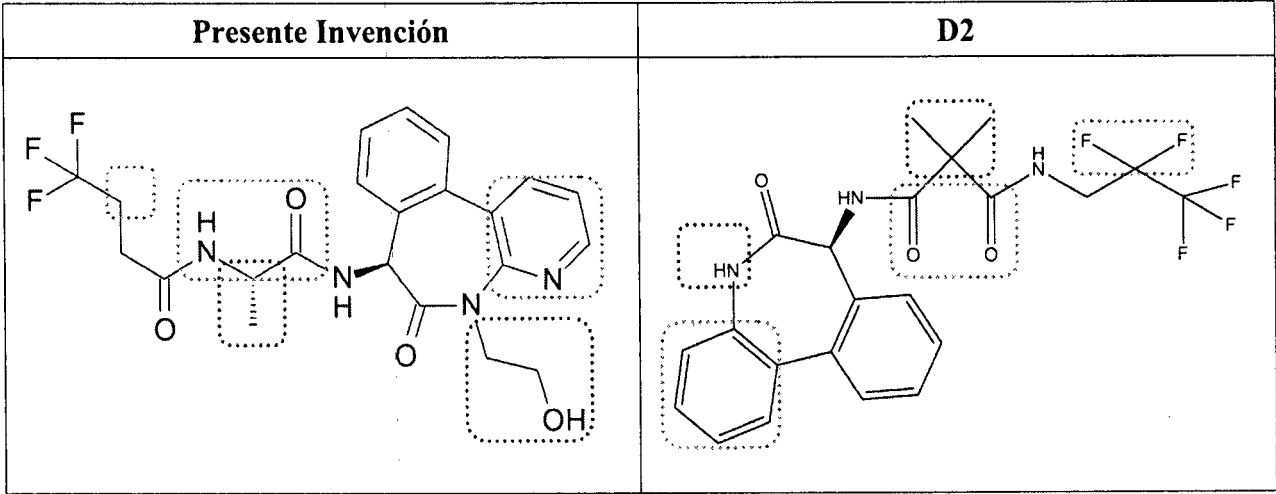
En este sentido, vale la pena resaltar que D2 enseña el uso del compuesto (S)-2,2-dimetil-N1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-il)-N3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)malonamida como un inhibidor de gamma-secretasa para el tratamiento de cáncer. Sin embargo, de manera similar como sucede con D1, el compuesto de D2 es estructuralmente muy diferente del compuesto de la invención. De hecho, el compuesto de D2 comprende un núcleo que tiene una configuración claramente diferente del núcleo del compuesto reivindicado.

En particular, es oportuno señalar que hay varias diferencias entre el compuesto de la Reivindicación 1 y el compuesto de D2. En particular, el compuesto de la invención difiere de D2 en que:

- i) incluye un anillo de piridina fusionado al anillo de benzazepina en una configuración específica;
- ii) el átomo de nitrógeno de dicho anillo de benzazepina está sustituido con un grupo hidroxietilo;
- iii) el anillo de benzazepina está sustituido con un grupo -NH-(C=O)-CH(CH<sub>3</sub>)-NH-(C=O)-;
- iv) el grupo metileno de dicho grupo se encuentra entre un grupo carbonilo y un grupo amino;
- v) el cual está sustituido con un grupo metilo que tiene estereoquímica específica; y
- vi) carece de una sustitución difluoro adicional en la cadena lateral.

Por el contrario, D2 enseña un compuesto en donde: i) el anillo **fenilo** fusionado al anillo de benzazepina; ii) el átomo de nitrógeno de dicho anillo de benzazepina **no está sustituido**; iii) el

anillo de benzazepina está sustituido con un grupo -NH-(C=O)-C(CH3)2-(C=O)-NH-; iv) el grupo metileno de dicho grupo se encuentra entre dos grupos carbonilo; v) el cual está sustituido con dos grupos metilo sin estereoquímica específica; y, vi) contiene una sustitución difluoro adicional en la cadena lateral, como se muestra a continuación:



A la luz de lo anterior, es claro que D2 no enseña ni sugiere la configuración estructural específica del compuesto de la invención. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2 estaría motivado para preparar compuestos que tienen una configuración estructural diferente, por ejemplo, un anillo de fenilo fusionado al anillo de benzazepina, un anillo de benzazepina que tiene un átomo de nitrógeno no sustituido, y que tienen un grupo -NH-(C=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(C=O)-NH- como cadena lateral, en donde el grupo -C- está sustituido con dos grupos metilo, y además que tienen también la cadena lateral sustituida con una sustitución adicional de difluoro. En este sentido, D2 no proporciona enseñanza o sugerencia alguna para la persona medianamente versada en la materia sobre para sustituir cualquiera de las diferencias estructurales particulares resaltadas anteriormente para desarrollar necesariamente el compuesto reivindicado.

De hecho, suponiendo en gracia de discusión, que la persona versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2, no habría podido llegar al compuesto de la invención, ya que D1 y D2 no enseñan ni siquiera sugieren todas las diferencias entre el compuesto reclamado y los compuestos más cercanos de D1 y D2. Esto es: i) D1/D2 no enseñan el grupo hidroxietilo sobre el átomo de nitrógeno del anillo de benzazepina; ii) D1/D2 no enseñan la ausencia de los grupos hidroxilo/difluoro como sustituciones en la cadena lateral; y iii) D1/D2 no enseñan ni sugieren la sustitución de un anillo fenilo condensado con un anillo de piridina fusionado en una configuración particular sobre el anillo de benzazepina.

Respetuosamente considero que el hecho de que D1 y D2 sugieran estructuras tipo benzazepina y tengan actividad como agentes contra el cáncer no es enseñanza suficiente para destruir el nivel

inventivo de la presente invención. Como se mostró a lo largo del presente memorial, el estado de la técnica no proporciona suficiente divulgación sugerente para derivar fácilmente la configuración del compuesto particular que se reivindica en la presente solicitud.

En resumen, los compuestos de D1-D2 no están estructuralmente relacionados con la presente invención. La persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1-D2 habría estado motivada para sintetizar diferentes compuestos con diferentes configuraciones estructurales como se muestra arriba. Nada en dichos documentos habría motivado la dicha persona para desarrollar un compuesto que tiene una piridina fusionada al anillo de benzazepina en una configuración específica; donde el átomo de nitrógeno del anillo de benzazepina está unido a un grupo hidroxietilo; un grupo amino unido a la benzazepina que tiene una estereoquímica específica; una cadena lateral de 2 átomos de carbono, sustituido en el extremo terminal con un grupo trifluorometilo; y además la ausencia de un hidroxilo/difluoro como sustituyentes de dicha cadena lateral; y menos aún a esperar que el compuesto de la presente invención tuviera la actividad biológica presentada.

ii) Adicionalmente, me permito adjuntar al presente memorial un ANEXO 2, en el cual se muestran los datos de IC<sub>50</sub> para el compuesto de D2 en el mismo ensayo en contra de nueve (9) de las mismas líneas celulares sometidas a prueba para el compuesto de la presente invención, así:

| NIICD Clevage IC <sub>50</sub> (nM) |                           |                 |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------|
| Líneas Celulares Humanas            | Compuesto de la invención | Compuesto de D2 |
| A2780 ovario                        | 1.03                      | 11.5            |
| MIA PaCa-2 pancreas                 | 0.71                      | 9.64            |
| BxPC-3 pancreas                     | 0.39                      |                 |
| SW480 colorectal                    | 0.10                      |                 |
| HCT 116 colorectal                  | 0.72                      |                 |
| DLD-1 colorectal                    | 0.98                      |                 |
| MDA-MB-231 Glandula mamaria         | 0.50                      | 5.7             |
| U-87 MG glioblastoma                | 0.28                      |                 |
| A-375 melanoma                      | 0.48                      |                 |

|                                         |      |       |
|-----------------------------------------|------|-------|
| CCRF-CEM<br>ALL                         | 0.76 | 12.1  |
| SUP-T1<br>T-cell lymphoblastic leukemia | 1.24 | 26.3  |
| K-562<br>CML                            | 0.74 | 99.9  |
| Jurkat<br>acute T-cell leukemia         | 5.95 | 131.0 |
| MOLT-3<br>ALL                           | 0.61 | 13.6  |
| MOLT-4<br>ALL                           | 0.74 | 13.1  |
| HEL 92.1.7<br>erythroleukemia           | 0.23 |       |

Los datos muestran claramente el compuesto de D2 es significativamente **menos potente que el compuesto de la presente invención**, lo cual no se encuentran sugerido ni motivado en el arte previo citado, lo cual también corresponde con efectos sorprendentes e inesperados, lo cual confirma que la presente invención reviste nivel inventivo.

iii) Sea esta la oportunidad para recordarle al Despacho que el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio señala: *“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, **a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva**. Una vez formulada una nueva idea, **a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella**, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. **El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.***

*“Es decir, el estado de la técnica se debe examinar **sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada**. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.*

*Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es **la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.***

*En cualquier caso, el Examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los*

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

*antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante.* " <sup>10</sup> (Mi énfasis).

De los lineamientos establecidos en el texto citado, es claro que el Despacho **debe evitar el uso de un análisis ex post facto**, es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido por la misma invención reivindicada. Además, las indicaciones o sugerencias que permitan llegar a la invención reivindicada **deben proceder del estado de la técnica o los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la propia divulgación del solicitante**.

Adicionalmente, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, 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 documentos<sup>11</sup>. 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**<sup>12</sup>. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva "*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*"<sup>13</sup> (énfasis fuera del texto).

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por D1 y D2, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, en tanto D2 no divulga las enseñanzas necesarias para modificar el compuesto de D1 y obtener el compuesto reclamado. Por el contrario, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de D1 y D2. En el presente caso, no solo la configuración estructural del compuesto reclamado es inesperada a la

<sup>10</sup> Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.6.3 Página 76. Relativo al *Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight* (disponible electrónicamente en [http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia\\_Examen\\_Patentes.pdf](http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

<sup>11</sup> Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

<sup>12</sup> *Ibíd.* Sección 10.8.1.

<sup>13</sup> Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

luz de D1 y D2, sino también sus efectos técnicos proporcionados, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

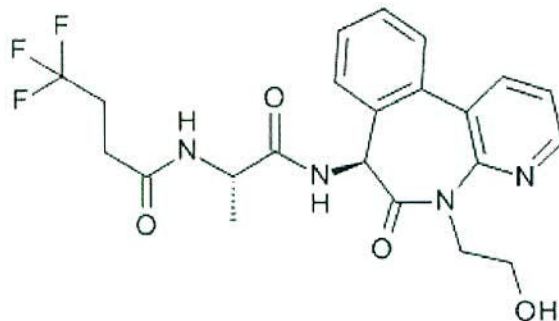
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- ANEXO 1: Actividad  $IC_{50}$  Notch del compuesto reclamado vs 3 inhibidores
- ANEXO 2: Comparación  $IC_{50}$  del compuesto reclamado vs Compuesto D2

## CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

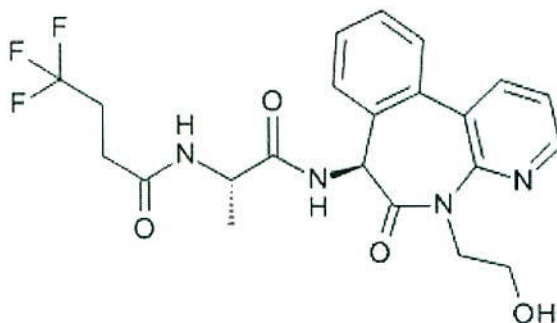
### (Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto caracterizado porque es de la estructura:



o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto caracterizado porque es de la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque es un hidrato cristalino distinguido por un patrón de difracción en polvo de rayos-X usando radiación CuK $\alpha$  que tiene un pico a  $22.97 \pm 0.2$  grados 2-theta en combinación con uno o más picos a  $11.96 \pm 0.2$ ,  $18.81 \pm 0.2$ ,  $20.78 \pm 0.2$  o  $21.07 \pm 0.2$  grados 2-theta a temperatura ambiente y humedad relativa; un espectro <sup>13</sup>C NMR (estado sólido) que comprende picos de desplazamientos químicos a:  $\delta$  (ppm) 18.65, 27.52, 28.76, 47.66, 49.96, 55.02, 58.88, 122.87, 126.49, 129.73, 131.37, 132.31, 137.28, 145.01, 149.17, 168.53, 170.30, y 175.55; y una titulación Karl Fischer de 3.9% de agua.

# Discovery of a Novel Notch Inhibitor

The 8<sup>th</sup> SCI-RSC Symposium on Proteinase Inhibitor Design  
April 15-16, 2013, Basel, Switzerland

Warren J. Porter, Ph.D.  
Research Advisor  
Discovery Chemistry Research and Technologies  
Eli Lilly & Company, Lilly Corporate Center  
Indianapolis, Indiana, USA

## 24



|                                 | LY3039478 | Inhibitor#2 | Inhibitor#3 | Inhibitor#4 |
|---------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| In vitro Notch IC <sub>50</sub> | 0.41 nM   | 2.8 nM      | 2.8 nM      | 3.6nM       |
| Surrogate Met Stab:<br>mouse    | 8%        | 25%         | 18%         | 3%          |
| rat                             | 0%        | 25%         | 9%          | 10%         |
| dog                             | 5%        | 23%         | 11%         | 8%          |
| human                           | 15%       | 16%         | 8%          | 8%          |

## ANEXO 2

Table 1 Data with D2 Compound Data

| N1ICD Cleavage IC <sub>50</sub> (nM)    |                                     |                   |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Cell Lines<br>human                     | Compound of<br>present<br>invention | Compound of<br>D2 |
| A2780<br>ovarian                        | 1.03                                | 11.5              |
| MIA PaCa-2<br>pancreas                  | 0.71                                | 9.64              |
| BxPC-3<br>pancreas                      | 0.39                                |                   |
| SW480<br>colorectal                     | 0.10                                |                   |
| HCT 116<br>colorectal                   | 0.72                                |                   |
| DLD-1<br>colorectal                     | 0.98                                |                   |
| MDA-MB-231<br>Mammary gland             | 0.50                                | 5.7               |
| U-87 MG<br>glioblastoma                 | 0.28                                |                   |
| A-375<br>malignant melanoma             | 0.48                                |                   |
| CCRF-CEM<br>ALL                         | 0.76                                | 12.1              |
| SUP-T1<br>T-cell lymphoblastic leukemia | 1.24                                | 26.3              |
| K-562<br>CML                            | 0.74                                | 99.9              |
| Jurkat<br>acute T-cell leukemia         | 5.95                                | 131.0             |
| MOLT-3<br>ALL                           | 0.61                                | 13.6              |
| MOLT-4<br>ALL                           | 0.74                                | 13.1              |
| HEL 92.1.7<br>erythroleukemia           | 0.23                                |                   |

- Compound of D2 significantly less potent compared to compound of present invention