

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CC

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 08-055479- -00004-0000

Fecha: 2012-05-18 15:57:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Re: PI.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 2,4,5-TRIFENIL IMIDAZOLINA COMO INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE LAS PROTEÍNAS P53 Y MDM2 PARA USO COMO AGENTES ANTICÁNCER".-Clase C07D 233/22.-Expediente número 08-055.479-

1. Me refiero al auto dictado por ese despacho notificado por fijación en lista de 29 de Febrero de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **03189** con respecto al Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan las mencionadas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la presente solicitud.

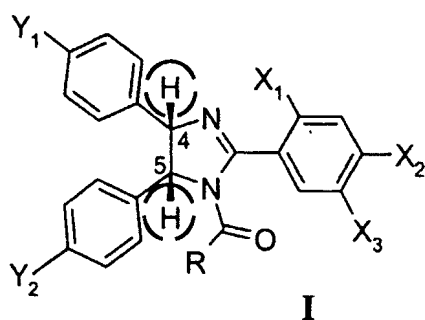
3. **NIVEL INVENTIVO.**

En su ya referenciado Concepto Técnico, el Señor Examinador indica que la solicitud en estudio carecería de altura inventiva a la luz de las enseñanzas del documento **WO 2005110996 (D1)**.

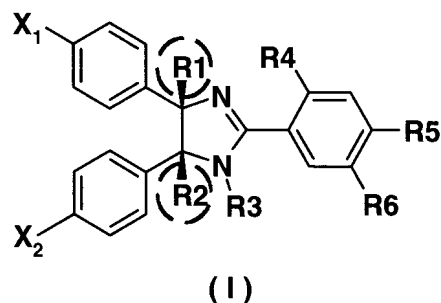
En este sentido, el Señor Examinador asegura que: *"la persona del oficio normalmente versada en la materia, contemplaría sustituciones de los átomos H divulgadas en el documento D1, correspondientes a los radicales R1 y R2, del compuesto de la reivindicación 1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia"*.

Con respecto a este señalamiento **me permito resaltar que las enseñanzas de D1 no conducen de manera inequívoca a obtener los compuestos que son reclamados por la presente solicitud, y mucho menos a predecir su mejorada actividad biológica.**

En conexión con lo anterior, me permito señalar que, tal como lo indica el Señor Examinador, la principal diferencia entre los compuestos de D1 y los de la presente invención es la ausencia de sustituyentes adicionales en las posiciones 4 y 5 del anillo de imidazol en D1, los cuales sí se encuentran dentro de los compuestos de la invención:



Compuestos de D1



Compuestos de la presente invención

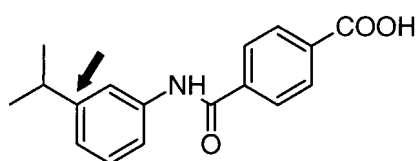
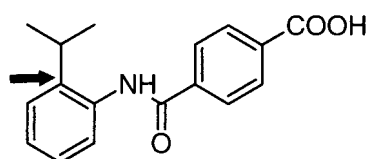
Ahora bien, aún cuando los sustituyentes R^1 y R^2 en la presente invención se seleccionan entre el grupo que consiste de $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$, (con la condición de que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno), la persona versada en la materia no podría suponer de manera anticipada que esta modificación estructural no tendría efectos adversos en la actividad biológica de las moléculas, especialmente si se toma en consideración que el documento D1 no sugiere la sustitución en estas posiciones, aún con grupos pequeños.

En efecto, a partir de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia supondría que para obtener compuestos con actividad inhibitoria de la interacción de las proteínas p53 y MDM2 debería buscar sustituir la molécula en cualquier posición pero no incluir un sustituyente adicional en las posiciones 4 y 5 del anillo de imidazol, toda vez que todos los compuestos cobijados por D1 y sus más de 150 realizaciones preferidas mantienen estas posiciones libres de una sustitución adicional a la del grupo fenilo.

Por lo tanto, **nada en las enseñanzas de D1 conduciría a la persona versada en la materia a pensar en modificar de forma particular esta sección estructural con la expectativa de tener compuestos con una alta actividad farmacológica.**

En este sentido considero pertinente llamar la atención a ese Despacho al hecho que dentro del campo técnico de la química médica es aceptado que aún pequeñas modificaciones estructurales podrían llegar a tener un efecto significativo en la actividad de un compuesto, en particular si dichos cambios afectan específicamente la región estructural de dicho compuesto que interactúa con la molécula biológica objetivo.

Tan es así, que el solo cambio de posición de un sustituyente puede traducirse en la completa inactivación del compuesto. Como ilustración de este hecho me permito referirme a algunas benzamidas que han sido evaluadas en su actividad retinoide, las cuales se muestran en la siguiente figura¹.

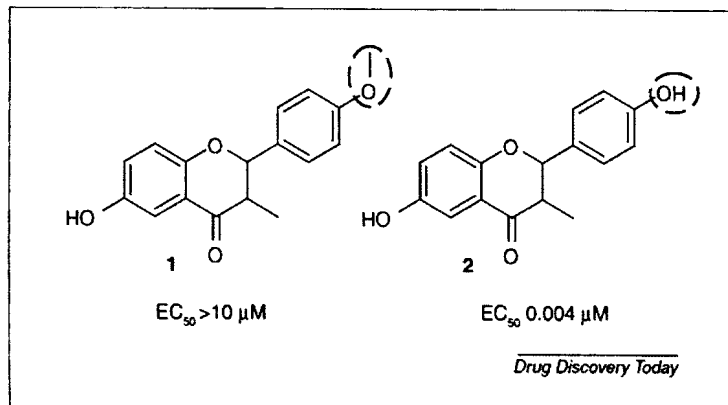
**Am32**ED₅₀ = 6,8 x10⁻⁷ M**Am34**ED₅₀ = Inactivo

Dentro de los estudios realizados sobre dichas benzamidas se ha encontrado que en algunos casos la posición del grupo isopropilo sobre el fenilo directamente unido al nitrógeno amídico es fundamental para la modulación de la diferenciación y proliferación celular, teniendo el compuesto una buena actividad si dicho grupo se encuentra en posición meta con respecto a la amida, pero siendo completamente inactivo si se encuentra en posición orto a dicha amida.

Así mismo, el cambio de un grupo pequeño de la molécula por otro puede llegar a disminuir la actividad o eliminarla completamente. Por ejemplo, en compuestos que son agonistas del receptor de estrógeno (Er α , ver figura siguiente), es de fundamental importancia el grupo que se encuentra unido al oxígeno de la posición 4 del anillo bencénico; si este grupo es un metilo el compuesto tiene una baja actividad, mientras que si dicho oxígeno se une a un átomo de hidrógeno el compuesto es un agonista de Er α mil veces más potente²:

¹ Hiroyuki Kagechika, et al *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2182-2192.

² Hongyu Zhao, *Drug Discovery Today*, Volume 12, Numbers 3/4, February 2007, 149-155.



Sumado a lo anterior, me permito resaltar a ese Despacho que esta afectación de la actividad de un compuesto aún por cambios mínimos en su estructura es un hecho tan ampliamente aceptado dentro del campo técnico de la invención, que incluso la Junta de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes se ha pronunciado sobre este tema³:

*"En tal situación, y tomando en consideración que, **de acuerdo con el conocimiento de la Junta, incluso diferencias estructurales minúsculas pueden tener un fuerte impacto en las propiedades biológicas o farmacológicas de compuestos químicos**, la Junta encuentra que el Nivel Inventivo no puede ser negado para los compuestos químicos de la presente reivindicación 1 solamente con base en una alegada similitud estructural con los compuestos conocidos del documento (A)".* (Resaltado fuera de texto).

En vista de lo anterior, **es indiscutible que la persona versada en la materia no encontraría ninguna motivación en D1 que la llevara a realizar una modificación estructural, aún cuando fuera pequeña, en una sección de las moléculas de D1 que siempre permanece constante en los compuestos allí revelados, toda vez que no podría de ninguna manera tener certeza del efecto que produciría dicha modificación.**

De otra parte, me permito señalar que el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que la sustitución en esta sección estructural produce un aumento significativo en la actividad biológica con respecto a los análogos revelados en D1.

Como prueba de lo anterior me permito referirme a una serie de resultados obtenidos del ensayo enseñado en las páginas 210 y 211 de la descripción de la solicitud, el cual fue realizado empleando simultáneamente tanto compuestos de la

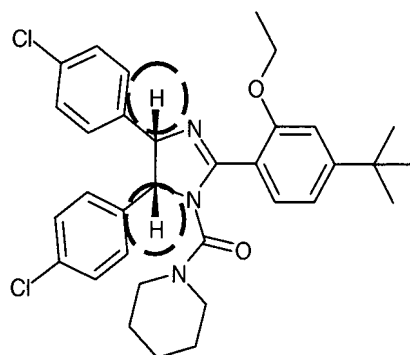
³ Boards of Appeal of The European Patent Office, decision of 6 June 1994, Case Number: T 0852/91 - 3.3.1, páginas 10 y 11.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

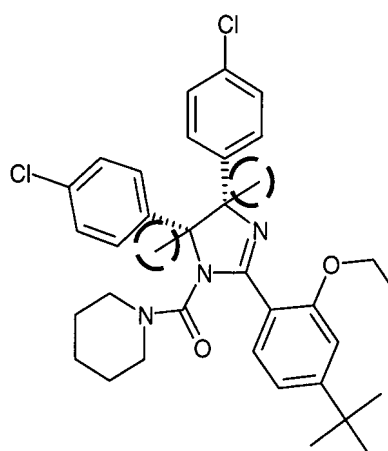
solicitud en estudio como sus respectivos análogos cubiertos por el alcance de D1 (ver tabla anexa al presente memorial).

Dichos resultados muestran cómo el hecho de sustituir adicionalmente las posiciones 4 y 5 del anillo de imidazol, incluso con un grupo metilo, produce un aumento de hasta casi 9 veces en la actividad inhibitoria de la interacción de las proteínas p53 y MDM2:



HTRF IC₅₀ (μM) = 4,428
0.2% BSA

Posible compuesto de D1



HTRF IC₅₀ (μM) = **0,511**
0.2% BSA

Ejemplo 6, presente solicitud

En relación con esta actividad me permito resaltar que el comportamiento obtenido no podría ser de ninguna manera predicho por la persona versada en la materia, toda vez que el arte previo no permite suponer que una sustitución en esta sección mejoraría significativamente la actividad.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente⁴:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

⁴ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De dicho señalamiento es claro que dentro en el contexto de la Comunidad Andina, para que un documento afecte el nivel inventivo de una solicitud de patente el objeto de dicha solicitud debe ser derivable de manera evidente a partir de las enseñanzas del arte previo, y dicho documento debe brindar una motivación y guía suficientes que conduzcan inevitablemente a obtener la invención.

En vista de lo anterior, dado que a partir de las enseñanzas del documento D1 no "salta a la vista de manera clara y directa" compuestos de 2,4,5-trifenil imidazol que posea sustituyentes adicionales en las posiciones 4 y 5 del anillo, y que de las enseñanzas de este documento no se tiene de ninguna manera "certeza clara y manifiesta" de que dichos compuestos brindarían una actividad biológica mejorada, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

4. **CONCLUSIONES.**

Para finalizar me permito reiterar que el análisis realizado en el presente memorial así como los datos presentados establecieron de manera incontrovertible que la persona versada en la materia de ninguna manera podría obtener los compuestos que son objeto de la presente solicitud a partir del arte previo y mucho menos llegar a predecir el efecto mejorado en la actividad inhibitoria que estos compuestos exhiben.

Por lo tanto, dicho análisis se constituye en prueba irrefutable de que la presente solicitud se enmarca completamente dentro de lo establecido por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. Anexo me permito presentar:

(i) Tabla de datos comparativos referida en el texto; y

(ii) Copia de la portada y las páginas 10 y 11 del Boards of Appeal of The European Patent Office, desicion of 6 June 1994, Case Number: T 0852/91 - 3.3.1, página 10.

JOSÉ LLORED A CAMACHO & CO.

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

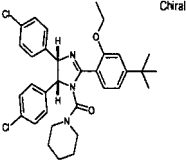
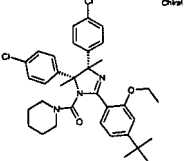
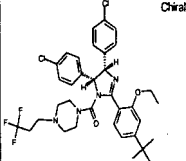
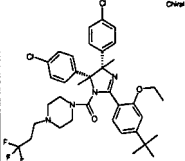
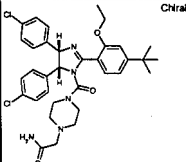
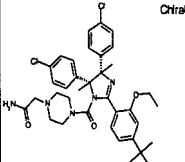
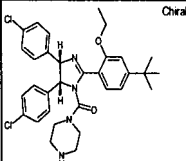
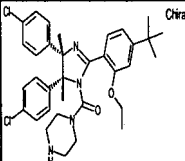
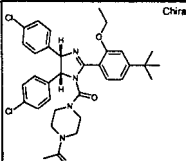
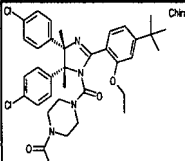
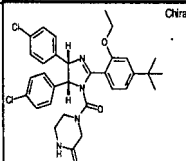
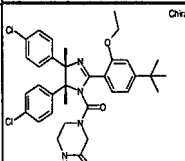
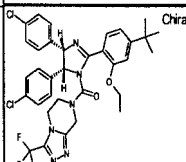
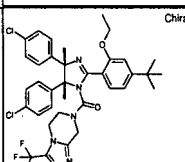
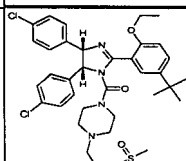
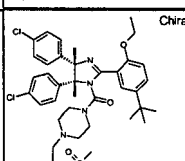
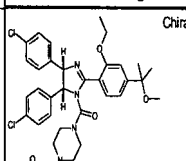
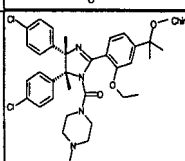
6. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

Hoffmann 08-055,479 Datos Comparativos

WO 2005/110996 (D1)			Revelaciones de la presente invención		
Ejem.-No.	Estructura	HTRF IC50 (uM), 0.2% BSA	Ejem.-No.	Estructura	HTRF IC50 (uM), 0.2% BSA
		4,428			0,511
Example 81		0,157	Example 8		0,031
Example 77		0,111	Example 9		0,025
Example 69		0,290	Example 70		0,081
Example 66		0,143	Example 71		0,043
Example 55		0,419			0,104
		0,225			0,033
		0,079	Example 156		0,011
		0,049			0,012

F. Hoffmann - la Roche AG
Exp 03-055.479

BESCHWERDEKAMMERN
DES EUROPÄISCHEN
PATENTAMTS

BOARDS OF APPEAL OF
THE EUROPEAN PATENT
OFFICE

CHAMBRES DE RECOURS
DE L'OFFICE EUROPEEN
DES BREVETS

Internal distribution code:

- (A) ☐ Publication in OJ
(B) ☒ To Chairmen and Members
(C) ☐ To Chairmen

D E C I S I O N
of 6 June 1994

Case Number: T 0852/91 - 3.3.1

Application Number: 86308053.7

Publication Number: 0227241

IPC: C07D 309/08

Language of the proceedings: EN

Title of invention:

Medicinal indole and indazole keto sulphone derivatives

Applicant:

ICI AMERICAS INC.

Opponent:

-

Headword:

Leukotriene antagonist/ICI AMERICAS

Relevant legal norms:

EPC Art. 56

Keyword:

"Inventive step (yes)"

"Structural similarity of chemical compounds"

"Existence of common general knowledge regarding equivalency contested"

Decisions cited:

-

Catchword:

To deny inventive step for novel chemical compounds because of their "structural similarity" to known chemical compounds

problem underlying the application in question. Such an expectation would be justified, if the skilled person knew, be it from common general knowledge or from some specific disclosure, that the existing structural differences of the chemical compounds concerned were so small that they would have no essential bearing on those properties, which are important for solving the said technical problem and could be disregarded.

- 8.3 The Examining Division did not cite any particular document in support of their argument that the $-\text{COCH}(\text{M})\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Rc}$ group of the application in suit would act as an equivalent to the $-\text{CONHSO}_n\text{Rg}$ group of document (A) in respect to the leukotriene antagonising properties of the respective compounds, but obviously relied on the supposed existence of some common general knowledge. This approach is contrary to the principle that in proceedings before the EPO objections against patentability have to be based on verifiable facts.
- 8.4 The Appellant submitted that there is nothing in the state of the art from which a skilled person would have deduced that the substitution of a group Z in the compounds of document (A) by a ketosulphonic group would still result in leukotriene antagonists and thereby contested the existence of such a common general knowledge, which existence was neither rendered plausible by the Examining Division nor is known to the Board. In such a situation and taking into account that, according to the Board's own knowledge, even minute structural differences may have a strong impact on the biological or pharmacological properties of chemical compounds, the Board finds that inventive step cannot be denied for the chemical compounds of present

Claim 1 merely on the basis of an alleged structural similarity with the chemical compounds known from document (A).

9. The Examining Division acknowledged in their communication of 16 January 1989 that the ketosulphonic group as a structural feature of the present compounds was not rendered obvious by documents (B) or (C) (page 2, lines 14 to 24). The Board has no reason to deviate from such finding.
10. For the above reasons, the Board finds that the subject-matter of Claim 1 for all the designated states other than AT, GR, and ES involves an inventive step within the meaning of Article 56 EPC. The subject-matter of Claims 14 to 16 for all the designated states other than AT, GR, and ES concerning methods of making the compounds of Claim 1, pharmaceutical compositions comprising them and their use for the manufacture of a medicament for use in antagonising one or more of the actions of one or more types of leukotrienes in a living animal and the claim for AT, GR, and ES which relates to processes for producing a compound of formula I, define the same invention as Claim 1 in different patent categories. Dependent Claims 2 to 13 for all the designated states other than AT, GR, and ES, relate to specific embodiments of this invention. Therefore, these claims are likewise allowable.

However, the description is not yet adapted to the present claims. Thus, not all requirements of the EPC are met by the present application documents. The Board therefore uses its power under Article 111(1) EPC and