

LLOREDA-CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, D.C. Tel: +57 (1) 3264270 - 6069700 Fax +57 (1) 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-058225-00006-0000

Fecha: 2015-07-30 16:17:56 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-INCYTE CORPORATION.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "HETEROCICLILAMINAS COMO INHIBIDORES DE PI3K".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 14-058.225.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 17 de marzo de 2015.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **2624** en relación con el Título de la solicitud, la excepción a la Patentabilidad, la claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Unidad de Invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO DE LA SOLICITUD.

En primer lugar y en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador sugiere por lo menos mencionar el núcleo farmacofórico que comprende los compuestos de la invención, con el fin de darle mayor claridad al alcance de la solicitud.

Sin embargo, me permito manifestar que el solicitante considera que dicho título refleja de manera clara el objeto de la invención, sobre todo porque se enfoca en un aspecto relevante de la estructura central de los compuestos reclamados, como lo es la naturaleza heterocíclica de los derivados de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Por consiguiente, solicito amablemente sea retirada la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

4.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio

En segundo lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza 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 define los novedosos compuestos derivados de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina con actividad inhibitoria de las fosfoinositida 3-quinisas (PI3Ks), los cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** tiene como base las reivindicaciones 1 y 46 a 50 actualmente presentadas, donde ciertas características técnicas esenciales de tales reivindicaciones han sido reunidas en un solo enunciado para restringir significativamente el alcance de la materia reclamada. Específicamente, se ha especificado que los compuestos reclamados son de fórmula VIa, VIb o VIIb y se han definido grupos funcionales particulares para todos los sustituyentes de dichas fórmulas, con lo que se define de manera clara y concisa el objeto de la invención. Dichas modificaciones tienen pleno sustento en las características técnicas de las reivindicaciones 1 y 46 a 50 actualmente presentadas y en las páginas 15, 23 a 25 y 37 a 39 de la memoria descriptiva.
- **Nuevas Reivindicaciones 2 y 3:** tienen como base la reivindicación 1, donde ciertas características técnicas esenciales de la misma han sido reunidas en un solo enunciado para restringir significativamente el alcance de la materia reclamada. Específicamente, se ha especificado que los compuestos reclamados son de fórmula VIa o VIb, y se han definido grupos funcionales particulares para todos los sustituyentes de tales fórmulas, definiendo así de manera clara y concisa el objeto de la invención. Dichas modificaciones tienen pleno sustento en las características técnicas de la reivindicación 1 actualmente presentada y en las páginas 23 a 25 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 4:** tiene como base las reivindicaciones 46 a 50 actualmente presentadas, donde ciertas características técnicas esenciales de tales reivindicaciones han sido reunidas en un solo enunciado para restringir significativamente el alcance de la materia reclamada. Específicamente, se ha especificado que los compuestos reclamados son de fórmula VIIb y se han definido grupos funcionales particulares para

todos los sustituyentes de tal fórmula, con lo que se define de manera clara y concisa el objeto de la invención. Dichas modificaciones tienen pleno sustento en las características técnicas de las reivindicaciones 46 a 50 actualmente presentadas y en las páginas 37 a 39 de la memoria descriptiva.

- **Nueva Reivindicación 5:** corresponde a una nueva reivindicación que reclama un compuesto particular de la reivindicación 41 actualmente presentada. Dicho compuesto corresponde al compuesto del Ejemplo 268 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 6:** corresponde a una nueva reivindicación que reclama un compuesto particular de la reivindicación 41 actualmente presentada. Dicho compuesto corresponde al compuesto del Ejemplo 269 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 7:** corresponde a una nueva reivindicación que reclama un compuesto particular de la reivindicación 41 actualmente presentada. Dicho compuesto corresponde al compuesto del Ejemplo 314 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 8:** corresponde a una nueva reivindicación que reclama un compuesto particular de la reivindicación 51 actualmente presentada. Dicho compuesto corresponde al compuesto de los Ejemplos 345 a 348 de la memoria descriptiva.
- **Nuevas Reivindicaciones 9 a 12:** corresponden a nuevas reivindicaciones que reclaman compuestos particulares que representan diastereoisómeros del compuesto reclamado en la nueva reivindicación 8. Dichos compuestos corresponden a los compuestos de los Ejemplos 345 a 348 y encuentran pleno sustento en la página 41 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 13:** corresponde a la reivindicación 53 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **2 a 45, 51, 52 y 54 a 57** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los compuestos derivados de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina con actividad inhibitoria de PI3K que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene diferentes reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger". En este sentido, asevera que la "reivindicación 1 no es clara y mucho menos concisa (...) ya que el núcleo principal podría variar considerablemente puesto que el grupo farmacofórico podría contener diferentes anillos que no permiten entender cuál es el objeto a proteger en la presente invención. Además, emplea términos ambiguos e imprecisos (...) con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles (...). Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción (...) La anterior objeción por falta de concisión y claridad aplica para las reivindicaciones 9, 11, 17, 18, 25- 28, 33 - 36 y 44 cuando emplean las definiciones señaladas".*

Respecto al anterior señalamiento, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, las reivindicaciones 1 y 46 a 50 (*nuevas reivindicaciones 1 a 4*) han sido modificadas de tal forma que se han definido los compuestos de la invención a través de las fórmulas VIa, VIb o VIib, las cuales comparten el mismo anillo bicíclico fusionado en su estructura.

A su vez, los diferentes sustituyentes para dichas fórmulas han sido restringidos en su alcance, incorporando grupos funcionales específicos que representan una generalización razonable de los compuestos ejemplificados, y que por lo tanto, están debidamente soportados en la memoria descriptiva. Así entonces, y de acuerdo con las sugerencias del señor Examinador, las definiciones de los sustituyentes de las diferentes fórmulas se leen como sigue:

- ✓ Compuestos de fórmula VIa, donde:
 R^2 es metoxi o etoxi; R^{3b} es alquilo C_{1-6} , el cual no está o está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de modo independiente entre F, OH y alcoxi C_{1-3} ; R^4 es F, CN metilo o etilo; y R^5 es F, Cl, metilo o etilo.
- ✓ Compuestos de fórmula VIb, donde:
 R^2 es metoxi o etoxi; R^{3b} es $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$; R^4 es F, CN, metilo o etilo; y R^5 es F, Cl, metilo o etilo.

- ✓ Compuestos de fórmula VIIb, donde:

G es NH ; n es 0; V es CH_2 ; R^2 es alcoxi C_{1-3} ; R^4 es F , CN , metilo o etilo; Y R^5 es F o Cl .

Ahora, me permito resaltar que las anteriores modificaciones reflejan el alcance de los compuestos de los Ejemplos de la descripción, específicamente de los Ejemplos 268, 269 y 310 a 358, lo cual refleja una restricción significativa sobre el objeto reclamado y evidencia que el nuevo capítulo reivindicatorio es conciso y claro. Frente a lo anterior, me permito agregar que los objetos de las nuevas reivindicaciones 5 a 12 representan compuestos específicos que reflejan las estructuras de las fórmulas de la nueva reivindicación 1, junto con los particulares sustituyentes, y por lo tanto las nuevas limitaciones del capítulo reivindicatorio.

A la luz de lo anterior, es evidente que el nuevo capítulo reivindicatorio constituye la generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados y define de manera clara y concisa todos los sustituyentes de los compuestos de fórmulas VIa, VIb o VIIb. Asimismo, dichas modificaciones limitan la extensión del objeto de la invención, logrando la diferenciación de la materia reclamada con los compuestos del estado del arte previo.

- *"La reivindicación 2 además presenta cuatro grupos estructurales diferentes que no permiten reconocer cual es el objeto a proteger y por tanto carece de claridad".*

Sobre este particular, me permito señalar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, la reivindicación 2 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

- *"La reivindicación 43 y 52 reivindica la misma materia en reivindicaciones precedentes tales como la reivindicación principal 1, cuyos centros quirales ya se contemplan para todas las moléculas de la invención siendo esta repetitiva. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias o eliminarla del pliego reivindicatorio".*

Frente a lo anterior, me permito también resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, las reivindicaciones 43 y 52 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

En vista de lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos derivados de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina con actividad inhibitoria para PI3K. Asimismo, 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.

5. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD.

Por otra parte, el Señor Examinador indica que el objeto de las reivindicaciones 54 a 57 no sería patentable al referirse a un método de tratamiento, de acuerdo con el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486/2000.

Sobre este particular, me permito señalar que tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, dichas reivindicaciones 54 a 57 han sido eliminadas y no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

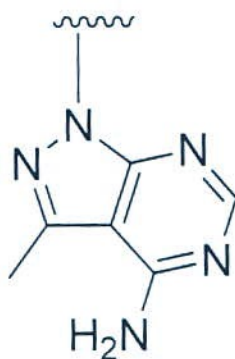
En este sentido, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. UNIDAD DE INVENCION.

De acuerdo con el señor Examinador, la solicitud en cuestión no cumple con el requisito de unidad de invención porque existen 5 grupos inventivos que comprenden características esenciales diferentes, y que por lo tanto no hacen parte de un único concepto inventivo. Esencialmente, el señor Examinador afirma que cada uno de los grupos inventivos identificados "se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial".

En respuesta a lo anterior y de conformidad con las modificaciones señaladas en los numerales 4.1 y 4.2 del presente memorial, me permito señalar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra dirigido a proteger materia que comparte un único concepto inventivo y que por lo tanto cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000.

En efecto, las modificaciones de las nuevas reivindicaciones evidencian que los compuestos reclamados recitan tres fórmulas que tienen cada una el mismo anillo bicíclico fusionado, de acuerdo con la siguiente estructura (*Este anillo fusionado corresponde a la característica técnica del grupo inventivo I relacionado por el señor Examinador en su concepto técnico, en el que R^8 es metilo y R^{10} es H*):



Ahora, la referencia a las fórmulas y compuestos con características diferentes al anterior anillo han sido eliminados, con lo cual se restringe el alcance de la presente invención a los compuestos derivados de fórmulas VIa, VIb y VIIb, los cuales exclusivamente tiene un anillo central de pirazolo fusionado con un anillo de pirimidina.

Complementando lo anterior, me permito mencionar que una reclamación Markush será reconocida por tener unidad de la invención, cuando se cumplan los siguientes requisitos:

- (a) Todas las alternativas tienen una propiedad o actividad común; y
- (b) Una estructura común está presente, es decir, un elemento estructural importante es compartido por todas las alternativas.

En este sentido, los compuestos de la nueva reivindicación 1 comparten este elemento estructural significativo, así como también el anillo de fenilo unido al anillo fusionado a través de un grupo de unión $C(CH_3)$. Adicionalmente, las alternativas propuestas también tienen la actividad común de ser inhibidores de PI3K δ . En consecuencia, debido a que se cumplen las dos pautas para unidad de la invención, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo único, y por ende, amablemente solicito a ese Despacho retirar la objeción realizada al respecto.

Ahora bien, el señor Examinador agrega que las características de los compuestos del Grupo Inventivo I ya habían sido divulgados en el estado de la técnica anterior. Ante esto, muy amablemente me permito declarar que la materia revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas de los documentos de la anterioridad, tal y como se demostrará en detalle en los siguientes numerales del presente memorial.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación actualmente presentada carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO 2010/036380 (D1)** y **Shuttleworth, S. J., et al. "Progress in the preclinical discovery and clinical development of class I and dual class I/IV phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitors". Vol. 18, Issue 18, 2011 (D2).**

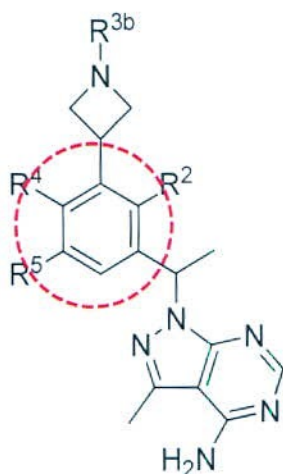
En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, basándose en las sustituciones reveladas en D2 y en sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, podría modificar un heteroátomo de nitrógeno que se encuentra en la piridina por uno de carbono para formar un fenilo en los compuestos de D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Sin embargo, sobre esta particular objeción **me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos D1 y D2, solas o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos derivados de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina de fórmulas VIa, VIb y VIIb, con todas y cada una de las definiciones específicas para sus sustituyentes y que a su vez conserven su específica actividad inhibitoria, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

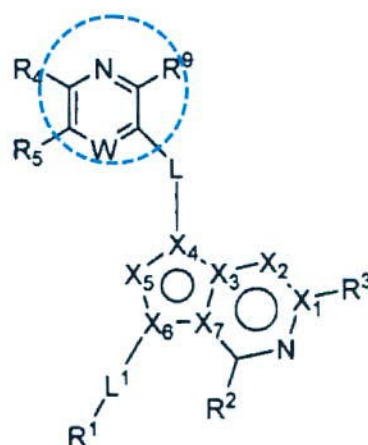
De conformidad con lo señalado por el señor Examinador, el documento D1 divulga compuestos heterocíclicos con actividad inhibitoria de quinasas y otras aplicaciones. Concretamente, el documento D1 presenta un gran número de ejemplos de compuestos derivados de fórmulas I-A, I-B, I-C e I-D (por ejemplo, alrededor de 200 compuestos con análisis de actividades biológicas) que tienen actividad inhibitoria de quinasas, y por lo tanto, son útiles para el tratamiento terapéutico contra patologías asociadas a desórdenes inflamatorios e inmunes, entre otros.

Sin embargo, tras la atenta lectura y revisión de las enseñanzas de dicho documento, me permito resaltar que no existe razón alguna que motive a la persona versada en la materia a obtener los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1. A pesar de que dichos compuestos comprenden una porción de su estructura que es similar a la de los compuestos de la presente invención, **es evidente que existen varias diferencias estructurales significativas entre los compuestos derivados de las fórmulas VIa, VIb y VIIb de las nuevas reivindicaciones 1 a 12 de la presente invención y los compuestos del documento D1**, las cuales se exponen a continuación:

- i) En primer lugar, los compuestos derivados de fórmula VIa, VIb, y VIIb de la invención tienen un anillo de fenilo unido al núcleo central de pirazolo fusionado con la pirimidina (*ver círculo rojo*) mientras que los compuestos de fórmula I-A de D1 incluyen una piridina (*u otro anillo heterocíclico de acuerdo a la naturaleza del sustituyente W*) unida al mismo núcleo principal (*ver círculo azul*).



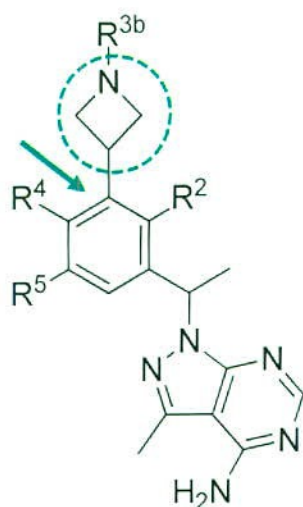
Fórmula VIa de la presente Invención



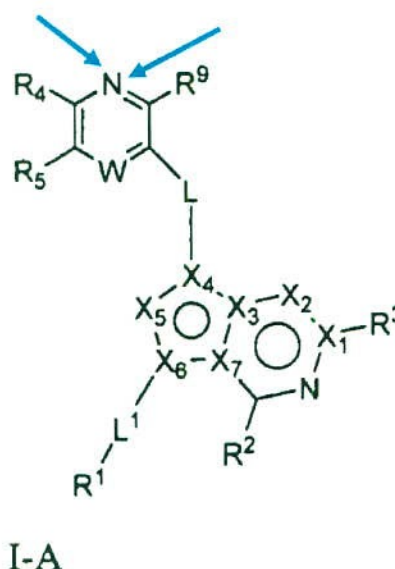
I-A

Fórmula I-A de D1

- ii) En segundo lugar, todos los compuestos de las 3 diferentes fórmulas de la invención tienen un anillo cíclico en la posición correspondiente al átomo de nitrógeno de los compuestos de piridina de D1 (ver círculo y flechas verdes) mientras que ninguno de los compuestos de D1 están sustituidos en dicha posición (ver flecha azul).



Fórmula VIa de la presente invención



I-A

Fórmula I-A de D1

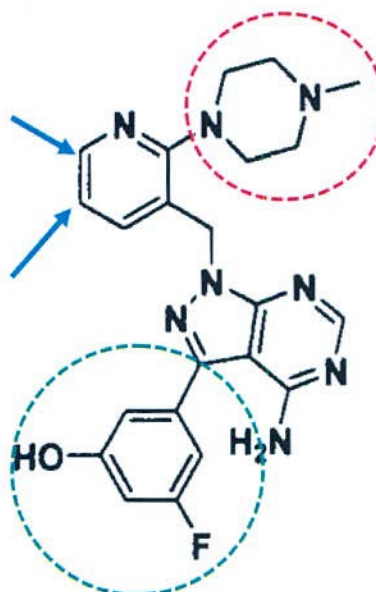
Efectivamente, la presencia del átomo de nitrógeno en el núcleo de piridina de los compuestos de D1 impide cualquier sustitución en dicha posición, mucho menos la inclusión de los anillos específicos de azetidina, piridina y pirrolidona encontrados en las fórmulas VIa, VIb, VIIb.

Adicionalmente, los compuestos reivindicados tienen diferencias adicionales relacionadas directamente con el compuesto del Ejemplo 200 de D1, señalado por el señor Examinador como un compuesto que si propone el sustituyente fenilo como sustituyente del anillo principal:

- De acuerdo a las fórmulas de la invención, los compuestos tienen un grupo alcoxi C_{1-3} en la posición correspondiente al sustituyente R_2 mientras que el compuesto 200 de D1 tiene un anillo de piperazina (ver círculo rojo),
- Los compuestos de la invención pueden tener en las posiciones correspondientes a R_4 y R_5 los grupos funcionales F, CN, metilo o etilo mientras que en el compuesto 200 no hay una sustitución como tal sino simplemente se encuentran átomos de hidrógeno (ver flechas azules), y
- Los compuestos de la invención incluyen un grupo funcional metilo en la posición 3 del anillo de pirazolopirimidina mientras que el compuesto 200 tiene un grupo funcional 3-fluoro-5-hidroxifenil en dicha posición del mismo anillo fusionado (ver círculo verde).



Fórmula VIa de la presente Invención



Compuesto 200 de D1

De acuerdo con las anteriores observaciones, los compuestos derivados de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina de la invención **no son sólo diferentes en cuanto a la presencia de un anillo fenilo unido al núcleo principal sino también a la naturaleza de los grupos funcionales de varios sustituyentes**, en este caso la presencia de un sustituyente cíclico en dicho anillo de fenilo (en comparación a la falta de sustitución en el átomo de nitrógeno de la piridina de D1) y las diferencias específicas con respecto al compuesto 200 de D1.

Lo anterior implica que la persona del oficio medianamente versada en la materia tendría que realizar varios tipos diferentes de modificaciones a la molécula de pirazolopirimidina de D1 para llegar a los compuestos que se reclaman en la presente solicitud. En este sentido, **el documento D1 no brinda ninguna sugerencia acerca de que estas modificaciones deben realizarse con el fin de llegar a obtener compuestos más adecuados, y por lo tanto, la persona versada en la materia no estaría motivada para hacer las modificaciones moleculares necesarias.**

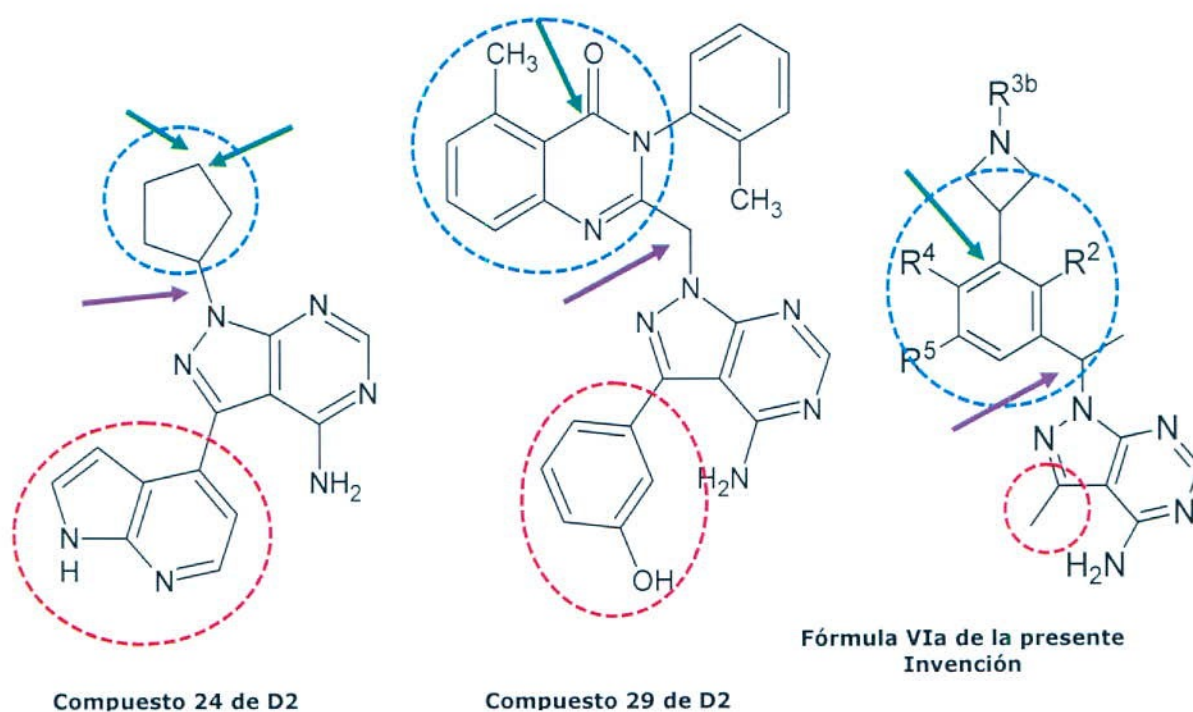
A pesar de que el señor Examinador sugiere que un experto en la materia de alguna manera estaría motivado para mover el anillo de fenilo D1 para reemplazar el anillo de piridina del mismo documento, me permito muy amablemente señalar que el señor Examinador no da argumentos concretos que evidencien por qué la persona versada en la materia esperaría obtener y/o mantener la actividad inhibitoria de PI3K al hacer dicha modificación. Además, incluso si un experto tuviera que mover el anillo de fenilo de acuerdo con la sugerencia del señor Examinador, tal cambio todavía no daría lugar a los compuestos reivindicados, puesto que aún faltaría el anillo heterocíclico unido al anillo de fenilo (*ver diferencia ii) con la fórmula I-A de D1*).

Ahora, con referencia al documento D2, la información allí relaciona un artículo científico donde se presentan avances en el descubrimiento preclínico y en el desarrollo clínico de inhibidores de PI3K, discutiendo compuestos que son adecuados contra patologías asociadas al cáncer, enfermedades inflamatorias y cardiovasculares. Específicamente, el señor examinador selecciona los compuestos 24 y 29 de dicho documento, afirmando que la posible sustitución de fenilo estaba divulgada en tales estructuras.

Sin embargo, nuevamente me permito manifestar que, tras la atenta lectura y revisión de las enseñanzas de dicho documento, no existe razón alguna que motive a la persona versada en la materia a obtener los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas de D2. En realidad, **es claro que existen varias diferencias estructurales significativas entre los compuestos derivados de las fórmulas VIa, VIb y VIIb de la presente invención y los compuestos del documento D2**, las cuales se exponen a continuación:

- i) Los compuestos de la invención incluyen un grupo funcional metilo en la posición 3 del anillo de pirazolopirimidina mientras que los compuestos 24 y 29 de D2 tiene como sustituyente una pirrolopiridina (*Compuesto 24*) o un hidroxifenilo (*Compuesto 29*) en la misma posición del núcleo central (*ver círculo rojo*),
- ii) Los compuestos de la invención tienen un anillo de fenilo unido al núcleo central de pirazolo fusionado con la pirimidina mientras que los compuestos de D2 incluyen un ciclopentilo (*Compuesto 24*) o una quinazolin-4-(3H)-ona (*Compuesto 29*) unida al mismo núcleo principal (*ver círculo azul*),
- iii) Los compuestos de la invención tienen un anillo cíclico en la posición 3 del grupo fenilo unido al anillo central (*por ejemplo, una azetidina tal como lo exhibe la fórmula VIa*) mientras que ninguno de los compuestos de D2 están sustituidos en la posición del núcleo ciclopentilo o del anillo 5 -metilquinazolin-4 (3H)-ona (*ver flechas verdes*), y
- iv) Los compuestos de la invención tienen un grupo de unión C(CH₃) entre el fenilo y el núcleo central mientras que el compuesto 24 de D2 no tiene tal enlazador y el compuesto 29 tiene un grupo de unión CH₂ simplemente (*ver flechas moradas*).

Es preciso agregar que los presentes compuestos también difieren de los compuestos D2 en virtud de los sustituyentes específicos R₂, R₄ y R₅.



Nuevamente, me permito señalar que lo anterior implica que la persona del oficio medianamente versada en la materia tendría que realizar varios tipos diferentes de modificaciones a las moléculas de D2 para llegar a los compuestos que se reclaman en la presente solicitud. En este sentido, **el documento D2 tampoco brinda sugerencia alguna acerca de que estas modificaciones deben realizarse con el fin de llegar a obtener compuestos más adecuados, y por lo tanto, la persona versada en la materia no estaría motivada para hacer las modificaciones moleculares necesarias.**

Con respecto a la combinación de D1 y D2, el señor Examinador reconoce que los compuestos de D1 difieren de los compuestos reivindicados por la solicitud en virtud del núcleo de piridina, pero afirma también que "el documento D2 ya consideraba una posible sustitución de fenilo sobre el anillo principal conformado por un pirazolo[3,4-d]pirimidina".

Sin embargo, muy respetuosamente me permito señalar que las especies identificadas por el examinador en D2 tiene un anillo de 4-quinazolin(3H)ona en tal posición relevante, y no un anillo de fenilo, como sugiere. Por lo tanto, el señor Examinador falla al explicar por qué una persona experta en la técnica estaría motivado para reemplazar el anillo de 4-quinazolin-(3H)-ona del compuesto 29 de D2 con un anillo de fenilo y luego reemplazar el anillo de fenilo del mismo compuesto con un simple grupo metilo. y mucho menos explicado por qué una persona experta tendría ninguna expectativa razonable de éxito en hacerlo.

En realidad, **me permito manifestar ante ese Despacho que dichos reemplazos estructurales no son una acción obvia, puesto que la persona versada en la materia no podría esperar que la misma actividad inhibitoria se conserve al reemplazar dichos grupos funcionales.**

Frente lo anterior, muy respetuosamente me permito manifestar que el señor examinador hace un incorrecto análisis del nivel inventivo, toda vez que es claro que la persona versada en la materia no podría seleccionar dichas modificaciones al azar, teniendo en cuenta que ni D1 ni D2 cubren la totalidad de cambios y sugerencias necesarias para obtener los mismos compuestos de la invención. Es más, dicha persona versada en la materia tampoco podría derivar de manera evidente los compuestos de la invención dado que las enseñanzas de D1 o D2 no aseguran que las posibles modificaciones resulten en compuestos con la misma actividad inhibitoria satisfactoria de PI3K.

En realidad, no se habla de una simple modificación en la que un anillo de piridina –tal y como se ve en los compuestos de D1- se reemplaza por un fenilo. Por el contrario, el cambio consiste en varias modificaciones en la naturaleza de los grupos funcionales a partir de las enseñanzas del documento D2. Así las cosas, dichos cambios no se consideran una modificación de rutina para la persona versada en la materia. Más aún, **sin tener sugerencia alguna en el documento D2 sobre la existencia y/o interacción de tales grupos en los compuestos D1, la persona versada en la materia no encontraría razones suficientes para modificar la molécula de D1 con el fin de obtener compuestos que conserven o mejoren la actividad inhibitoria de PI3K.**

Frente a las anteriores consideraciones, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en el cambio del anillo de piridina por un fenilo en los compuestos de D1 –basándose en las enseñanzas de D2- y se evidencia el nivel inventivo de los compuestos derivados de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina de fórmulas VIa, VIb y VIIb, de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.**

Ahora bien, la pregunta que en realidad que necesita ser resuelta, con el fin de decidir si la presente invención goza de carácter inventivo, es si la persona normalmente versada en la materia fue motivada por el documento D2 para modificar los compuestos de D1, de manera que llegara a obtener los compuestos de la nueva reivindicación 1 con la selectiva actividad inhibitoria de PI3K.

Es más, **¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera modificar los compuestos de D1 a partir de las enseñanzas del documento D2, de manera que las estructuras resultantes comprendan compuesto derivados de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, y no otro tipo de modificación?**

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito nuevamente señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular modificación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*". Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro del documento D1, las cuales modifica de forma que permiten construir la materia reclamada por la reivindicación 1 de la presente solicitud. Dichas acciones o modificaciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente esta sustitución del anillo de piridina por fenilo resuelve el problema planteado. Sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de la combinación de los documentos D1 y D2 un compuesto derivado de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, como el considerado en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que dicho compuesto conservaría el efecto inhibitorio de PI3K, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los novedosos compuestos derivados de 1-etil-3-metil-1-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina que actúan como inhibidores de PI3K, 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 dichos compuestos de fórmulas VIa, VIb y VIIb, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, 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.

LLOREDA CAMACHO & CO

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

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **425 a 429** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **13** reivindicaciones.

10. 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,

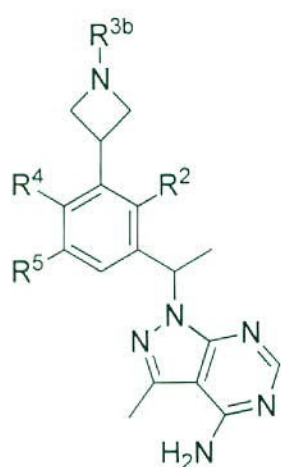


ALICIA LLOREDA RICAURTE

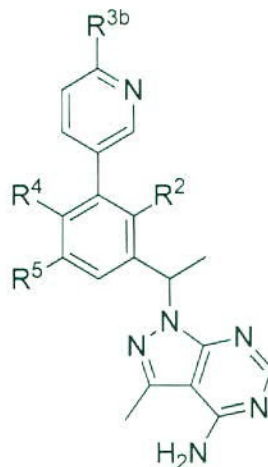
T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

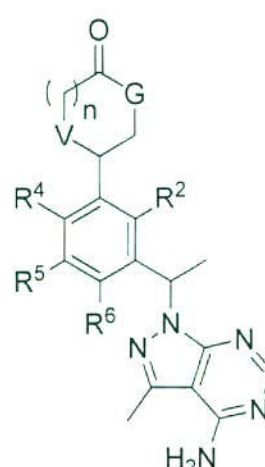
1. Un compuesto de fórmula VIa, VIb or VIIb:



VIa



VIb



VIIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

G es NH, n es 1 y V es O; o

G es NH, n es 0 y V es O o CH₂; o

G es O, n es 0 y V es NH;

R² es alcoxi C₁₋₃;

R^{3b} es C(=O)NR^{c1}R^{d1} o alquilo C₁₋₆, donde dicho alquilo C₁₋₆ no está o está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de modo independiente entre F, OH y alcoxi C₁₋₃;

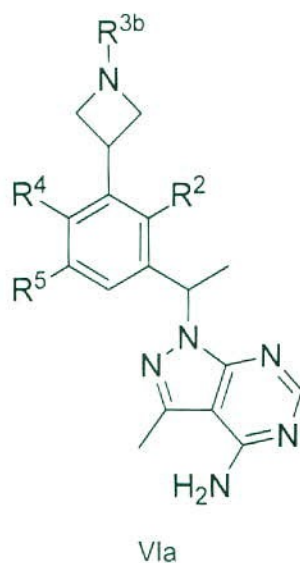
R^{c1} y R^{d1} se seleccionan de modo independiente entre H y alquilo C₁₋₆;

R⁴ es F, CN metilo o etilo;

R⁵ es F, Cl, metilo o etilo; y

R⁶ es H.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula VIa:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

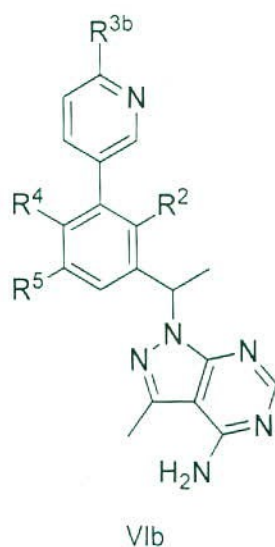
R^2 es metoxi o etoxi;

R^{3b} es alquilo C_{1-6} , el cual no está o está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de modo independiente entre F, OH y alcoxi C_{1-3} ;

R^4 es F, CN metilo o etilo; y

R^5 es F, Cl, metilo o etilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula VIb:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

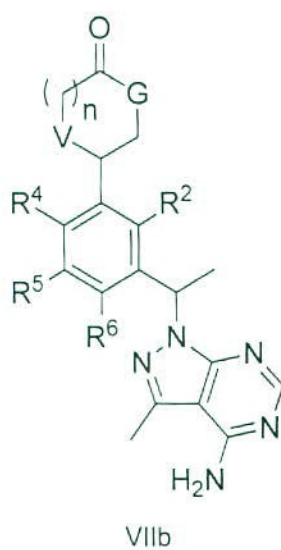
R^2 es metoxi o etoxi;

R^{3b} es $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^4 es F, CN, metilo o etilo; y

R^5 es F, Cl, metilo o etilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula VIIb:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

G es NH;

n es 0;

V es CH_2 ;

R^2 es alcoxi C_{1-3} ;

R^4 es F, CN, metilo o etilo; y

R^5 es F o Cl.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(2-hidroxietil)azetidin-3-il]-3-metoxibenzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-[(2S)-2-hidroxipropil]azetidin-3-il]-3-metoxibenzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-ciano-2-etoxi-5-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil}pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.