

1

LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-011125-00005-0000

Fecha: 2015-05-11 16:54:07 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act: 523 RESPUESTA Folios: 6

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE LLC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "4-(8-METOXI-1-((1-METOXIPROPAN-2-IL)-2-(TETRAHIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-1 H-IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-7-IL)-3,5-DIMETILISOXAZOL Y SU USO COMO INHIBIDOR DE BROMODOMINIO".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 14-011.125.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 17 de Febrero de 2015.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **1423**, en relación con Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, Claridad del Capítulo Reivindicatorio y Nivel Inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO**

El Señor Examinador objeta las reivindicaciones 8 a 10 aduciendo que los usos y productos caracterizados por su uso no se consideran materia patentable.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que el solicitante ha decidido **eliminar las reivindicaciones 8 a 10 presentadas originalmente**, con lo cual se supera la objeción realizada por el Señor Examinador a éste respecto.

4. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada los novedosos compuestos de fórmula (I) correspondientes a 4-(8-metoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol, los cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

Nuevas reivindicaciones 1 a 6: Corresponden a las reivindicaciones 1 a 6 originalmente presentadas.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **7 a 10** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 6 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas estructurales esenciales de los compuestos de fórmula (I), los cuales son objeto de la presente solicitud y cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

5. **CLARIDAD A LAS REIVINDICACIONES**

De conformidad con los argumentos expuestos por el Señor examinador en su Concepto Técnico, el capítulo reivindicatorio originalmente presentado carecen de claridad y concisión porque:

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-7 no son concisas porque la definición de sal es general, se sugiere restringir la solicitud a las sales que han sido probadas, es decir, que se encuentren debidamente sustentadas a través de ejemplos concretos, para éste caso en particular la sal probada es la clorhidrato".*

Con el fin de superar las observaciones anteriormente señaladas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la reivindicación 7 ya no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente aplicación.

Por otro lado me permito resaltar que una formulación comercial de manera general y alternativa está comprendida por un compuesto en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto es el encargado de actuar y de lograr el objetivo planteado, que en el caso puntual de esta aplicación cumple la función de inhibidor de Bromodominio.

Además de lo anterior, me permito llamar la atención del Señor Examinador en que el objeto principal de la presente aplicación se centra en proteger el compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos se caracterizan por tener dentro de su estructura un átomo quiral que permite obtener isómeros S y R, los cuales cumplen de igual manera con la estructura de fórmula (I), siendo evidente que estos compuestos son los que actúan como inhibidores de Bromodominio, y por ende los que se buscan proteger.

En consecuencia, no es razonable limitar la presente aplicación a compuestos de formula (I) y su sales clorhidrato farmacéuticamente aceptables ejemplificadas, ya que claramente la solución aportada por la invención o el objeto de la invención lo constituyen los compuestos de fórmula (I) que se reclaman, los cuales cuentan con pleno sustento a lo largo de la descripción.

A la luz de lo anterior, es evidente que la nueva reivindicación 1 constituye la generalización del tipo de compuestos útiles como inhibidores Bromodominio y define de manera clara y concisa a los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, se considera que se supera completamente la objeción a este respecto.

- ✓ *"Las reivindicaciones 5-6 reclaman una composición que incluye al compuesto 4-(-8-metoxi-1-((1-metoxipropan-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-C]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol sólo o combinado con otros ingredientes activos, incorporado(s) en excipientes farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las composiciones deben definirse mediante la denominación común internacional de los ingredientes junto con el nombre común de los excipientes 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. En cuanto a la combinación del compuesto 4-(-8-metoxi-1-((1-metoxipropan-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-C]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol y otros posibles ingredientes activos seleccionados de una lista, es necesario establecer la sinergia entre ellos para establecer el efecto técnico inesperado o sorprendente frente al estado de la técnica. Por lo anterior, se sugiere eliminar dichas cláusulas."*

Ante el anterior señalamiento, muy amablemente me permito señalar que, contrario a lo que sugiere el señor Examinador, la composición farmacéutica de la nueva reivindicación 5 y el producto farmacéutico de combinación de la nueva reivindicación 6 no deben ser definidos por los nombres de sus excipientes ni las proporciones de sus ingredientes activos puesto que el principal objeto reclamado en la presente invención son compuestos de

formula (I) que actúan como inhibidores Bromodominio específicamente y no una composición farmacéutica como tal.

En este sentido, me permito resaltar que, respecto a la suficiencia y claridad en nuevos compuestos, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en su numeral 2.7.3, menciona lo siguiente:

"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 generales (...)"
(Subrayado fuera del texto).

Frente a lo anterior, es evidente que la materia reivindicada en las nuevas reivindicaciones 5 y 6 constituyen un "derecho" del solicitante, el cual, al reclamar un nuevo compuesto, puede incluir la correspondiente composición farmacéutica y el producto de combinación en el capítulo reivindicatorio. Es por ello que, al no ser el objeto exclusivo que se reclama en la presente invención, dicha composición farmacéutica y el producto de combinación no deben ser definidos a partir de la proporción de sus componentes ni se deben presentar ejemplos concretos de los mismos.

Consecuentemente, la persona del oficio normalmente versada en la materia, a partir de la suficiente información de la memoria descriptiva, estaría en la capacidad de determinar las composiciones y combinaciones que contienen los compuestos de fórmula (I) que corresponden a 4-(8- metoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5- c]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol. En vista de todo lo anterior, solicito amablemente retirar la objeción realizada al respecto.

- ✓ *"La reivindicación 7 no es clara porque indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere hacer la aclaración respectiva."*

Ante dicho señalamiento, también me permito manifestar que, tal y como se expuso en el numeral 4 del presente memorial, la reivindicación 7 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

Finalmente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos de fórmula (I) útiles para actuar como inhibidores Bromodominio, y por lo tanto, se define la invención a través de sus características técnicas esenciales. En este sentido, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD**

De otro lado, el Señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la solicitud en cuestión, basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

D1 → WO2011054846

D2 → US2004/0147543

En este sentido, el señor Examinador argumenta que la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes 2 a 7 carecen de nivel inventivo, exponiendo que dichos documentos se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga compuestos derivados de imidazo[4,5-C]quinolinas como inhibidores de los bromodominios, útiles en el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes y afecciones inflamatorias.

Por otro lado, el documento D2 divulga compuestos derivados de arilimidazoquinolinas como inhibidores de la síntesis de citoquinas, útiles en el tratamiento de infecciones virales y cáncer.

Además de esto, el Señor Examinador menciona que la diferencia entre el compuesto, definido en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en que el compuesto reclamado presenta enlazado al nitrógeno de la posición 1 del anillo imidazol un radical metoxipropanil, mientras que el compuesto revelado en el documento D1 presenta en la misma posición un radical fluorofeniletíl.

Asimismo, el Señor examinador afirma que no se observa un efecto técnico sorprendente o inesperado atribuible a la diferencia expuesta. Simplemente se observa que el compuesto reclamado presenta una actividad pCI50 entre 6,0-7,0 mientras que los compuestos revelados en el documento D1 presentan una actividad pCI50 mayor o igual a 5,0. En cuanto a la actividad del compuesto reclamado sobre líneas celulares de cáncer de mama, éste presenta una actividad inhibitoria gIC50 de 537nM, mientras que los compuestos divulgados en el documento D1 presentan una actividad inhibitoria gIC50 en líneas celulares de cáncer de mama comprendida entre 432nM-11100nM.

Sin embargo, el Señor Examinador establece que la unión de radicales éter alquílicos al nitrógeno de la posición 1 del anillo imidazol en compuesto útiles en el tratamiento del cáncer e infecciones virales, está revelado en el documento D2 que enseña compuestos derivados de aril-imidazoquinolinas como inhibidores de la síntesis de citoquinas, útiles en el tratamiento de infecciones virales y cáncer.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tendría suficiente motivación para enlazar al nitrógeno de la posición 1 del anillo imidazol del compuesto revelado en el documento D1 un radical éter alquílico de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la reivindicación se considera obvia.

Con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado es inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, a continuación me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

6.1. No existe motivación para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2:

De conformidad con lo señalado por el señor Examinador en su Concepto Técnico, el documento D2 enseña una serie de compuestos de imidazoquinolina que actúan como inhibidores de la biosíntesis de citoquinas. Por lo tanto una persona experta en el arte, cuando desee proporcionar inhibidores alternativos a los compuestos presentados en el documento D1, no se sentiría motivado en combinar las enseñanzas de D1 y D2 debido a la ausencia de cualquier descripción o sugerencia en estos documentos, en cuanto a que la inhibición de la biosíntesis de citoquinas se logró a través de la inhibición de la familia BET de Bromodominio específicamente.

No obstante, después de una atenta lectura del documento D2, me permito llamar la atención del Señor Examinador en dicho documento ofrece pocos o ningún dato biológico específico que demuestre la utilidad de los compuestos descritos anteriormente.

En vista de todo lo anterior, me permito reiterar que es claro que **ningún inhibidor de la Familia BET de Bromodominio fue sugerido o dado a entender por ninguno de los dos documentos del arte previo.** Con la modificación al capítulo reivindicatorio descrita en el numeral 4 del presente memorial, se evidencia que el alcance de la materia de la invención es ahora mucho más específico y diferente a la información divulgada en el estado de la técnica anterior.

Es así como **me permito manifestar que una persona versada en la materia no se vería motivada a** enlazar al nitrógeno de la posición 1 del anillo imidazol del compuesto revelado en el documento D1 un radical éter alquílico de acuerdo con lo divulgado en el

documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud **puesto que no existe sugerencia o evidencia alguna en el arte previo sobre dicha modificación.**

Con todo lo anterior, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en la modificación del anillo imidazol y se evidencia el nivel inventivo del objeto reclamado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud sobre lo divulgado en el arte previo.**

6.2. La combinación de los documentos D1 y D2 no permite llegar a la materia reclamada en la presente invención:

Ahora bien, en concordancia con lo estipulado por el señor Examinador, el documento D2 representa una amplia divulgación y proporciona compuestos que tienen múltiples variables alternativas.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito llamar la atención del Señor Examinador, en que el documento D2 describe más de mil ejemplos y **ninguno de ellos presenta en su estructura el grupo metoxipropan-2-il específicamente**, el cual corresponde al grupo mencionado dentro de los compuestos de la presente invención. En relación a esto, me permito resaltar que el compuesto del ejemplo 207 del documento D2 solo incluye el isómero del grupo metoxipropan-1-il, el cual evidentemente es distinto a los grupos de los compuestos de la presente aplicación, ya que difieren en su posición.

Además de lo anterior, me permito llamar la atención del Señor Examinador que según lo expuesto por él, la combinación de las enseñanzas de dichos documentos se centraría únicamente en la variable R1 del documento D2, omitiendo otros aspectos estructurales de los compuestos. En particular lo que el documento D2 enseña es que el grupo amino primario dentro del anillo fusionado es una característica estructural esencial, y tal grupo **no está presente** en los compuestos reclamados en esta invención.

En adición a lo anterior, me permito resaltar que el compuesto del ejemplo 207 del documento D2, además se caracteriza por exhibir diferencias estructuralmente marcadas como el grupo R, el cual carece de la presencia de grupos como el metoxilo y el tetrahidropirano, en comparación a los compuestos reclamados en la presente aplicación.

En vista de las anteriores diferencias, me permito señalar que es claro que la persona versada en la materia no combinaría las enseñanzas de los documentos D1 y D2 para obtener compuestos que tienen un grupo metoxipropan-2-il en el nitrógeno en la posición 1 del anillo de Imidazol.

Además de esto, tal modificación estructural no es enseñada o incluso sugerida por los documentos del estado del arte.

En vista de lo anterior, dado que los documentos utilizados no pueden afectar la patentabilidad de la presente invención, es claro que los compuestos reclamados en la presente invención y su aplicación como inhibidores de Bromodominio de la solicitud en estudio cumple con los requisitos de patentabilidad y, por lo tanto, es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. **CONCLUSIÓN**

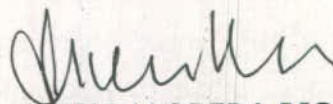
Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos de fórmula 4-(8-metoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol útiles como inhibidores de Bromodominio, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que compuestos de la fórmula ya mencionada, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, gozan de un inequívoco carácter inventivo y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **56 y 57** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **6 reivindicaciones**.

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

Señor Superintendente,

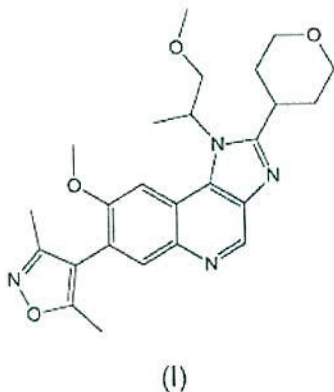


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

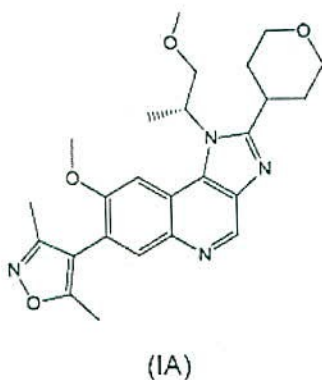
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) que es 4-(8-metoxi-1-(1-metoxipropan-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol



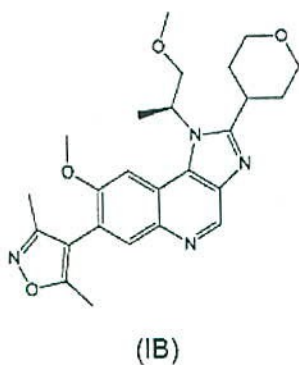
o una sal del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (IA) que es 4-(8-metoxi-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol



o una sal del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (IB) que es 4-(8-metoxi-1-((S)-1-metoxipropan-2-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol



o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 4 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. Un producto farmacéutico de combinación que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 4 conjuntamente con uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes.