

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-042259-00003-0000

Fecha: 2015-07-14 16:43:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Carlos R. Olari
Juan G. Mou

Alexander Agudel
Carlos A. Par
Juan F. Aco
Mónica Gueva
Andrés Alvarad
María C. Calder
Mauricio Ávi
Gina Cácen
Isabella Herre
Zaava Rav
Alejandro Mou
Miguel F. Porr
Catalina Ama
Laura M. Escob
Lorena Andrac
Sergio Arbolec
Catalina Jiménez
Daniela Gonzál
Maritza Sier
Gina A. Ari
Guillermo Par
Enka Jhiset Suár

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 14-042.259

Solicitud de Patente de Invención titulada: "NUEVOS SULFÓNIDOS DE
PIPERIDINO-DIHIDROTIENOPIRIMIDINA Y SU USO PARA TRATAR
EPOC Y ASMA"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2014/000014

Medell
María C. Múne
Eddie Manot
Adrián Santamar
Camilo A. Bern

Barranquil
Gina de Echeor
Jose J. Dangor

RESPUESTA AL OFICIO No. 3710, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 016,
DE FECHA 21 DE ABRIL 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 el Capítulo Reivindicatorio en el momento de presentar la solicitud.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3, 8, 11 a 14, 16 a 23 y 25 a 34;
- en la nueva Reivindicación 1 se limita la definición del anillo A a fenilo o pirimidinilo, y la definición de R a cloro en la posición *para* del anillo A;
- el término "enantiómero y racematos" fue eliminado de las nuevas Reivindicaciones 1 a 3;

- en las nuevas Reivindicaciones 6 a 8 (antiguas Reivindicaciones 9, 10 y 15, respectivamente) se incluyen más picos característicos en el diagrama de rayos-X en polvo para completar 10 picos, que encuentran soporte en las Tablas 2, 5 y 8 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 11 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4 a 7, 9, 11, 15, 25, 35 y 36, respectivamente.

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.

2. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 16 a 23 son materia no patentable ya que se refieren a usos o a un segundo uso.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las Reivindicaciones 16 a 23 fueron completamente eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el punto 1 del presente memorial.

3. a- La Examinadora presenta las siguientes objeciones acerca de la claridad y concisión de las reivindicaciones:

- la Reivindicación 1 presenta un alcance ilimitado con respecto al anillo A el cual puede ser cualquier anillo aromático de 6 miembros que puede comprender de manera opcional uno o dos átomos de nitrógeno;
- la solicitud carece de evidencia técnica, por lo cual se considera que no existe una posesión real del alcance de la materia reclamada por parte de la solicitante;
- la expresión "*enantiómeros y racematos*" carece de concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo, ya que la solicitud no describe los enantiómeros y racematos a que se hace referencia en la reivindicación;
- las Reivindicaciones 8 a 15 caracterizan las formas cristalinas anhidridas y dihidrato del compuesto de fórmula III mediante algunos picos característicos del espectro de difracción de rayos X, pero un cristal se caracteriza apropiadamente por sus parámetros fisicoquímicos, tales como el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, o el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos 20 picos característicos, espectroscopias Raman, IR, RMN-C13, y métodos de análisis térmico como TGA, DTA y DSC;
- la Examinadora agrega que señalar menos de diez picos del espectro XRD son insuficientes para caracterizar de manera inequívoca un sólido cristalino de un

compuesto dado, por lo que sostiene que alrededor de diez de los picos más fuertes del XRPD junto con sus tolerancias son necesarios para identificar una forma cristalina única;¹

- la Reivindicación 25 reclama una composición que comprende un compuesto de las fórmulas I, II o III en combinación con otros agentes terapéuticos, pero no existe ningún ejemplo en la solicitud que evidencie la obtención y efectos de tales combinaciones.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, como está descrito en el punto 1 del presente memorial. En especial, me permito resaltar que las Reivindicaciones 2, 3, 8, 11 a 14, 16 a 23 y 25 a 34 fueron **completamente eliminadas**, por lo cual considero superada cualquier objeción referente a estas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, la nueva Reivindicación 1 no se considera excesiva, ya que como fue mencionado en el punto 1 del presente memorial, ésta fue limitada de tal manera que el anillo A ahora solo se define como "*fenilo o pirimidinilo*", tal como lo sugiere la Examinadora. Adicionalmente, la definición de R también fue limitada a Cl localizado en la posición *para* del anillo A. Del mismo modo, la expresión "*enantiómeros y racematos*" fue completamente eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal como lo mencioné anteriormente.

iii) Por otra parte, respecto a los polimorfos de la presente invención (nuevas Reivindicaciones 6 a 8), me permito resaltar que, como la Examinadora debe saberlo y es conocido en el ámbito de patentes, el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la **totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste**, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. De esta manera, es importante señalar que la presente invención comprende las características exclusivamente esenciales para que los cristales reclamados sean considerados patentables, en tanto la persona medianamente versada en la materia es capaz de entender perfectamente que los cristales reivindicados ya comprenden la cantidad necesaria de picos representativos que los hacen diferentes de otros cristales. Incluir elementos y condiciones específicas **no esenciales** en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

Es importante señalar que los valores de los picos identificados para las formas cristalinas reclamadas son diferentes a lo conocido en el arte previo y la presente invención; es decir, con los valores de los picos representativos reclamados resulta posible diferenciar cada cristal de la presente

¹ H.G. Brittain, "Polymorphism in Pharmaceutical Solids", 2a Edición, Informa Healthcare, NY, 2009, pág. 334-335

invención de cualquier otra forma sólida, sin importar la cantidad de tales picos. De hecho, la presente invención demuestra que no es necesario tener un gran número de picos representativos para diferenciar una forma cristalina de otra. Además, no existe ningún requisito técnico o legal para reclamar que una forma cristalina debe tener un número específico de picos representativos. De esta manera, es ampliamente conocido en el campo técnico de cristalografía que una forma sólida se diferencia de otra mediante sus picos característicos, más no por presentar 2, 3, 5, 10, 18, 19 o 20 picos relevantes de rayos X, así estos sean característicos o no. Es decir, no existe una razón técnica que afirme que un sólido definido por 10 picos de rayos X está debidamente definido pero uno descrito por 9 picos de rayos X no. La persona medianamente versada en la materia sabe y entiende con total claridad y a la perfección que los cristales sólo necesitan ser caracterizados por sus picos representativos, sin importar su cantidad.

No obstante, sin perjuicio de lo anterior, y con el simple fin de facilitar el trámite de la presente invención, me permito indicar que ahora se especifican hasta 10 picos representativos de PXRD para cada una de las estructuras cristalinas reclamadas. Tales valores encuentran soporte en la Tabla 2 para la forma anhidrato de A (Reivindicación 6); en la Tabla 5 para la forma anhidra de B (Reivindicación 7) y en la Tabla 8 para la forma dihidrato de C (Reivindicación 8).

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

3. a- La Examinadora considera que la presente invención carece de unidad de invención ya que se refiere a 6 grupos inventivos definidos por las siguientes características esenciales:

- Grupo Inventivo 1: Compuestos de fórmula I, II y III y composiciones que los comprenden (Reivindicaciones 1 a 7 y 24);
- Grupo Inventivo 2: Compuesto anhidro cristalino de fórmula III y compuesto dihidrato cristalino de fórmula III (Reivindicaciones 8 a 15);
- Grupo Inventivo 3: Un método para fabricar el compuesto A (Reivindicaciones 26 a 31)
- Grupo Inventivo 4: Un método para fabricar el compuesto C (Reivindicaciones 32 a 34);
- Grupo Inventivo 5: El intermediario de fórmula VIII;
- Grupo Inventivo 6: El intermediario de fórmula IX.

Así, la Examinadora concluye que no se guarda un concepto común inventivo porque los intermediarios VIII y IX no hacen parte del proceso de síntesis de los compuestos A y C, y los métodos de las Reivindicaciones 26 a 34 no están relacionados con la obtención de los compuestos de fórmula I. De igual forma, los polimorfos reivindicados obedecen a un grupo inventivo diferente debido a que no constituyen una unidad funcional con el resto de la solicitud.

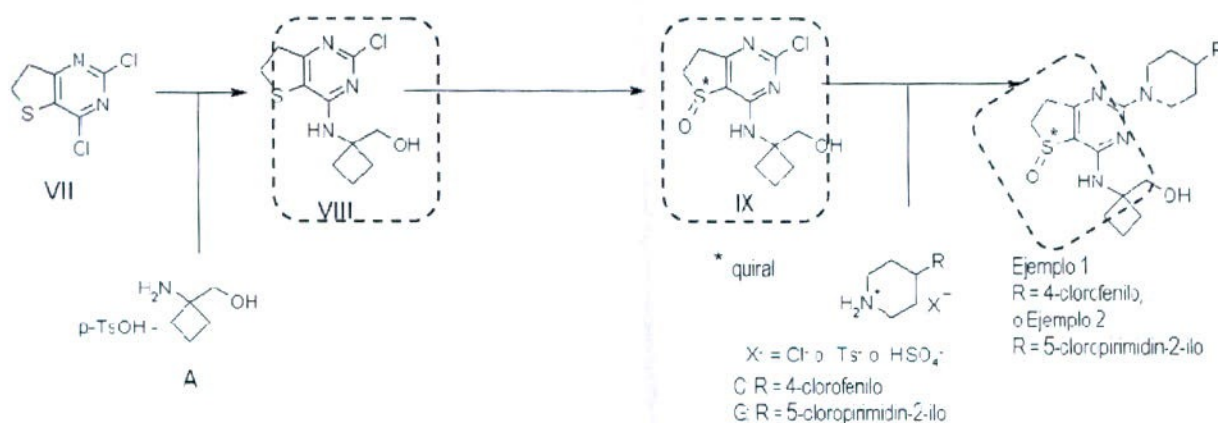
b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, como está descrito en el punto 1 del presente memorial. En especial, me permito resaltar que las Reivindicaciones 2, 3, 8, 11 a 14, 16 a 23 y 25 a 34 fueron **completamente eliminadas**, por lo cual considero superada cualquier objeción respecto a los grupos inventivos 3 y 4.

ii) Sin embargo, contrario a lo que la Examinadora argumenta, considero que los Grupos Inventivos 1 y 2 comparten un concepto inventivo único, el cual corresponde a compuestos con estructura de Fórmula I (y también de estructura de Fórmula III más específicamente). Todas las formas polimorfas del compuesto de Fórmula III tienen una estructura de Fórmula I, tal como se define en la Reivindicación 1, el cual corresponde al concepto inventivo común. En consecuencia los grupos I y II cumplen con los requisitos de unidad de la invención, contrario a la afirmación de la Examinadora.

Al respecto, me permito resaltar nuevamente que el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la **totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste**, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. De esta manera, los polimorfos de la presente invención son parte de un único concepto inventivo junto con los compuestos de la Reivindicación 1, en tanto las nuevas formas sólidas corresponden a una presentación física de los compuestos reclamados en el Grupo Inventivo 1; es decir, la Reivindicación 1 de la presente invención reclama un compuesto de Fórmula I **en cualquier forma o presentación**, y las Reivindicaciones 6 a 8, dependientes de la Reivindicación 1, reclaman específicamente algunas de esas formas. En resumen, el Grupo Inventivo 2 corresponde a las formas cristalinas de los compuestos reivindicados, las cuales corresponden a diferentes manifestaciones físicas del mismo compuesto. Por lo tanto, ninguna objeción en cuanto a su distribución tridimensional deben considerarse como otra invención. Es decir, la unidad de invención debe ser reconocida por las formas cristalinas del compuesto de fórmula III y dicho compuesto debido a que todos ellos comparten la misma estructura química (es decir, el mismo compuesto).

iii) Por su parte, con respecto al Grupo Inventivo 5 (compuesto intermedio de Fórmula VIII, la Reivindicación 10) y el Grupo Inventivo 6 (compuesto intermedio de Fórmula IX, la Reivindicación 11), de acuerdo con lo descrito por la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC), la cual se refiere a la unidad de invención de los productos intermedios y productos finales, establece que uno de los requisitos para reconocer la unidad de invención si *"el intermedio y el producto final tienen los mismos elementos estructurales esenciales, o (...) el intermedio introduce un elemento esencial en el producto final"* adicionalmente *"siempre que tengan el mismo elemento estructural esencial o el intermedio incorpore un elemento esencial en el producto final, el examinador tendrá presente que hay unidad de invención: un intermedio nuevo y un producto final nuevo"*², (de hecho, si el intermedio no es nuevo, pero el producto final es novedoso, la unidad debe también ser reconocida).

En el presente caso, los compuestos intermedios de Fórmulas VIII y IX introducen el grupo quiral 5-óxido de 4-(1-(hidroximetil)ciclobutilamino)-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-ilo en los compuestos de Fórmulas II y III (cuadros de color Rojo). Por lo tanto, la unidad de la invención entre los intermedios de las Fórmulas VIII y IX y compuestos de Fórmulas II y III (que también son nuevos) existe, por lo que ésta debe ser reconocida. Tal como se puede observar en el Esquema 1 (página 16 del Capítulo Descriptivo), el cual resalta a continuación, en donde los intermediarios VIII y IX son parte fundamental de la formación de los compuestos de Fórmulas II y III:



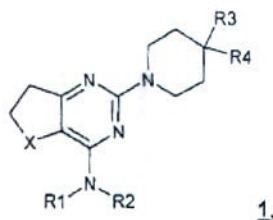
Esquema 1

4. a- La Examinadora argumenta que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de WO2009/050248 (D1) y *"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"*³ (D2).

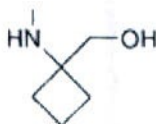
²Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 3.3.4.7.

³Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical Solids.

i) Específicamente, la Examinadora considera que el Grupo Inventivo 1 ya ha sido descrito en D1, considerando que D1 se considera el arte previo más cercano a la invención, ya que divulga compuestos derivados de piperidino-dihidrotienopirimidinas de Fórmula (1) y sus sales farmacológicamente aceptables (D1, Resumen)



donde R^2 comprende un anillo monocíclico de C_{3-10} opcionalmente sustituido por alcohol (D1, Reivindicación 1), la cual comprende el siguiente sustituyente:



y R^3 es arilo opcionalmente sustituido en la posición *orto*, *para* o *meta* por cloro y el sustituyente X es SO el cual es un centro quiral y representa los enantiómeros R y S de la molécula (D1, Reivindicación 1, pág. 43, párr. 1). La Examinadora considera que la diferencia entre la presente invención y D1 consiste en que el arte previo no ejemplifica que el sustituyente R^2 sea un grupo aminociclobutil metanol, pero dicha diferencia no aporta un efecto técnico inesperado o una ventaja en los compuestos seleccionados en la presente solicitud, ya que los agentes estudiados poseen un IC_{50} de 4.3 y 7.2 nM (pág. 36 Capítulo Descriptivo), mientras que el compuesto A con el que se comparan posee un IC_{50} de 3.3 nM, que se encuentra dentro del rango de actividad de los agentes ensayados. Adicionalmente, la invención no presenta resultados de actividad para los agentes en que el anillo A representa otros anillos aromáticos de 6 miembros y cuando el átomo de Cl se encuentra en posiciones *orto* y *meta* con la finalidad de identificar un efecto de la totalidad de la materia reivindicada.

Así, la presente invención pretende satisfacer la necesidad de seleccionar un subgrupo de compuestos con fundamento en la materia descrita en D1 los cuales son agentes terapéuticos alternativos a los agentes preferidos en D1 para el tratamiento del asma y el EPOC. No obstante, teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba los derivados de piperidino-dihidrotienopirimidina de fórmula 1, los cuales poseen un S quiral y dan lugar a los enantiómeros R y S (D1, Reivindicación 1, pág. 43, párr. 1), donde estos compuestos poseen valores de IC_{50} menores o iguales a $1\mu M$ (D1,

pág. 134) y con porcentajes de inhibición a 1 μ M superiores al 90% (Tabla A), el Grupo Inventivo 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1.

ii) De otra manera, la Examinadora evaluó el nivel inventivo del Grupo Inventivo 2, en donde argumenta que el arte previo más cercano a la presente invención es D1, diferenciándose en que D1 no ejemplifica que el sustituyente R² sea un grupo aminociclobutil metanol. Asimismo, señala que el efecto técnico que logran las nuevas configuraciones cristalinas anhidra y dihidrato del compuesto de formula III no se puede determinar debido a que la solicitud carece de estudios comparativos e información que permita establecer la ventaja de estos polimorfos frente a la material divulgada en el arte previo que ya comprendía el agente de formula III y para el cual se había evidenciado su actividad en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales o respiratorios, por lo que la invención pretende obtener polimorfos de los compuestos divulgados en el documento D1.

Sin embargo, la Examinadora argumenta que dicho problema técnico ya había sido solucionado por D2, el cual enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (D2, págs. 1 a 4, Tabla 2), y da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (D2, págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (D2, págs. 318 a 430)

Adicionalmente, D2 enseña que los hidratos representan un caso especial de solvatomorfos porque el agua no involucra aspectos relacionados con toxicidad. Por otro lado, el agua es el único disolvente que está presente en condiciones ambientales, y su absorción y posibles equilibrios entre las formas de hidrato representan una preocupación para el procesamiento, envasado, y almacenamiento. Para fines prácticos, por lo tanto, es importante determinar las estabilidades relativas de los solvatomorfos de un mismo compuesto. Los estudios de estabilidad relativa para sistemas solvatomorfo no son diferentes de aquellos para los sistemas polimórficas anhidras, excepto que la actividad del disolvente debe ser tomada en cuenta (D2, pág. 241).

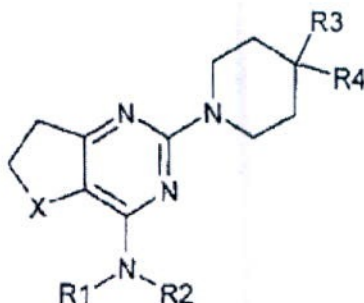
b- Con el fin de brindar mayor soporte al nivel inventivo de la presente invención, objetado por la Examinadora, me permito desarrollar mis argumentos utilizando la aproximación para la evaluación del nivel inventivo de método “problema-solución”, que utiliza la Examinadora en su examen de fondo.⁴

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.5.1.

Ante todo, cabe resaltar que de acuerdo con la Guía de la SIC, en el análisis de nivel inventivo de cualquier tipo de invención, “*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*”⁵ (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.

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

En este punto, el método “problema-solución” tenido en cuenta por la Examinadora establece que el arte previo más 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.⁶ Así, la Examinadora ha considerado para el presente caso que el documento más cercano a la invención reclamada es D1, porque divulga derivados de piperidino-dihidrotienopirimidina de Fórmula 1, a partir del cual se pueden seleccionar los compuestos de la presente invención, cuando X es S=O, R¹/R² es H y ciclobutil sustituido con alcohol, R³/R⁴ es H y fenilo o piridinilo sustituido con Cl en posición para:



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

Inicialmente, me permito resaltar un hecho que para la Examinadora es aparentemente insignificante, y es que D1 divulga **335 compuestos ejemplificados**, de los cuales los compuestos más cercanos a la presente invención son los compuestos de los Ejemplos 2, 27, 34 y 39, identificados como Compuestos A, B, C y D en la Tabla A de la presente invención (página XXX). En este sentido el Ejemplo más cercano es el Ejemplo 2, pero D1 no se sugiere nada que permitiera concluir que el compuesto A del Ejemplo 2 es el preferido en dicha solicitud, sobre los restantes 335 compuestos ejemplificados.

⁵ Ibidem

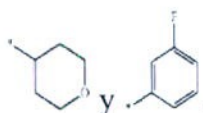
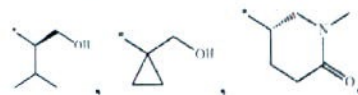
⁶ Ibidem.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Adicionalmente, D1 no describe explícitamente el grupo **hidroximetilciclobutil** de la presente

invención. De hecho, las definiciones preferidas para R^2 en D1 son



Por consiguiente, así se tome el Ejemplo 2 de D1 como el compuesto más cercano a la presente invención, no muestra el mismo grupo ya que en este caso el compuesto de Fórmula II (de la presente invención) comprende un grupo hidroximetilciclo**butilo**, mientras que en el Ejemplo 2 de D1 (y los demás ejemplos cercanos a la materia reclamada) corresponde a un grupo hidroximetilciclo**propilo** (un átomo de carbono de diferencia).

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

i) Sin embargo, a pesar de las aparentemente ligeras diferencias resaltadas anteriormente, los compuestos reclamados en la presente invención presentan un efecto técnico sorprendente e inesperado, toda vez que el Capítulo 5, página 34, del Capítulo Descriptivo muestra que los Ejemplos 1 y 2 son superiores en actividad biológica en comparación con los 4 Ejemplos de D1 que fueron considerados como los más cercanos a la presente invención (Compuestos A, B, C y D). En la Tabla C de la presente invención se observa que el Ejemplo 1 tiene un valor de IC_{50} de 4.3 nM y el Ejemplo 2 tiene un valor IC_{50} de 7.2 nM, lo cual es superior a los ejemplos presentados en el arte previo en donde el Compuesto B (Ejemplo 27 de D1) presenta un valor de IC_{50} de 66 nM y el Compuesto C (Ejemplo 34 de D1) presenta un valor de IC_{50} de 44 nM. Únicamente los Compuestos A y D (Ejemplos 2 y 39 de D1) presentan valores de IC_{50} similares a los de la presente invención (3.3 nM y 7.3 nM respectivamente).

Sin embargo, al evaluar el valor de ED_{50} respecto a la inhibición del influjo de neutrófilos inducido por LPS en el fluido de lavado broncoalveolar de ratas Wistar macho (Capítulo 5.2 Capítulo Descriptivo) de los compuestos de la presente invención en comparación con los Compuestos A y D de D1, los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención los valores para ED_{50} son de 0.31 mg/kg peso corporal y 0.1 mg/kg peso corporal respectivamente, mientras que los valores de los Compuestos A y D muestran valores ED_{50} de 1.13 mg/kg peso y 6.66 mg/kg peso. Por lo tanto los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención son entre 3 y 66 veces más potentes en ensayos *in vivo*.

Adicionalmente, en el Capítulo 5.3 del Capítulo Descriptivo muestra un ensayo en el que se determina si los compuestos de la invención son eficaces a una dosis para que no cause efectos secundarios significativos gastrointestinales (diarrea y estreñimiento) que son un problema común para los inhibidores de PDE4B. Sin embargo, el Ejemplo 1 no muestra ningún cambio en el

vaciado gástrico en una dosis 3 veces o 10 veces mayor que la ED₅₀ (0.31mg/kg) en comparación con una dosis base (0 mg/kg) y sólo un vaciado gástrico muy moderado en una hasta 30 veces mayor que la ED₅₀ en comparación con una dosis base (ver Fig. 1 y Tabla de la página 40). Además, el Ejemplo 1 no muestra tránsito intestinal alterado o mejorado en una dosis 3 veces a 30 veces mayor que la ED₅₀ en comparación con la dosis base (ver Fig. 1b).

Figura 1a:

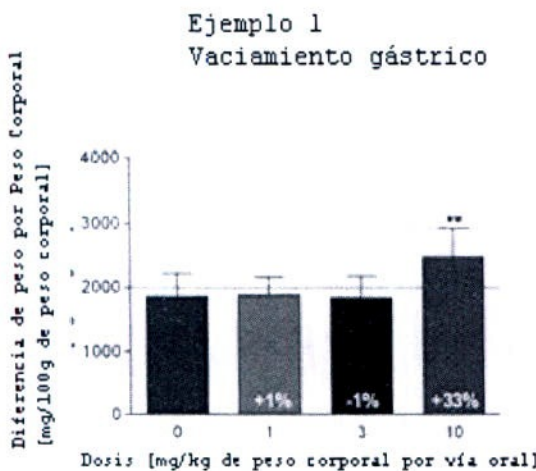
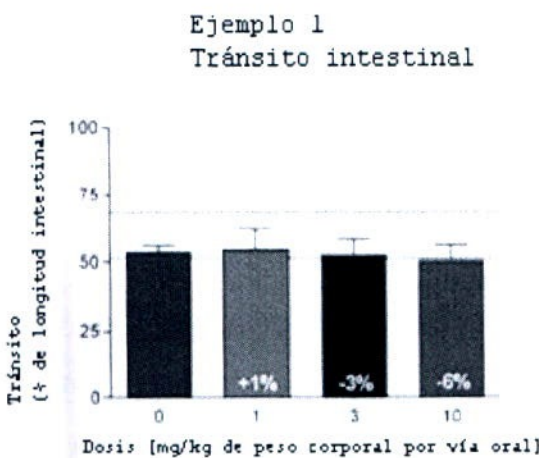


Figura 1b:



Por su parte, el Ejemplo 2 no muestra un el vaciado gástrico modificado y tampoco muestra la modificación del tránsito intestinal en comparación con una dosis base (0 mg/kg), en una dosis 3 veces a 30 veces mayor que el ED₅₀ del compuesto (0.1mg/kg) (véanse las figuras 2a y 2b y Tabla de la página 40).

Figura 2a

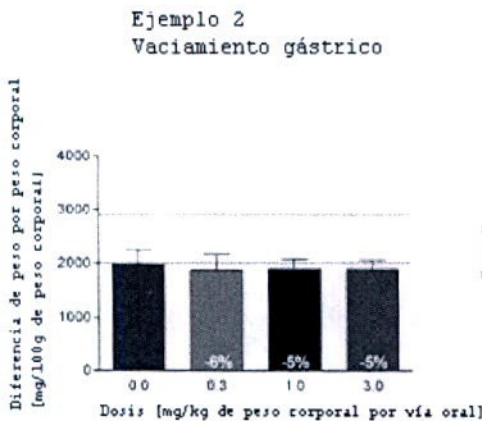
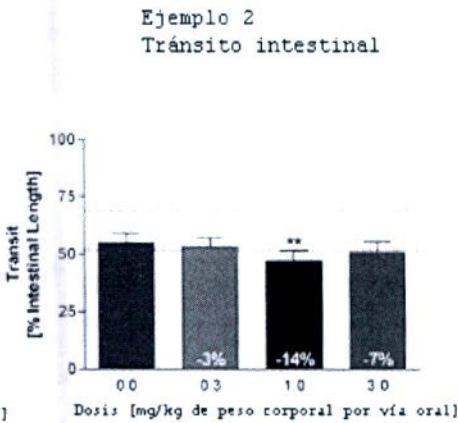


Figura 2b



En comparación con los compuestos del arte previo, los compuestos B y C de D1 presentan valores de IC₅₀ (de 66 y 44 nM) significativamente peores respecto a los Ejemplos 1 y 2 de la presente

solicitud (IC_{50} de 4,3 nM y 7,2 nM), y el Compuesto D de D1 presenta un valor de ED_{50} de 6,66 mg/kg de peso corporal el cual es significativamente peor que el de los Ejemplos 1 y 2 de la presente solicitud (valores de ED_{50} de 0,31 mg/kg de peso corporal y 0,1 mg/kg de peso corporal).

Ahora bien, para el caso del Compuesto A de D1, si bien sus resultados de ED_{50} son peores, pero no significativamente peores que los de la presente invención, me permito resaltar que al realizar un análisis de los ensayos de vaciado gástrico y tránsito intestinal del Compuesto A, llevado a cabo mediante los mismos protocolos y condiciones que los ensayos a los cuales fueron sometidos los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención, se encuentra que este compuesto es **significativamente peor** que los aquí reclamados. Particularmente, la Figura A (mostrada abajo) muestra una cantidad cada vez mayor de la diferencia de peso en el ensayo de vaciado gástrico para el compuesto A de D1 a medida que incrementa la dosis, por lo que éste conduce, en comparación con los Ejemplos 1 y 2 de la presente solicitud, a un vaciamiento gástrico y deterioro de la muestra (es decir, a efectos secundarios gastrointestinales no deseados). Adicionalmente en la Figura B (mostrada abajo) se puede ver una disminución de la longitud intestinal del compuesto A de D1. Por consiguiente el compuesto A de D1 conduce, en contraste con los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención, a un tránsito intestinal alterado desacelerado y muestra efectos secundarios gastrointestinales no deseados.

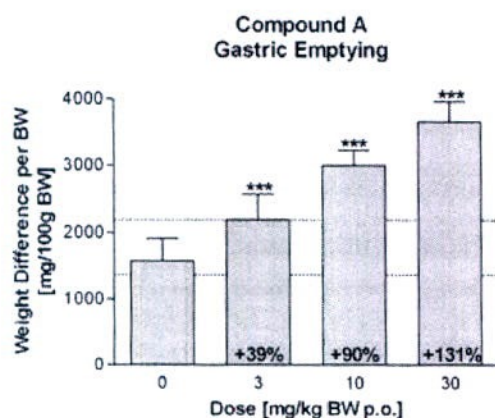


Figura A

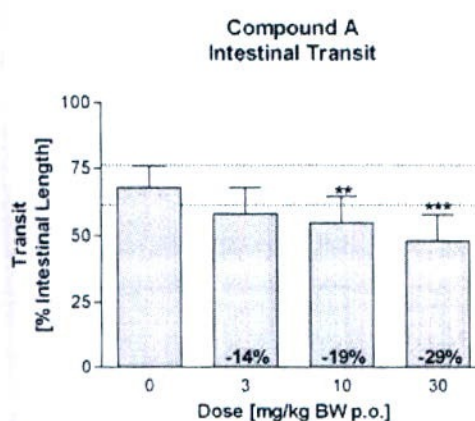


Figura B

En este punto me permito resaltar que es ampliamente conocido en el campo farmacéutico que no solo se desean compuestos que inhiban un grupo enzimático a bajas concentraciones, es decir, un IC_{50} bajo. También es ampliamente conocido y aceptado en el campo farmacéutico la importancia de obtener compuestos no solo altamente inhibidores, sino también altamente eficaces y altamente seguros. En el caso de la presente invención, se obtuvieron compuestos que no sólo inhiben la PDE4B en bajas concentraciones, como algunos compuestos conocidos en el arte previo, **sino que además la inhiben con una efectividad y ausencia de efectos secundarios que no se había logrado en el arte previo.** Respetuosamente me permito llamar la atención de la Examinadora, en

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

tanto estos resultados indican propiedades igual de importantes que el IC_{50} en el campo farmacéutico, pues no sólo basta que un medicamento inhiba una enzima involucrada en el desarrollo de una enfermedad, sino que también dicho medicamento debe ser eficiente y seguro.

D. Deducir el problema técnico objetivo

Por ende, el problema técnico objetivo que plantea la Examinadora no es válido para determinar el nivel inventivo de la presente invención, pues no incluye los efectos técnicos alcanzados por la presente invención, que consisten no solamente en obtener compuestos que inhiban PDE4B con bajas concentraciones, sino que también sean realmente efectivos y reduzcan significativamente sus efectos secundarios sobre el tracto gastrointestinal, y no simplemente obtener compuestos alternativos a los ya conocidos en el arte previo.

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.

De acuerdo con el análisis anterior, salta a la vista que la persona medianamente versada en la materia no habría llegado inequívocamente a los compuestos de la presente solicitud a partir D1, pues esta anterioridad, si bien da a conocer compuestos derivados de piperidino-dihidrotienopirimidina cercanos a la materia reclamada, no divulga compuestos de Fórmula 1, que son estructuralmente diferentes a los compuestos del arte previo, y adicionalmente enumera una lista de 335 compuestos en total sin exhibir alguna preferencia o sugerencia para buscar nuevas formas sólidas de dichos compuestos. Igualmente, D1 no enseña o sugiere en ninguna parte de su contenido que los compuestos de los Ejemplos 2, 27 34 o 39 sean de alguna manera importantes o relevantes, ni mucho menos enseña que estos compuestos no tengan perfiles de efectividad y seguridad como los demostrados en la presente invención, o que si quiera puedan llegar a tenerlos.

Así, una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna en D1 para (i) elegir los compuestos de los Ejemplos 2, 27 34 o 39 (4 entre 335 posibilidades distintas) ya que la mención de este compuesto en D1 es meramente nominal más no preferencial, (ii) modificar dichos compuestos de los Ejemplos 2, 27 34 o 39 para obtener los compuestos de la presente invención; y (iii) mucho menos esperar a que los compuestos obtenidos presenten mejores propiedades de ED₅₀ y efectos secundarios sobre el tracto gastrointestinal.

Ciertamente, la persona medianamente versada en la materia no encontraría divulgaciones ni motivaciones suficientes en D1 para obtener los compuestos de la presente invención y esperar sus efectos sorprendentes, por lo que se vería motivada a consultar un segundo documento para superar los obstáculos anteriormente mencionados. Sin embargo, tal documento no existe.

Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia, con base en las divulgaciones y enseñanzas de D1, no se vería motivada a desarrollar, sin esfuerzo alguno, los compuestos de la presente invención, ni a esperar con razonable expectativa la significativa mejora en la efectividad y reducción de efectos secundarios sobre el tracto gastrointestinal de los mismos, pues para ello dicha persona tendría que (i) inmediatamente seleccionar 4 de 335 compuestos de D1, (ii) decidir sin duda alguna modificarlos estructuralmente, y (iii) de alguna manera deducir que tales modificaciones le permitirían incrementar significativamente la efectividad y reducir de manera importante los efectos secundarios bien conocidos de los inhibidores PDE4B.

ii) Vale la pena recordar en este punto que el hecho que sea posible realizar un invento, no significa que llevarlo a cabo sea predecible. Esto es, el hecho de que exista una ínfima posibilidad de que la persona medianamente versada en la materia hubiese superado todos los obstáculos que le presenta D1 y contra todos los pronósticos hubiese llegado a la presente invención, no hace que el invento aquí reclamado sea obvio, pues lo que se busca al analizar el nivel inventivo de una invención es las motivaciones que inequívocamente llevarían a dicha persona a ese invento.

Es decir, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que los cristales aquí reclamados ahora existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. De hecho, no puede olvidarse que el análisis de patentabilidad establecido en el MAP, implica que: *"...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...se debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir*

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

*antes de la invención*⁷ (énfasis fuera del texto). Es decir, para el presente caso, el simple hecho de tener conocimiento sobre la posibilidad de desarrollar compuestos inhibidores de PDe4B, a partir de D1, no es suficiente para concluir que la presente invención no es inventiva. Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Así, en el caso hipotético que una persona medianamente versada en la materia se viese motivada a desarrollar compuestos adicionales a algunos compuestos descritos en D1, pero sin relevancia alguna, nada le permitiría de manera alguna predecir u obtener los compuestos con sus perfiles de efectividad y seguridad de la presente solicitud, debido a que este documento no enseña que de manera obvia y evidente se deban hacer los cambios estructurales necesarios para obtener los compuestos reclamados, y que dichos cambios indudablemente implicarían una mejoría en los valores de ED₅₀ y en la reducción de efectos secundarios sobre el tracto gastrointestinal.

Así, para la persona medianamente versada en la materia, la presente invención no resulta obvia a partir del arte previo citado por la Examinadora. Por su parte, siguiendo las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia habría estado motivada a obtener más de los 335 compuestos de D1, sin ninguna claridad y certeza de las propiedades biológicas de los mismos.

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 documentos⁸. 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**⁹. 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*

⁷ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1

⁸ *Ibid.* Sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁹ *Ibid.* Sección 10.8.1.

*obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*¹⁰ (énfasis fuera del texto).

Por consiguiente nada en D1 proporciona enseñanzas o sugerencias que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a los compuestos de la presente invención, que tienen una efectividad y seguridad desconocidas por el arte previo. Adicionalmente, no hay ninguna divulgación en D1 que hubiera sugerido a la persona medianamente versada en la materia que se podría obtener tales efectos con los compuestos reclamados.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar los compuestos de la presente invención de manera específica y esperar los resultados de los mismos, por lo cual la presente solicitud reviste nivel inventivo.

c- En cuanto a las formas cristalinas reclamadas en las nuevas Reivindicaciones 6 a 8, me permito resaltar que el nivel inventivo de estas debe ser reconocido bajo los mismos argumentos anteriormente expuestos, pues tales sólidos corresponden a modalidades preferidas de los compuestos de Formula I, reclamados en la Reivindicación 1. De esta manera, los requisitos de patentabilidad de los polimorfos reclamados recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los compuestos de la Reivindicación 1, los cuales se cumplen a cabalidad, como lo demostré a lo largo del presente memorial.

Sin embargo, y en gracia de discusión, me permito resaltar que D1 no se refiere a ningún cristal o forma amorfa del compuesto A, o de alguno de los compuestos citados en éste. De hecho, D1 en el párrafo [0234] se refiere a diferentes ácidos que se pueden emplearse para formar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos, y estrategias para prolongar el efecto de un fármaco, pero no hace mención específica a ningún cristal. Además, D1 no describe estructuras ni muestra datos que permitan realizar la caracterización de una estructura cristalina. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a escoger uno de 335 compuestos diferentes y una de sus sales o solvatos para llegar a las estructuras cristalinas de la presente invención.

En cuanto a D2, me permito indicar que este documento corresponde simplemente a un texto de consulta que enseña las generalidades de la obtención y caracterización de cristales de compuestos farmacéuticos, pero estos conocimientos generales no son guía suficiente para que una persona

¹⁰ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

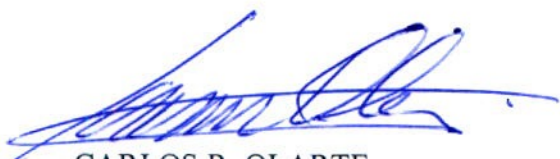
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

medianamente versada en la materia considere que, sin lugar a dudas, va a obtener d manera obvia e inmediata los cristales de las Reivindicaciones 6 a 8, con todas sus características estructurales y efectos ya mencionados a lo largo del presente memorial.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su 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,

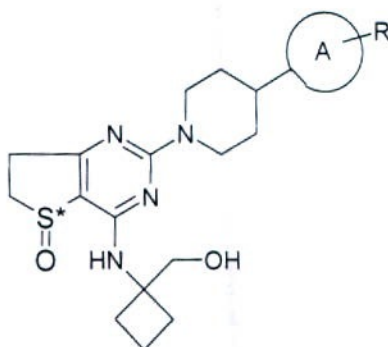


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

ANEXO: - Capítulo Reivindicatorio Modificado.
 - Recibo de pago por 1 reivindicación adicional.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

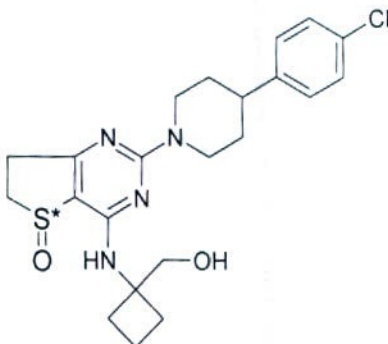
1. Compuesto de fórmula I:



I,

en donde el Anillo A es seleccionado de un grupo que consiste de fenilo y pirimidinilo;
en donde R es Cl y está ubicado en la posición *para* del anillo A;
en donde S* es un átomo de azufre que representa un centro quiral;
y todas las sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

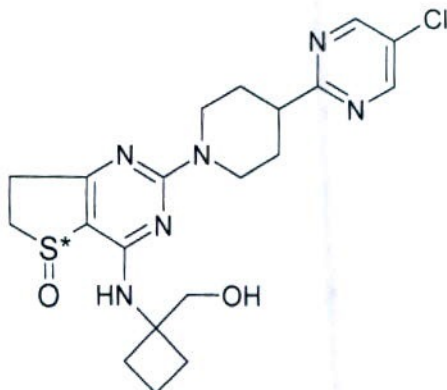
2. El compuesto en conformidad con la Reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula II:



II,

y todas las sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

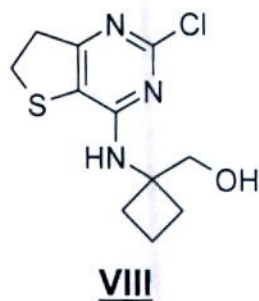
3. El compuesto en conformidad con la Reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula III:



III,

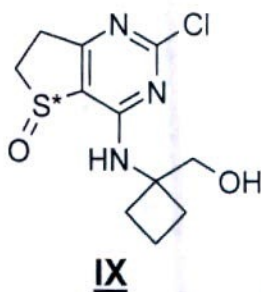
y todas las sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

4. El compuesto en conformidad con una de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde S* representa un átomo de azufre que representa un centro quiral que está en la configuración R.
5. El compuesto en conformidad con una de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde S* representa un átomo de azufre que representa un centro quiral que está en la configuración S.
6. El compuesto anhidro cristalino de fórmula **III** en conformidad con la Reivindicación 3, que muestra picos reflejos en el diagrama de difracción en polvo de rayos X con valores d de 4,62 Å, 6,82 Å, 10,09 Å, 4,94 Å, 3,93 Å, 3,19 Å, 19,70 Å, 4,13 Å y 3,59 Å.
7. El compuesto anhidro cristalino de fórmula **III** en conformidad con la Reivindicación 3, que muestra picos reflejos en el diagrama de difracción en polvo de rayos X con valores d de 4,62 Å, 4,17 Å, 3,66 Å, 3,73 Å, 18,47 Å, 5,22 Å, 4,49 Å, 3,20 Å, 4,27 Å y 4,09 Å.
8. El compuesto dihidratado cristalino de fórmula **III** en conformidad con la Reivindicación 3, que muestra picos reflejos en el diagrama de difracción en polvo de rayos X con valores d de 4,12 Å, 4,29 Å, 5,15 Å, 3,95 Å y 3,36 Å, 4,50 Å, 4,64 Å, 8,60 Å, 4,43 Å y 4,74 Å.
9. La composición farmacéutica que comprende un compuesto en conformidad con una de las Reivindicaciones 1 a 8.
10. El intermediario de fórmula **VIII**:



y sus sales.

11. El intermediario de fórmula **IX**:



en donde S* significa un átomo de azufre que representa un centro quiral,
y sus sales.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0078537

Bogotá D.C., Julio 14 de 2015 - 16:32:46

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	75610	07/07/2015	202.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	32.000.00
			\$32.000.00

SON: **TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-042259- -00003-0000

Fecha: 2015-07-14 16:43:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2015 - 16:32:47