

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0000011

Asunto: Solicitud de patente para: DERIVADOS DE 2-METIL-4H-QUINOLIZIN-4-ONA COMO INHIBIDORES DE PI3K CLASE I, ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER, TRASTORNOS INFLAMATORIOS O TRASTORNOS AUTOINMUNES

Solicitante: LUPIN LIMITED

Fecha de solicitud: 03 de enero de 2017

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 16675, notificado por fijación en lista el 24 de noviembre de 2017.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 09 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

I.1. Se han eliminado las antiguas Reivindicaciones 4 y 6.

I.2. En las nuevas Reivindicaciones 1 y 5 se ha limitado R³ a que *“es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁ a C₃, y –OCF₃”*, de acuerdo con la amable sugerencia del Examinador.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

I.3. También en las nuevas Reivindicaciones 1 y 5 se ha limitado R⁴ a que *“se selecciona independientemente en cada ocurrencia de halógeno y alquilo C₁ a C₃”*, de acuerdo con la amable sugerencia del Examinador.

I.4. Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, han sido reenumeradas de acuerdo con las modificaciones previamente detalladas.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA CLARIDAD

II.1. Considero superada la objeción elevada frente a la concisión de la Reivindicación 1 puesto que, como se mencionó anteriormente, dicha reivindicación ha sido modificada siguiendo la amable sugerencia del Examinador. En particular, se han modificado las definiciones de los sustituyentes R³ y R⁴ de tal manera que se ajustan a la materia ensayada y ejemplificada en el Capítulo Descriptivo.

II.2. Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO AL TÍTULO

En respuesta al examen de patentabilidad se ha modificado el título, de tal manera que ahora lee:

DERIVADOS DE 2-METIL-4*H*-QUINOLIZIN-4-ONA COMO INHIBIDORES DE PI3K CLASE I,
ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER, TRASTORNOS INFLAMATORIOS O
TRASTORNOS AUTOINMUNES

Agradezco la amable sugerencia del Examinador de incluir en el título la mención de derivados de 2-(4-amino-3a,7a-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-4*H*-quinazolin-4-

ona y derivados de 2-(6-amino-4,5-dihidro-9H-purin-9-il)-4H-quinazolin-4-ona. Sin embargo, considero que el título tal y como se encuentra ahora incluye la invención como un todo, puesto que refleja de manera más adecuada la estructura común a todos los compuestos reclamados.

Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó tres documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

D1, referido al documento US2011015212 titulado *“Pyrimidinones as PI3K Inhibitors”* que se relaciona con pirimidinonas que modulan la actividad de las PI3K útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de estas quinasa como desórdenes inflamatorios, desórdenes inmunes, cáncer y otros (resumen).

D2, referido al documento WO2000017197A1 titulado *“Quinolizínones as integrin inhibitors”* que se relaciona con compuestos efectivos como inhibidores de integrinas útiles en tratamiento de patologías relacionadas con las mismas entre los que se incluye el cáncer (página 35, líneas 60 – 72, Fl. 84).

D3, referido al documento The practice of Medicinal Chemistry (segunda edición), ELSEVIER, 189-214, 2003 titulado *“Chapter 13 - Molecular Variations Based on Isosteric Replacements”* que se relaciona con que el reemplazo en una molécula activa de un átomo o de un grupo de átomos por otros que presentan un arreglo electrónico y estérico semejante es la base del concepto de isosterismo. De manera general dos compuestos con números moleculares idénticos presentan por lo menos propiedades fisicoquímicas similares (páginas 189 y 190).

V. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

V.1. El Examinador objeta que las Reivindicaciones 1 a 7 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y D2, puesto que la persona del oficio normalmente versada en la materia

incluiría el anillo de quinolizinona de D2 en reemplazo del anillo de piridopirimidinona de D1 para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Asimismo, considera que las Reivindicaciones 2 a 7 no mencionan características que se consideren inventivas.

En relación con el nivel inventivo a la luz de D1 y D2, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada:

V.1.1. El núcleo central de los compuestos como se describen en D1 y el de los compuestos de la presente invención es completamente diferente. La diferencia estructural entre el anillo de quinolizinona y el anillo de pirido [2,3-*d*] pirimidinona no representa una modificación estructural menor como lo observa el Examinador. No existe para la persona del oficio normalmente versada en la materia una expectativa razonable de éxito y, como tal, no sería obvio reemplazar el núcleo central en los compuestos de D1 por el anillo de quinolizinona para lograr una actividad inhibidora de PI3K potente.

V.1.2. D2 se refiere a compuestos que inhiben ciertas integrinas, particularmente a compuestos que inhiben las integrinas $\alpha v \beta 3$ y $\alpha I I b \beta 3$. Las integrinas y PI3K son blancos terapéuticos completamente diferentes. No hay enseñanza, sugerencia, o motivación en D2 que lleve a obtener derivados de quinolizinona de fórmula (I) que presenten una actividad inhibidora de PI3K potente (como sí se muestra en el Ejemplo 17, Tabla 1 del Capítulo Descriptivo).

V.1.3. Adicionalmente, quisiera señalar que el análisis del nivel inventivo no debe basarse únicamente en si los compuestos de la invención son o no -mejores- que aquellos del arte previo o si tienen efectos sorprendentes respecto al arte previo citado, sino en si la invención reivindicada se deriva de manera obvia del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso. Lo anterior basándome en el Artículo 18 de la Decisión 486, el cual determina que el nivel inventivo debe reconocerse si la invención no es obvia o evidente a partir del estado de la técnica, no si es mejor o es sorprendente comparándola directamente con el arte previo citado.

V.2. El Examinador objeta que las Reivindicaciones 1 a 7 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y D3, puesto que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría sustituciones bioisostéricas obvias como el reemplazo de $-N=$ por $-C=$ en un anillo aromático como lo enseña D3 en el anillo de piridopirimidinona de D1 para obtener el anillo de quinolizinona y llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Asimismo, considera que las Reivindicaciones 2 a 7 no mencionan características que se consideren inventivas.

En relación con el nivel inventivo a la luz de D1 y D3, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada:

V.2.1. En D3, sección B, página 190, el origen del concepto de isosterismo se define como: Las comoléculas son isostéricas si contienen el mismo número y arreglo de electrones, estando la principal diferencia entre isómeros confinada a las cargas en el núcleo de los átomos constituyentes. Algunos ejemplos de isómeros son $C=O$ y $N=N$, CO_2 y NO_2 , $N=N=N^-$ y $N=C=O^-$, entre otros.

Asimismo, en D3, el autor, al describir equivalentes en anillos en la Sección D páginas 193 a 194, menciona que la sustitución de $-CH=$ por $-N=$ o de $-CH=CH-$ por $-S-$ en anillos aromáticos ha sido una de las aplicaciones más exitosas del isosterismo clásico. Ejemplos iniciales de esta aplicación son las sulfonamidas antibacterianas con el desarrollo de la sulfapiridina, sulfapirimidina, sulfatiazol, etc.

Adicionalmente, el autor provee múltiples ejemplos del uso de equivalentes y finalmente se refiere a que en dichos ejemplos no se observa ninguna diferencia esencial en la actividad entre el fármaco original y su isómero. Sin embargo, asegura el autor, puede suceder que el proceso falle. Por ejemplo, reporta que la tieno[2,3-*d*]isoxazol-3-metanosulfonamida, el análogo tiofeno de la zonisamida (Figura 13.7) (un fármaco anticonvulsivante) fue prácticamente inactivo ante pentetrazol o convulsiones inducidas por electrochoque a ratones, inclusive a altas dosis.

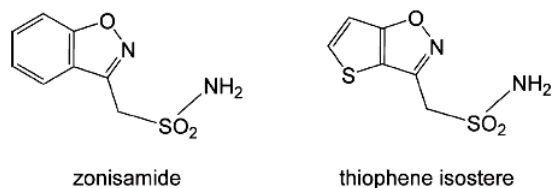


Fig. 13.7 The thiophene isostere of zonisamide is practically inactive as an anticonvulsant.

En vista lo divulgado en D3, se entiende que siempre existe una ambigüedad, inclusive al sustituir con un anillo bioisostérico, ya que la persona del oficio normalmente versada en la materia puede obtener o no la actividad esperada.

V.2.2. Inclusive si la persona del oficio normalmente versada en la material tomara las enseñanzas de D3 y reemplazara el nitrógeno con carbono en el núcleo central de los compuestos de D1, D3 de por sí provee una contradicción a la hipótesis de obtener compuestos activos a través de reemplazo isostérico en la página 196 (Figura 13.10), como se evidencia en el siguiente esquema tomado de dicho documento:

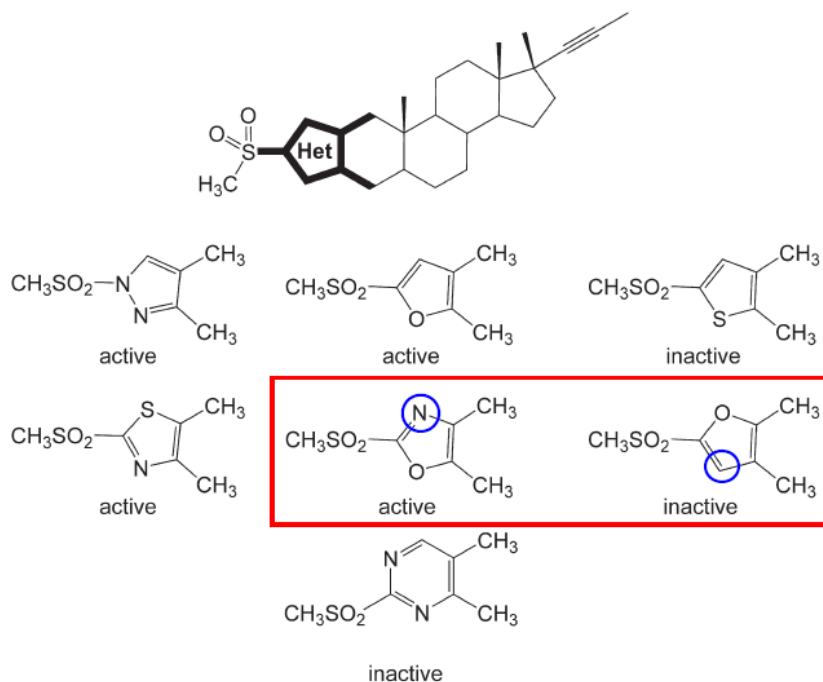


Fig. 13.10 Zanoterone isosteres.³²

El reemplazar -N= por -CH= (pasar de oxazol a furano) conlleva la pérdida de la actividad antiandrogénica. Por lo tanto, no hay enseñanza, sugerencia, o motivación alguna de combinar D1 y D3 para llegar al compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud, el cual presenta actividad inhibitoria de PI3K.

Adicionalmente, en la tercera edición de D3, en el Capítulo 15, página 302, se menciona en la columna derecha que los anillos son fundamentales para los fármacos puesto que un fármaco consiste en una combinación de anillos, cadenas y grupos funcionales (ver Anexo 2 del presente memorial).¹ Una gran proporción de anillos en un fármaco es indicio de los grandes esfuerzos para sintetizar y encontrar nuevos anillos equivalentes, ya sea para diseñar una nueva base para una mejor posición en patentes, reemplazar una sección metabólicamente inestable, buscar una interacción con el receptor más favorable, o tener un mejor perfil farmacodinámico. Se divulga también que hay múltiples ejemplos de anillos equivalentes y se ha observado que es imposible racionalizar un método que conlleve una indicación confiable de cuál heterociclo sería mejor sustituido por cuál otro.² Lo anterior claramente enseña que el solo uso de bioisómeros puede no conllevar a compuestos con la actividad biológica deseada.

V.3. Así las cosas, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando “(...) *en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva*”.³ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo actividad inventiva. Puesto que no hay enseñanza, sugerencia, o motivación alguna en D1, D2 ni D3, o modificación de D1, D2, y D3, o combinación de D1, D2, y D3 que conlleven a los compuestos de fórmula (I) que presentan actividad inhibitoria de PI3K de la presente invención; la Reivindicación 1 es inventiva a la luz de D1, D2, y D3 solos o en combinación.

V.4. Por las razones expuestas anteriormente, considero que las Reivindicaciones 2 a 11 también son inventivas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1, presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, presentan nivel inventivo.

¹ Camille Georges Wermuth, ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd ed (Amsterdam: Elsevier/Academic Pr, 2008). p. 302

² Wermuth. p. 302

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.13.5.1.

V.5. En conclusión, considero que el nivel inventivo de la presente invención se reconoce claramente a la luz de D1, D2, y D3 ya que, puesto que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera evidente, la persona del oficio normalmente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva.

VI. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VII. ANEXOS

VII.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 09 reivindicaciones;

VII.2. Clapetti P., y Giethlen B. *Chapter 15. Molecular Variations Based on Isosteric Replacements* en Camille Georges Wermuth, ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd ed (Amsterdam: Elsevier/Academic Pr, 2008).

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908