



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Dangond
Gina Cáceres

Medellín
María Clara Múnera

Re: Expediente No. 09-017.881

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE 2-METILMORFOLINA PIRIDO-, PIRAZO-, Y PIRIMIDO- PIRIMIDA COMO INHIBIDORES DE mTOR"

Solicitante: KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED

Nuestra Ref.: P2009/000017

RESPUESTA AL OFICIO No. 12772, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 411
DE FECHA 25 DE JULIO DE 2012
(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 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 Modificado voluntariamente el 23 de julio de 2009.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 8 a 13 y 15;
- en las Reivindicaciones 1 a 3 se limitó el significado de X^5 , X^6 , X^8 , R^2 y R^7 , de acuerdo a las antiguas Reivindicaciones 5 y 10;
- se modificaron las Reivindicaciones 4 a 7, de modo que ahora reclaman los compuestos de los Ejemplos 1a y 1ap.

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 reclamada.

2. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 15 reclama materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicación 15 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.
3. a- La Examinadora indica que las Reivindicaciones 12 y 13 no son claras porque hacen referencia a los ejemplos.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 12 y 13 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.
4. a- La Examinadora señala que la expresión “opcionalmente sustituido” de las Reivindicaciones 1 a 3, 7 y 8 no es clara ni concisa y tampoco permite la comparación con el estado de la técnica. Además, indica que el significado de los sustituyentes tampoco es claro porque para los grupos heteroarilo, arilo y heterociclilo, no se define el número de ciclos que los conforman; para los grupos “hetero”, no se definen los heteroátomos y no existe “arilo” de 5 miembros. Por lo tanto, la Examinadora sugiere eliminar el término “opcionalmente sustituido” y definir los sustituyentes de manera precisa.

La Examinadora también señala que el Capítulo Reivindicatorio no está sustentado en el Capítulo Descriptivo porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se han obtenido los compuestos de Fórmula I, ni soporte de la modulación de la inhibición de mTOR. La Examinadora sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los compuestos sustentados.

- b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se ha limitado particularmente la definición de los sustituyentes de los compuestos de las Fórmulas I, Ia y Ib, de acuerdo con una generalización razonable de los compuestos ejemplificados, como a continuación se resume:

- en las Reivindicaciones 1 a 3 se limitó X^5 y X^6 a CH, X^8 a N, R^2 al grupo de radicales que encuentra sustento en el Capítulo Descriptivo, página 67, líneas 1 a 4; y R^7 al grupo de radicales definidos en la antigua Reivindicación 10;
- se modificaron las Reivindicaciones 4 a 7, de modo que ahora reclaman los compuestos de los Ejemplos 1a y 1ap.

ii) En este punto vale la pena considerar 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. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

En el presente caso, el Capítulo Descriptivo incluye 21 ejemplos de síntesis de los compuestos de la invención, los cuales permiten a cualquier persona medianamente versada en la materia reproducir la invención de manera clara e inequívoca.

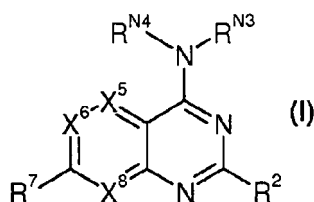
iii) Finalmente, vale la pena resaltar que el Capítulo Descriptivo indica claramente que la actividad de los compuestos de la invención se analizó usando procedimientos experimentales tales como el ensayo de actividad enzimática de mTOR, el ensayo enzimático alternativo donde se determinó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación mediante mTOR recombinante, el ensayo de proliferación celular y el ensayo in vitro Akt phospho-Ser473 para determinar la capacidad de inhibir la fosforilación de Serina 473. De hecho, los valores GI_{50} , IC_{50} se encuentran divulgados en los Ejemplos 22 a 25.

Así las cosas, y de acuerdo con las drásticas limitaciones realizadas, considero respetuosamente que todas las objeciones de claridad han sido superadas, en tanto la materia ahora reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto delimita de manera clara la presente invención,

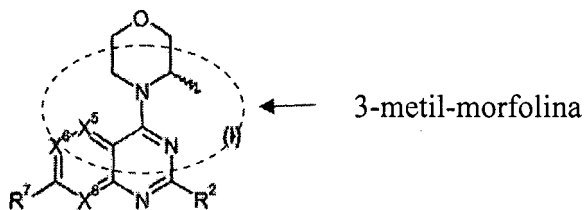
corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos y su actividad se encuentra debidamente sustentada en el Capítulo Descriptivo.

5. a- La Examinadora indica que la patente CO08-63502 (D1) afecta la novedad de la presente invención.

La Examinadora afirma que D1 divulga derivados de pirido-, pirazo- y pirimido-pirimidina como inhibidores de mTOR y composiciones farmacéuticas que los contienen. Adicionalmente, indica que las características esenciales del compuesto de la Reivindicación 1 han sido divulgadas en D1, ya que este documento también divulga un compuesto de fórmula I:



b- i) Respetuosamente llamo la atención sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde los compuestos reclamados específicamente corresponden a la Fórmula I con un alcance francamente restringido:



ii) Ahora bien, con respecto al arte previo citado, aunque es cierto que D1 divulga compuestos químicos inhibidores de mTOR, este documento no divulga específicamente compuestos de Fórmula I cuyo sustituyente en la posición 6 del núcleo de pirimidina sea obligatoriamente 3-metil-morfolina. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son nuevos con respecto a D1.

iii) En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.²

Además, es importante recordar el principio bien establecido por la SIC en cuanto a que “una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que se reivindica”. Es más, “si el grupo específico reivindicado no está descrito explícitamente en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica, el examinador considerará que tal grupo específico reivindicado es nuevo (selección)” tal como lo confirma la SIC en su instructivo publicado en: http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-106.pdf.³

Así las cosas, las enseñanzas de D1 son completamente generales, dado que los compuestos divulgados en tales documentos corresponden a fórmulas Markush con múltiples alternativas de sustitución; además, dicho documento no incluye siquiera un ejemplo con compuestos específicos como los de la invención reclamada donde el sustituyente en la posición 6 del núcleo de pirimidina sea obligatoriamente 3-metil-morfolina. En conclusión, la materia objeto de la presente invención es novedosa sobre D1.

6. a- La Examinadora indica que la patente EP1277738 (D2) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D2, estado de la técnica más cercano, divulga compuestos derivados de morfolina pirido-, pirazo- y pirimido-pirimina inhibidores de la fosfatidil inositol quinasa 3 (PI3K) como agente antitumoral. Las fórmulas son:



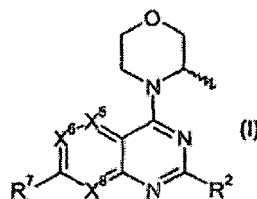
La Examinadora argumenta que la diferencia entre la presente invención y D2 es una sustitución con un grupo metilo en la posición 2 del anillo de morfolina y la presencia del radical R⁷. Adicionalmente, afirma que esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados, ya que no parece presentar propiedades farmacológicas superiores en comparación con los compuestos del arte previo.

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

³ INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD. Páginas 65 y 66, 2.12.3.1 y 2.12.3.2.

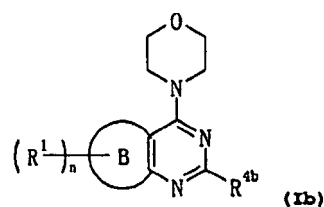
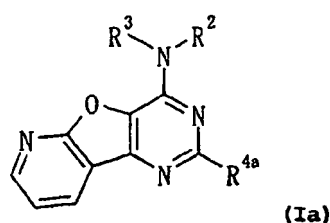
La Examinadora concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2, habría considerado adicionar un sustituyente R^7 y sustituir un hidrógeno del anillo de morfolina por un grupo metilo del derivado de morfolina pirido-, pirazo- y pirimido-pirimidina de D2, para obtener los compuestos de la presente invención.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama específicamente la siguiente fórmula:



ii) Ahora bien, en cuanto al arte previo citado por la Examinadora, es importante anotar que:

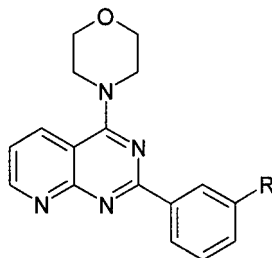
- D2 se refiere a ciertos compuestos heteroarilo condensados como inhibidores de fosfatidil 3-quinasa, pero no brinda enseñanzas con respecto a cualquier otro efecto técnico y mucho menos con respecto a la inhibición de mTOR;
- las enseñanzas de D2 relacionadas con los compuestos heteroarilo fusionados como inhibidores de PI3K, llevan a incluir 2 o 3 anillos, representados por las estructuras Ia y Ib:



Ambas estructuras tienen algunas características en común, especialmente la presencia del grupo NR^2R^3 y el grupo R^4 . En este aspecto, es importante resaltar que R^4 no puede ser un grupo heterocíclico saturado (por ejemplo, R^4 no puede ser un grupo morfolina);

- al considerar las enseñanzas de D2 como un todo, para la gran mayoría de los ejemplos, el núcleo condensado es solamente sustituido por el grupo NR^2R^3 y el grupo R^4 . No hay otros sustituyentes presentes.

- la gran mayoría de los ejemplos muestran el grupo NR^2R^3 como una morfolina no sustituida y el grupo R^4 como un grupo fenilo sustituido;
- todos los compuestos de los Ejemplos incluidos en las Tablas 5 a 12 tienen núcleos tricíclicos; sólo los compuestos de los ejemplos en las Tablas 17 a 26 tienen núcleos bicíclicos, y las tablas restantes muestran solamente los compuestos intermedios;
- de los compuestos bicíclicos de los ejemplos, sólo aquellos incluidos en las Tablas 23 y 24 podrían considerarse remotamente cercanos a los compuestos reivindicados en la presente solicitud, y de estos, sólo tres de los compuestos tienen una estructura de anillo bicíclico que corresponde a la estructura de los compuestos reivindicados en la presente solicitud (Ver Co176 a Co178):

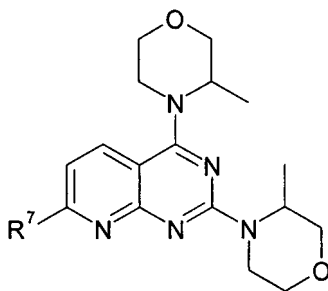


Donde R=OMe, OH, -OCH₂-morfolina.

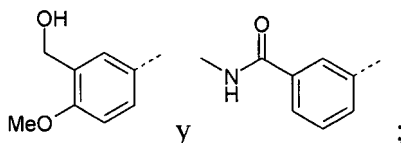
Considerando las enseñanzas de D2, es evidente que se requeriría un análisis retrospectivo para que una persona medianamente versada en la materia seleccionara uno de los tres compuestos del amplio número de ejemplos. Además, se debería tener en cuenta que no existen pruebas experimentales para los datos proporcionados de cualquiera de los tres compuestos señalados en D2.

iii) Ahora bien, en cuanto a la comparación de los efectos técnicos de D2 y de la invención aquí reclamada, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los datos de prueba para el compuesto Co177.

Se encontró que el compuesto Co177 de D2 es activo frente a PI3K α con un IC₅₀ de aproximadamente 1 μ M, y además mostró alguna actividad menor frente a mTOR con un IC₅₀ de aproximadamente 1 μ M. En contraste, los compuestos selectivos inhibidores de mTOR de la presente invención muestran un marcado aumento en la selectividad como se puede ilustrar con el compuesto del Ejemplo 1ap:



Donde R^7 se selecciona entre



El Ejemplo 1ap de la invención reclamada demuestra muy buena inhibición de mTOR con un IC_{50} de 0,0028 μM y una inhibición pobre de PI3K α con un IC_{50} de 3,766 μM . Del mismo modo, el Ejemplo 1a demuestra muy buena inhibición de mTOR con un IC_{50} de 0,0008 μM y con una inhibición pobre de PI3K α con un IC_{50} de 3,6 μM .

Como puede notarse, el arte previo sólo tiene un IC_{50} en el rango micromolar y no es selectivo. En contraste, los compuestos de la presente invención tienen una actividad nanomolar y son altamente selectivos y distintos estructuralmente.

En conclusión, los compuestos de la invención reivindicada son altamente activos y altamente selectivos frente a los inhibidores de mTOR en comparación con el arte previo. Por lo tanto, resultan totalmente sorprendentes para la persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D2, y por ello son inventivos.

De acuerdo con lo anterior, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas contenidas en D2, no habría encontrado motivación alguna para producir los compuestos que tienen las características estructurales específicas de la presente invención y mucho menos obtener los efectos técnicos señalados previamente.

iii) En el análisis de patentabilidad realizado, la Examinadora parece encontrar elementos de la presente invención coincidentes en D2 y realiza suposiciones arbitrarias que carecen de fundamento para sustentar la supuesta obviedad de la presente invención, sin considerar el arte previo y la presente invención como un todo.

La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a todas las sustituciones que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Por el contrario, si se analizan las enseñanzas reales de D2, se concluiría que una persona del oficio normalmente versada en la materia, produciría compuestos estructuralmente diferentes a los de la presente invención donde los sustituyentes del núcleo central difieren de lo divulgado por D2 y tampoco se podrían deducir a partir de las enseñanzas de dicho documento.

En conclusión, ninguna de las enseñanzas divulgadas en D2 motivaría a una persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos de la presente invención y mucho menos lograr los efectos técnicos sorprendentes ya demostrados. Por todo esto, el requisito de nivel inventivo debe ser reconocido.

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 se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



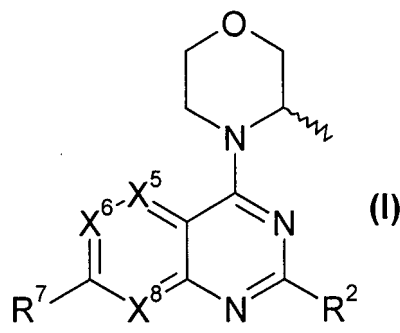
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado

10

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

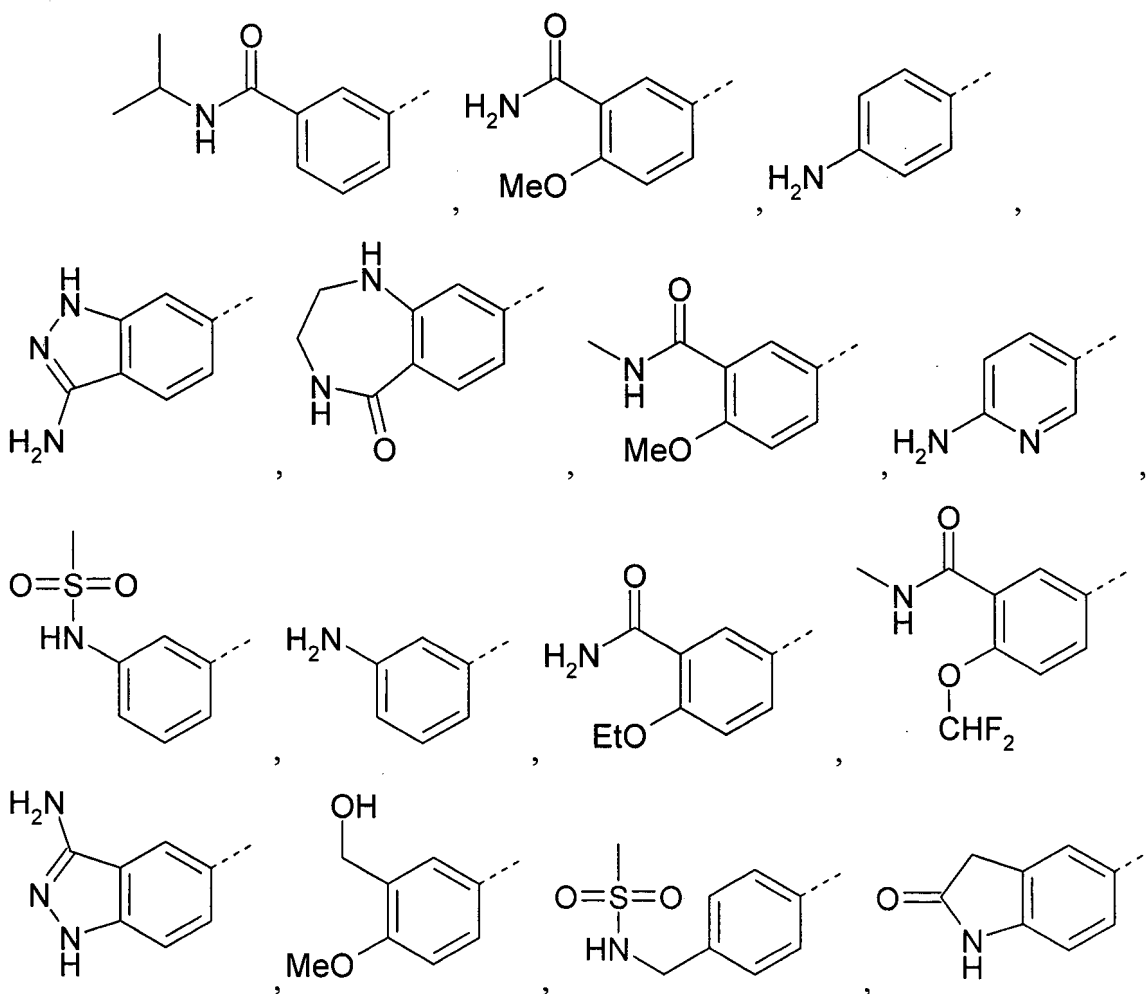
1. Un compuesto de la fórmula I:



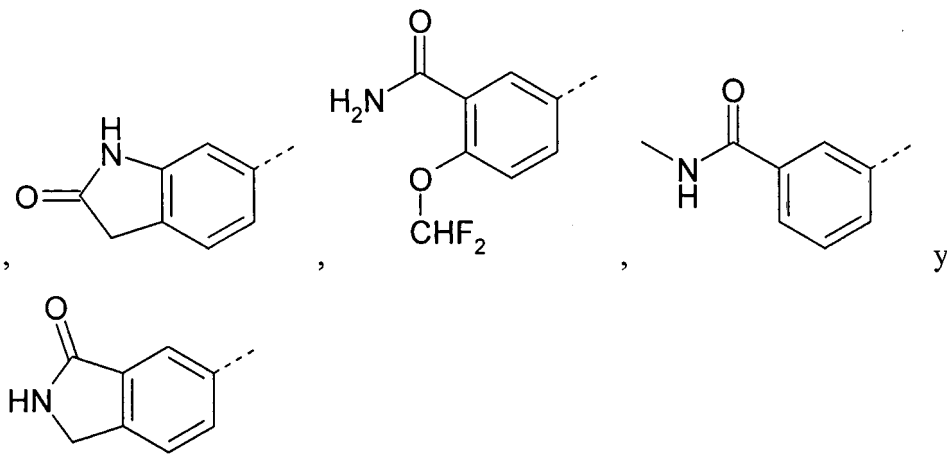
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;

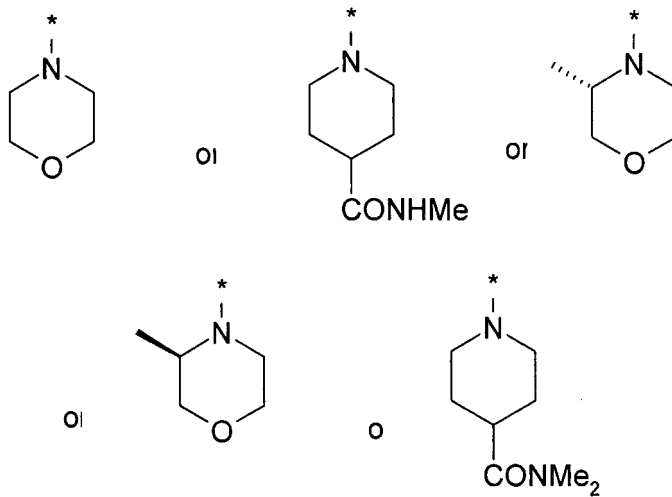
R^7 se selecciona a partir de



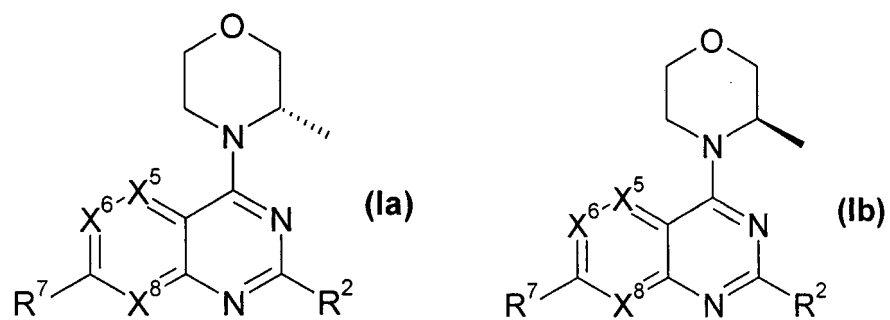
U



R^2 es



2. Un compuesto de la fórmula Ia ó Ib:

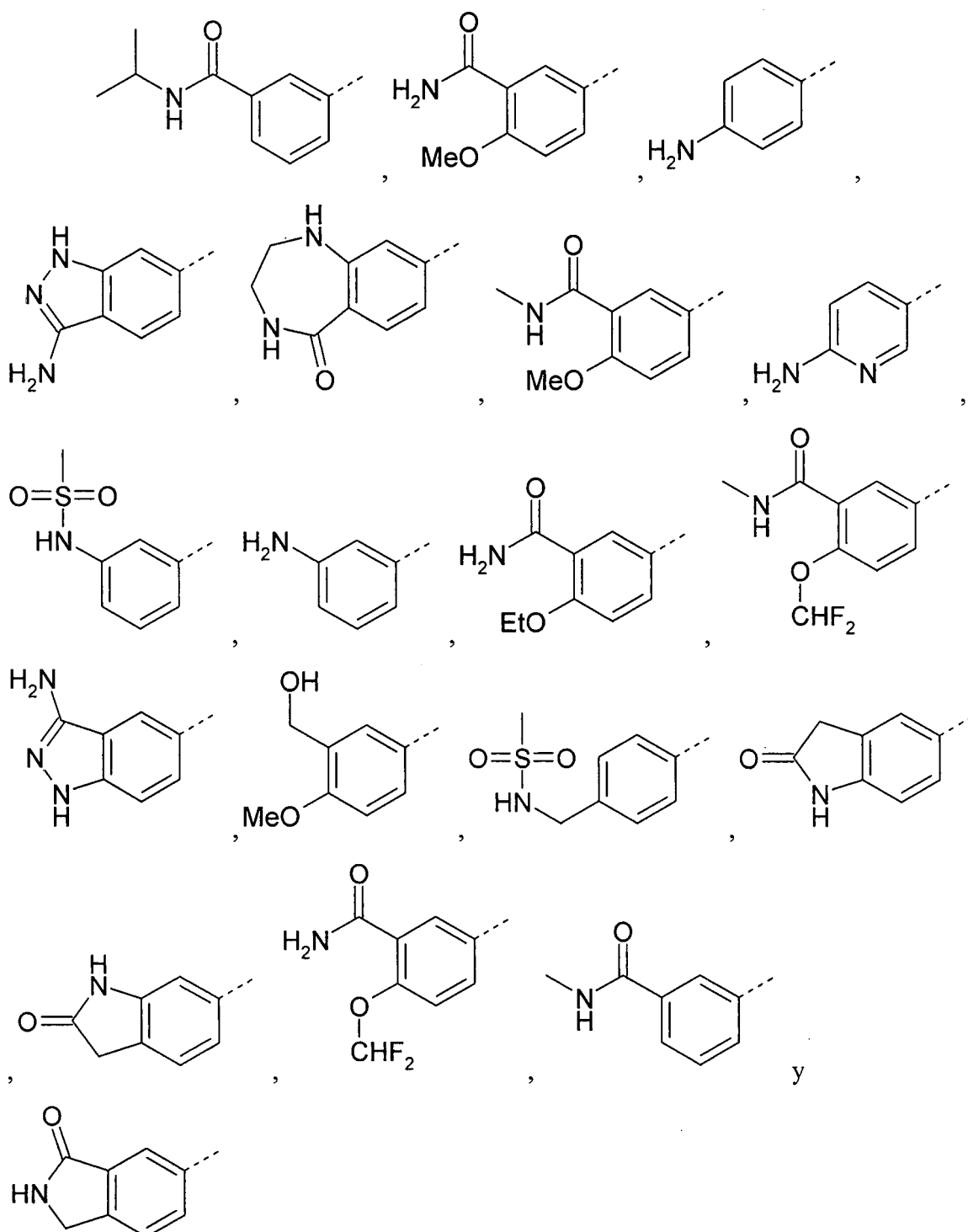


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^8 es N, y X^5 y X^6 son CH;

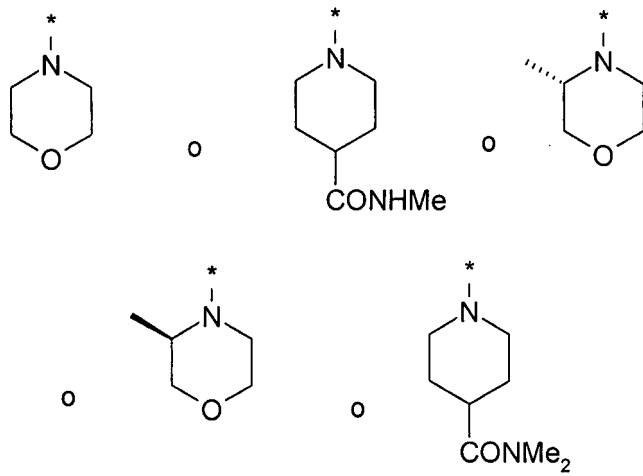
2

R⁷ se selecciona a partir de

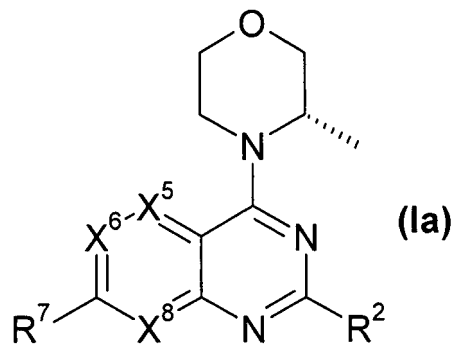


16

R^2 es



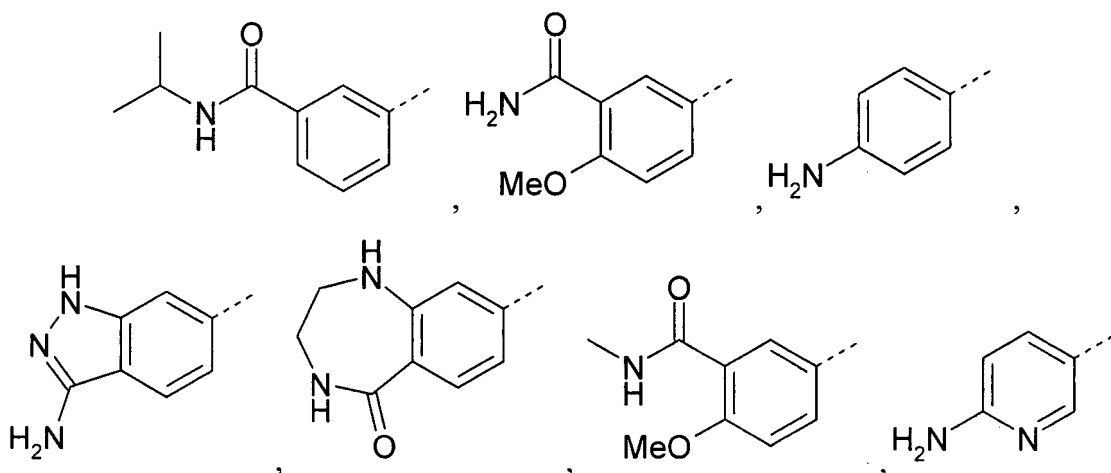
3. Un compuesto de la fórmula Ia:



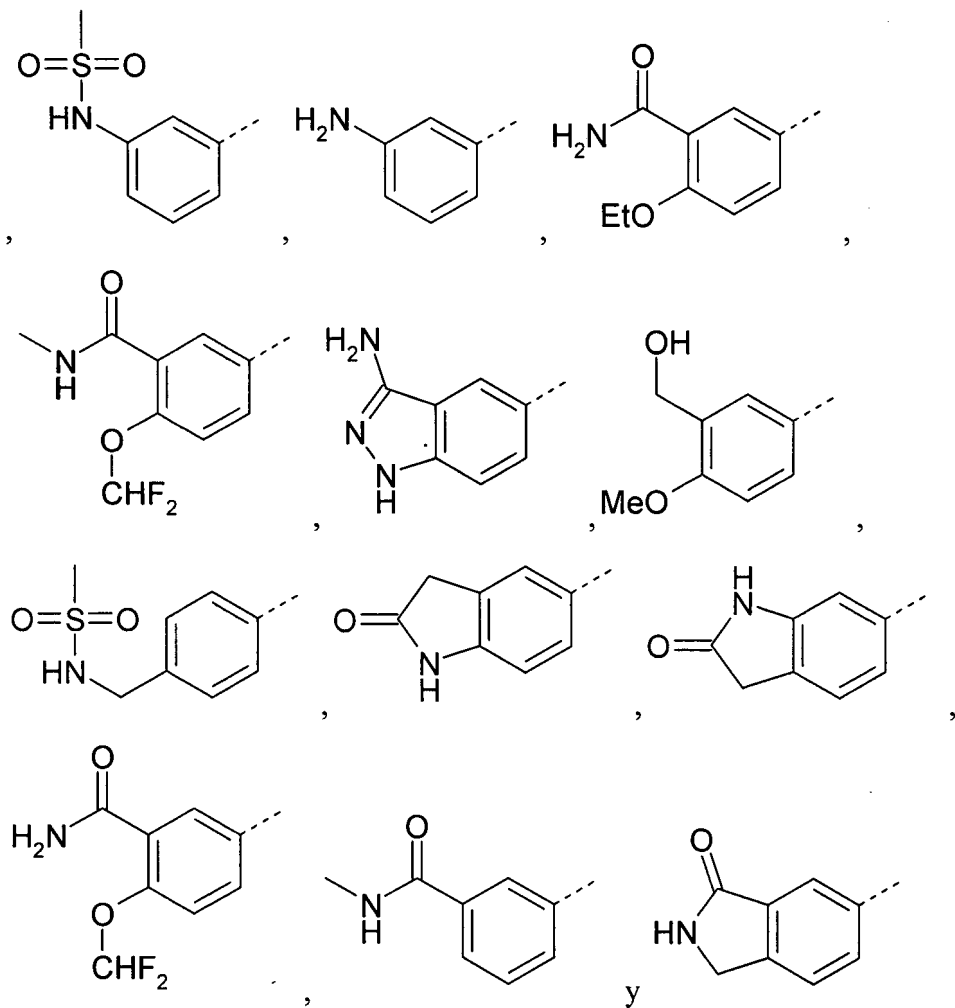
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X^8 es N, y X^5 , y X^6 son CH;

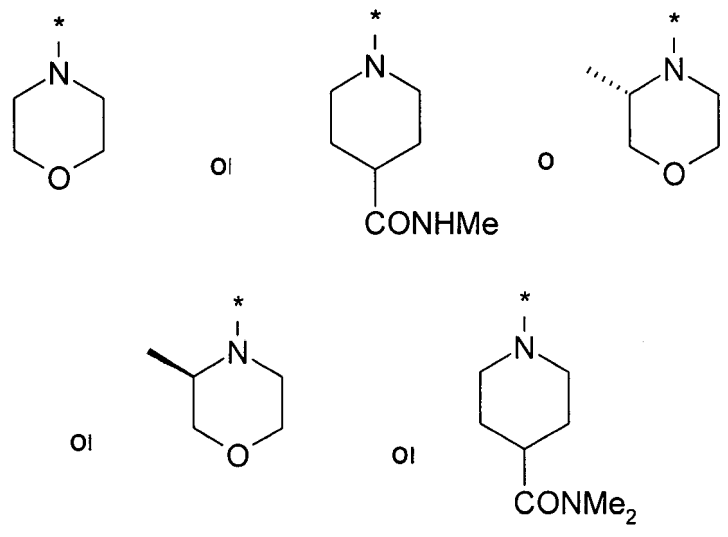
R^7 se selecciona a partir de



LA

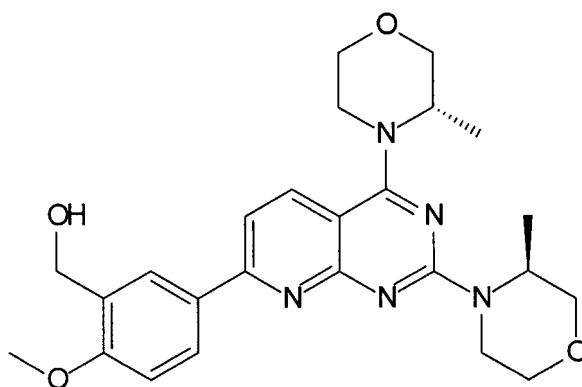


R² es



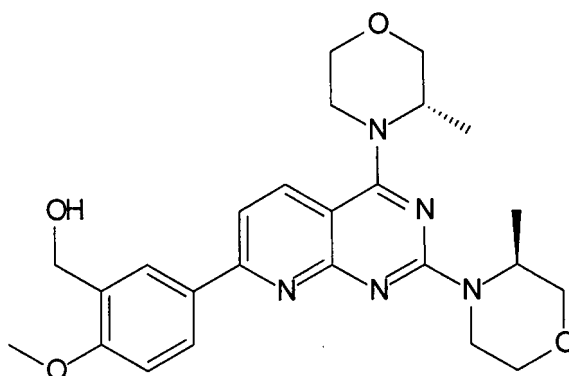
15

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es:

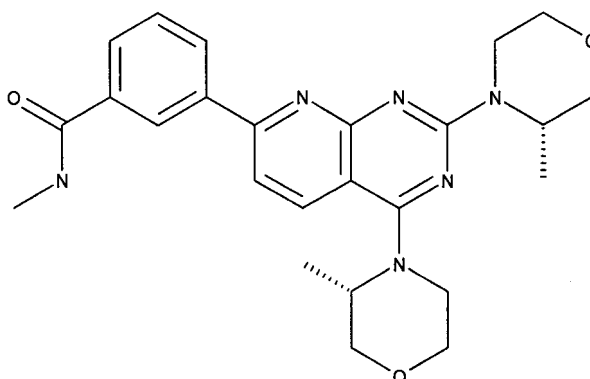


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es:



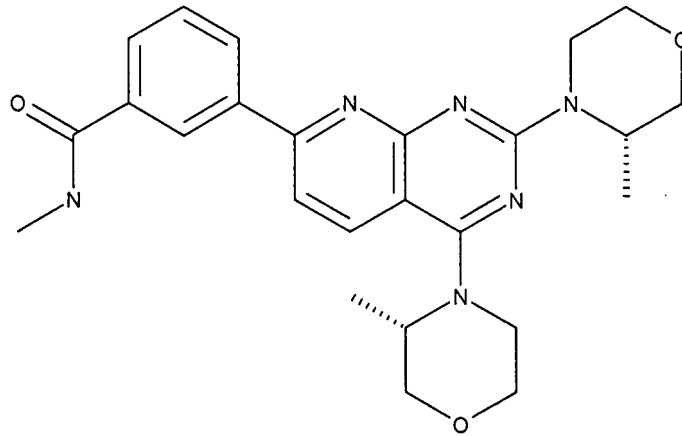
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es:



8. Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
