



No. 14-198153- -00004-0000

Fecha: 2015-10-05 16:48:16
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 9**OLARTEMOURE**

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. MoureAlexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhiset Suárez
Liliana Galindo

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera

Barranquilla

Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 14-198.153

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE
BENZOXADIAZACICLOTETRADECINONA"

Solicitante: PFIZER INC

Nuestra Ref.: P2014/000108

RESPUESTA AL OFICIO No. 6030, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 022,**DE FECHA 02 DE JUNIO DE 2015****(SEGUNDO 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 de prórroga 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 originalmente presentado.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 1, 3 a 13 y 15 a 23;
- la Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 2, en la que se limita R¹ a hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆; R² a alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -S(O)_tR⁷, -OR⁷ y -CN; A se limitó a fenilo, piridina, pirazol, triazol, isotiazol y isoxazol; R³ y R⁴ de acuerdo con la antigua Reivindicación 7;
- se incluye la nueva Reivindicación 2, la cual encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo páginas 91 y 291;
- la nueva Reivindicación 3 corresponde a la antigua Reivindicación 14.

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. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que el título es ambiguo, impreciso y no refleja la material que se pretende proteger, además el Examinador argumenta que se debe retirar la alusión a métodos de tratamiento.

b- Atendiendo la sugerencia del Examinador, me permito modificar el título de la presente solicitud como sigue:

“DERIVADOS DE BENZOXADIAZACICLOTETRADECINONA”

3. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 15 a 23 no son materia patentable, ya que hace referencia a un método de tratamiento.

b- Me permito respetuosamente llamar la atención del Examinador respecto a las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde las Reivindicaciones 15 a 23 fueron completamente eliminadas, tal como lo mencioné en el punto 1 del presente memorial. Por lo tanto considero superada cualquier objeción referente a dichas reivindicaciones.

4. a- El Examinador presenta las siguientes objeciones acerca de la claridad y concisión de las reivindicaciones:

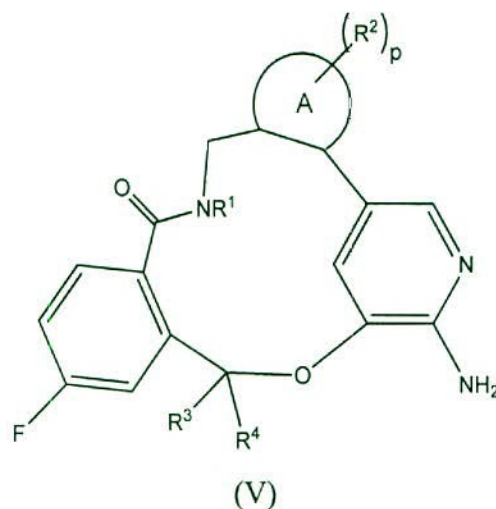
- considera que el Capítulo Reivindicatorio es muy amplio y carece de claridad y concisión;
- la Reivindicación 1 no es concisa ya que las definiciones de R^1 , R^2 , R^7 y R^8 son demasiado amplias, ambiguas e imprecisas. Por lo cual se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger.
- el Examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, de acuerdo con la siguiente tabla:

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

R ¹ es	Hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , y cicloalquilo C ₃ -C ₆
R ₂ es	alquilo C ₁ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₆
A es	es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol.
R ₃ y R ₄	son de modo independiente, hidrógeno y alquilo C ₁ -C ₆
X es	-C(O)N(CH ₃)
Y y Z son	N

b- i) En primer lugar, una vez más, me permito llamar la atención sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, como está descrito en el punto 1 del presente memorial, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 1, 3 a 13 y 15 a 23. De esta manera considero superada cualquier objeción referente a dichas reivindicaciones.

ii) Por su parte, la nueva Reivindicación 1 ahora reclama única y exclusivamente un compuesto de la fórmula (V) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



en donde A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , p y t se encuentran debidamente definidos y fueron limitados, con la finalidad de mejorar la clara y concisa.

Sin perjuicio de 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 debería existir obligación alguna de limitar los compuestos reivindicados, y mucho menos limitar únicamente a los

compuestos ejemplificados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

Sin embargo, tal y como lo he señalado, los compuestos de la invención fueron limitados a los compuestos de Fórmula V y de la misma forma sus sustituyentes fueron limitados (A, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, p y t). De esta manera, dichos compuestos se encuentran totalmente definidos estructuralmente y considero superada cualquier objeción al respecto.

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.

5. a- El Examinador considera que la presente invención carece de unidad de invención ya que se refiere a 5 grupos inventivos definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo Inventivo 1: Compuesto de Fórmula (I) (Reivindicaciones 1, 4 a 7 y 14);

Grupo Inventivo 2: Compuesto de Fórmula (V) (Reivindicación 2);

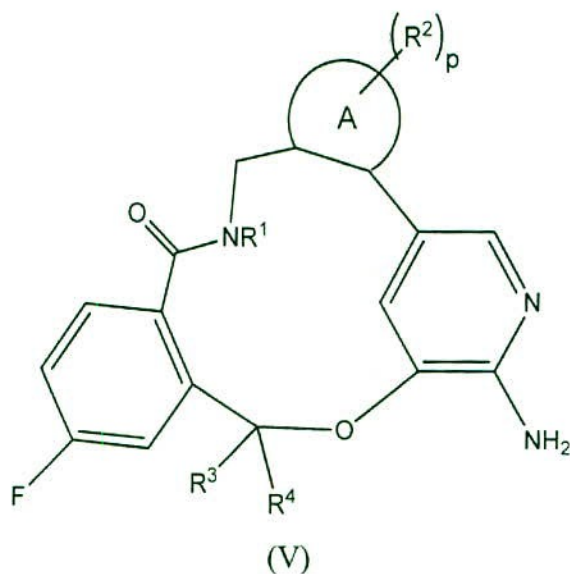
Grupo Inventivo 3: Compuesto de Fórmula (VI) (Reivindicación 3);

Grupo Inventivo 4: Compuesto de Fórmula (XV) (Reivindicación 8);

Grupo Inventivo 5: Compuesto de Fórmula (XVI) (Reivindicaciones 9 a 13).

El Examinador considera que el objeto reclamado en el grupo inventivo 1 se encuentra en las enseñanzas de WO2011/138751 (D1). Al igual considera que el problema a resolver en la presente invención consiste en suministrar derivados macrocíclicos que inhiben la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y por tanto adecuados contra trastornos proliferativos celulares anormales, tales como cáncer. Sin embargo, la solicitud presenta 5 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente.

b- En respuesta a dicha objeción, me permito llamar la atención sobre las drásticas limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde ahora se reclama el compuesto de la fórmula (V) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



en donde A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , p y t se encuentran debidamente definidos. Por lo tanto, de acuerdo a los grupos inventivos citados por el Examinador, con las limitaciones realizadas, la presente invención se limita al Grupo Inventivo 2. Por lo cual considero superada la objeción referente a la unidad de invención ya que únicamente se reclaman compuestos de Fórmula (V).

6. a- El Examinador argumenta que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de (D1).

El Examinador presenta los argumentos de nivel inventivo frente al Grupo Inventivo 1, argumentando que D1 es considerado el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga derivados heterocíclicos inhibidores de la actividad enzimática ALK y por tanto adecuados contra cáncer. La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en el enlace entre la sustitución del fenilo y la sustitución del heteroarilo, para formar el macrociclo.

Sin embargo, esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que no existe soporte comparativo que permita reconocer una mejoría de los compuestos de la presente invención, con los que ya se revelan en el arte previo, que también actúan como inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). El Examinador argumenta que al revisar los ensayos que se mencionan en el Capítulo Descriptivo, encuentra que en el ensayo celular ELISA de fosfo-ALK (Tyr1604) para WT EML4-ALK y L1196M EML4-ALK, se reportan datos en IC_{50} , de entre 0,18 nM y $> 10 \mu M$. Es decir que los datos allí reportados son estadísticamente similares a los que ya se revelaban en D1 ya que el rango que se observa, para el mismo ensayo en los compuestos de D1, en IC_{50} , es de entre 0,793 nM y $10 \mu M$. Es decir que no se encuentra un efecto técnico sorprendente atribuible a las diferencias estructurales propuestas.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Del mismo modo, argumenta que las modificaciones en los sustituyentes o anillos de compuestos conocidos son posibilidades plenamente conocidas para la persona medianamente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes o en los heteroátomos de anillos conocidos, como ocurre con los isósteros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales (el Examinador lo cita como nota al pie). Por lo tanto, el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿cómo proporcionar derivados macrocíclicos que inhiben la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y por tanto adecuados contra trastornos proliferativos celulares anormales, tales como cáncer, alternativos a los ya revelados en D1?*

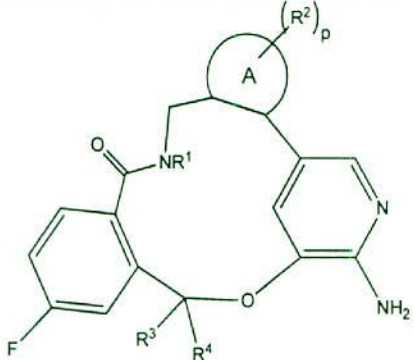
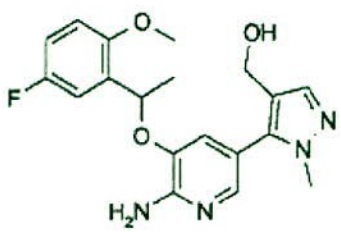
Sin Embargo, D1 ya realiza sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, particularmente revela compuestos que son estructuralmente muy cercanos a los compuestos de la presente invención, como el compuesto del Ejemplo 18, que además también son inhibidores de la actividad enzimática ALK.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora en cuanto a las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto del cual se eliminaron las Reivindicaciones 1, 3 a 13 y 15 a 23, entre otras. Por lo tanto, D1 no afecta la materia reclamada en la nueva Reivindicación 1.

ii) Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, los grupos inventivos 1 y 3-5 fueron eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y considerando que el Examinador solo eleva objeciones de nivel inventivo sobre el grupo inventivo I, en tanto dicho grupo fue eliminado, considero superadas las objeciones de nivel inventivo.

Así las cosas, en caso de que el Examinador considere que existen objeciones frente al nivel inventivo de los compuestos del Grupo 2, amablemente solicito se emita un segundo examen de fondo con dichas objeciones.

iii) Pese a lo anterior, cuanto a D1 me permito señalar que el Examinador ignora las amplias diferencias estructurales entre D1 y la presente invención. En particular, el Examinador cita el compuesto del Ejemplo 18, el cual incluye un sustituyente 2-metoxi en el anillo fluorofenilo y un sustituyente hidroximetil en el anillo pirazol en la posición que corresponde a la unión del macrociclo de los compuestos reclamados, tal y como se muestra a continuación:

Presente Invención	D1
	 Ejemplo 18

Es decir, los compuestos de D1 poseen diferencias estructurales evidentes frente a los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de D1 no presentan dentro de su estructura un macrociclo, que corresponde a una característica esencial de los compuestos de la invención, más aún, los alrededor de 145 ejemplos ilustrados en D1 no comprenden una estructura con un anillo macrocíclico como lo hace la presente invención.

Por lo cual la persona medianamente versada en la materia no habría tenido una expectativa razonable de éxito basado en D1, ya que no está motivada a generar estructuras macrocíclicas, esperando que dichas estructuras conserven la actividad de ALK.

Además, ninguno de los compuestos en D1 incluye un resto carboxamida en la posición 2, que corresponde a la lactama del macrociclo. De esta manera es evidente que D1 enseña que hay una preferencia por un grupo metoxi, halo, ciano o un heterociclo de 5 miembros que contiene nitrógeno, en particular un anillo de triazol, en la posición 2 (D1, página 23). Por tal motivo, nada en D1 enseña o sugiere la sustitución de este grupo con un resto carboxamida, y ciertamente nada sugiere la formación de un sistema de anillo de lactama macrocíclica.

En este punto vale la pena señalar que el 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.¹ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte**

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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

previo². Por lo tanto y en vista de que D1 no describe los compuestos específicos aquí reclamados, la persona medianamente versada en la materia no podría haber llegado a ella de manera obvia, evidente, e inmediatamente basándose en D1.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora 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.

² Ibidem. Sección 10.8.1.

