

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**Dirección de Nuevas Creaciones**

E. S. D.

**REF. PCT- PATENTE DE INVENCION**

**Invención: “DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS, PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS INFLAMATORIOS”**

**Expediente: NC2016/0001075**

**Titular: GALAPAGOS NV**

**Asunto: RESPUESTA ACCIÓN OFICIAL DE FONDO**

**MAURICIO PATIÑO BONNET**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **GALAPAGOS NV**, por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento respuesta a la acción oficial de fondo, notificada mediante el Oficio No. **16996 del 30 de noviembre de 2017**, en los siguientes términos:

**I. CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

El examinador sostiene que la(s) reivindicación(es) no son claras porque:

- La reivindicación 1 no es clara toda vez que reclama solvatos y solvatos de sales, sin embargo, tales solvatos no se encuentran sustentados en el capítulo descriptivo, se sugiere retirarlo.

Para superar dicha objeción, el solicitante presenta nuevo pliego reivindicatorio, donde se ha eliminado el segmento *“o un solvato, o un solvato de la sal farmacéuticamente aceptable”*.

- Las reivindicaciones 5 a 8 no son claras pues el término "cualquiera de las reivindicaciones" puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención.

Aunque la expresión "cualquiera de las reivindicaciones" es ampliamente aceptada en la redacción de las reivindicaciones, con el fin de facilitar el proceso de concesión, el solicitante ha modificado la redacción de las reivindicaciones 5 a 8 y 10, para que ahora indiquen: *"El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones..."*. A la luz de esta modificación, no existe duda alguna que las reivindicaciones en cuestión son reivindicaciones que dependen de otras reivindicaciones mencionadas anteriormente en el mismo capítulo reivindicatorio.

- Las reivindicación 1 carece de los requisitos de concisión toda vez que abarca una amplia variabilidad estructural dentro de los radicales propuestos para cada uno de los sustituyentes del grupo farmacofórico, esto se evidencia en que el solicitante propone para los radicales R2, R3, R4, R5, R6, Ra y Rc diversos grupos funcionales tales como halógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros los cuales no necesariamente guardan relación estructural que haga obvia para una persona versada en la materia la intercambiabilidad de los mismos; de tal manera, que la materia ejemplificada y ensayada no evidencia que todos los compuestos reivindicados sean una solución al problema técnico planteado.

Con todo respeto, el solicitante manifiesta su total inconformidad en relación con la posición del examinador respecto a la *"amplia"* variedad de radicales que se incluye en la reivindicación 1, pues para una persona versada en la materia es claro que un compuesto definido mediante una fórmula Markush incluye una serie de alternativas que son de una naturaleza similar, es decir, que tienen una actividad común y una estructura común.

Respetuosamente se le recuerda a ese Despacho que la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”<sup>1</sup> de la Superintendencia de Industria y Comercio, que indica en su inciso 3.3.4.1, relativo a la Concisión de las reivindicaciones “tipo Markush”:

*“Si una reivindicación “tipo Markush” comprende un número muy grande de alternativas, y por tal razón no es concisa y su excesiva complejidad dificulta determinar el alcance del objeto que se busca proteger, se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, **pero no se trata de requerir para que restrinja sólo a los ejemplos.**”* (El resaltado es nuestro)

Basándonos en los lineamientos de la mencionada Guía, es evidente que **la concisión de una reivindicación no está ligada a los ejemplos que se incluyan en la descripción**, como erradamente afirma ese Despacho, sin poder determinar claramente el alcance de la invención. Siendo así, no es necesario, como señala el examinador, que la totalidad de la materia abarcada en la reivindicación se encuentre ejemplificada y ensayada. Con todo respecto, no existe ninguna razón para exigirle al solicitante que presente evidencia de que todos los compuestos reivindicados sean una solución al problema técnico planteado.

El artículo 30 de la Decisión 486 es absolutamente claro en indicar que “*Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente **sustentadas por la descripción.***” (El resaltado es nuestro) Siendo así, el solicitante presenta a continuación la relación de los fragmentos de la descripción donde se encuentran sustentadas cada una de las alternativas definidas en la actual reivindicación 1.

- R<sup>1</sup>= Me, éste es un único radical que se menciona en los ejemplos 1-38, en las páginas 179 a 186;

---

<sup>1</sup> Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.4 Páginas 75 a 78. Relativo a las “*Características Esenciales*” (disponible electrónicamente en [http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia\\_Examen\\_Patentes.pdf](http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

- $L_1$ 
  - $L_1 = O$ , el soporte está en los ejemplos 6, 10, 20, 23, 28, 29, 32-38, en las páginas 179 a 186;
  - $L_1 = NR^2$  el soporte está en los ejemplos 1-5, 7-9, 11-19, 21-22, 24-27, y 31, en las páginas 179 a 186;
- $Cy$ 
  - $Cy = \text{Fenil}$ , el soporte está en los ejemplos 2, 3, 5, 7, 10, 11, 15-17, 19, 26, 27, en las páginas 179 a 186;
  - $Cy = \text{Piridinil}$ , el soporte está en los ejemplos 1, 4, 6, 8, 9, 12-14, 18, 20-25, 28, 29, 32-38, en las páginas 179 a 186;
  - $Cy = \text{benzodioxanil}$ , el soporte está en el ejemplo 31, en las páginas 179 a 186;
- $R^2$ 
  - $R^2 = H$ , el soporte está en los ejemplos 2, 30, 31, en las páginas 179 a 186;
  - $R^2 = C_{1-4}$  alquilo, el soporte está en los ejemplos 1, 3-5, 7-9, 11-19, 21, 22, 24-27, en las páginas 179 a 186;
- $R^3$ 
  - $R^3 = H$ , el soporte está en los ejemplos 30, 31, en las páginas 179 a 186;
  - $R^3 = \text{halo}$ , el soporte está en los ejemplos 11, 13-15, 17, en las páginas 179 a 186;
  - $R^3 = C_{1-4}$  alquilo, el soporte está en los ejemplos 1-10, 12, 16, 18-29, 32-38, en las páginas 179 a 186;
- $R^4$ 
  - $R^4 = H$ , el soporte está en los ejemplos 1, 4, 6, 8-10, 12-15, 17, 20, 18, 23-38, en las páginas 179 a 186;
  - $R^4 = \text{halo}$  el soporte está en los ejemplos 2, 3, 5, 7, 11, 16, 19, 21, 22 en las páginas 179 a 186;
- $R^5$ 
  - $R^5 = CN$ , el soporte está en los ejemplos 1-11, 20-23, 33-38 en las páginas 179 a 186;
  - $R^5 = \text{halo}$ , el soporte está en los ejemplos 12, 13 en las páginas 179 a 186;

- $R^5 = -L_2-R_6$ , el soporte está en los ejemplos 16, 17-19, 24-27, 29, 30, 32, en las páginas 179 a 186;
- $L_2$ 
  - $L_2$  ausente, el soporte está en el ejemplo 30, en las páginas 179 a 186,
  - $L_2 = -SO_2-$  el soporte está en los ejemplos 16-19, 26, 27, 29, en las páginas 179 a 186;
  - $L_2 = -C(=O)NR^7-$  el soporte está en los ejemplos 24-25, 32, en las páginas 179 a 186;
- $R^6$ 
  - $R^6 = H$ , el soporte está en los ejemplos 24-25, 32 en las páginas 179 a 186;
  - $R^6 = C_{1-6}$  alquilo, el soporte está en los ejemplos 16-19, 26, 27, 29, 30 (sustituido con uno o más grupos  $R^8$ , donde  $R^8$  es CN) en las páginas 179 a 186;
- $La$ 
  - $La$  está ausente, el soporte está en los ejemplos 28, 34, 35 en las páginas 179 a 186;
  - $La = -C(=O)-$  el soporte está en los ejemplos 1-3, 6-27, 29-32, 36, 37 en las páginas 179 a 186;
  - $La = -C(=O)O-$  el soporte está en los ejemplos 4, 5 en las páginas 179 a 186
  - $La = -C(=O)NH-$ , el soporte está en los ejemplos 33, 38 en las páginas 179 a 186;
- $Ra$ 
  - $Ra = H$ , el soporte está en el ejemplo 28, en las páginas 179 a 186;
  - $Ra = C_{1-4}$  alquilo, el soporte está en los ejemplos 4-5, 33-35, 38 en las páginas 179 a 186;
  - $Ra =$  cicloalquilo  $C_{3-7}$  monocíclico, el soporte está en los ejemplos 1-3, 6-27, 29-32, en las páginas 179 a 186;
  - $Ra =$  heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente de O, N, y S, el soporte está en los ejemplos 36-37, en las páginas 179 a 186;
- $Rc$

- Rc = halo, el soporte está en los ejemplos 6-17, 20-22, 25-27, 32, en las páginas 179 a 186;
- Rc = OH el soporte está en el ejemplo 36, en las páginas 179 a 186;

Como se puede observar, cada una de las alternativas contenidas en la reivindicación 1 tiene soporte en la descripción, y aun cuando los ejemplos no contengan evidencias del comportamiento de cada uno de los compuestos protegidos mediante las alternativas señaladas en dicha reivindicación, como requiere indebidamente el examinador, dichos compuestos cumplen con la condición de estar soportados en la descripción. Adicionalmente, se le recuerda a este Despacho que, si por alguna extraña razón considera que alguno de los compuestos en cuestión no tiene el comportamiento esperado, es obligación de la Oficina de Patentes, y no del solicitante, aportar la carga de la prueba que soporta dicha afirmación. A la fecha, no existe prueba alguna de que la materia reivindicada no cumple con el comportamiento indicado en la solicitud, pues todos los compuestos que el solicitante ha probado tienen el comportamiento deseado.

- La reivindicación 11 no es concisa debido a que esta no se encuentra sustentada, porque agentes terapéuticos adicionales para ser combinados con los compuestos de fórmula I no se encuentran relacionados en ninguna formulación mencionada en la descripción; así mismo, tampoco se evidencian estudios que demuestren resultados derivados de una forma farmacéutica que incluya otro principio activo adicional a los compuestos de fórmula I. Por tal motivo la reivindicación 11 no se tendrá en cuenta, se sugiere retirarla.

Siguiendo la sugerencia del examinador, el solicitante ha decidido eliminar del capítulo reivindicatorio la reivindicación 11.

## **II. NIVEL INVENTIVO**

- El documento WO 2013/117645, en adelante D1, se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos

inhibidores de JAK, métodos de producción de estos compuestos y formas farmacéuticas que las contienen (Párrafo [0001]). Igualmente, el documento D1 enseña que sus compuestos pueden encontrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables o solvatos o solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables (Reiv. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1 consiste en la presencia de un grupo 1-metil-bencimidazol sustituido.

El efecto que logra el incluir la presencia de un grupo 1-metil-bencimidazol sustituido es obtener compuestos con actividad inhibidora de JAK alternativos.

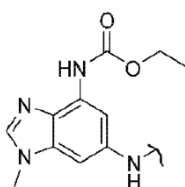
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: *¿cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para conseguir compuestos con actividad inhibidora de JAK alternativos?* Sin embargo, la incorporación de grupos 1-metil-bencimidazol sustituidos, ya está divulgada en la solicitud EP2226315, en adelante documento D2, que se refiere a compuestos derivados de 2-aminoquinazolininas los cuales son útiles como inhibidores de proteína quinasas (Párrafo [0001]). De la misma manera, esta anterioridad enseña que estos compuestos pueden encontrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables (Reiv. 1).

En la descripción pueden observarse los ensayos realizados tales como análisis de JAK1 con sustrato poliGT, ensayo de péptido JAK1 Ulight-JAK1, ensayo de péptido JAK2 Ulight-JAK1, ensayo de péptido JAK3 Ulight-JAK1 y ensayo de péptido TyK2 Ulight-JAK1 los cuales demuestran la actividad inhibitoria de los compuestos de la presente invención, sin embargo, tales ensayos también se encuentran divulgados en el documento D1 y sus resultados son similares a los reportados en la presente solicitud. En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el grupo 1-metil-bencimidazol sustituido del documento D2 en el compuesto divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 - 7 y 10 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

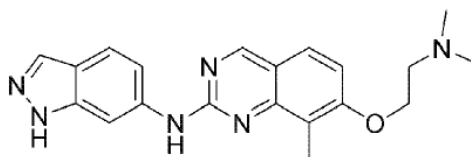
Las reivindicaciones 1 - 7 y 10 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

En primer lugar, el solicitante hace énfasis en que la fórmula del compuesto 116 de D2, no corresponde a la fórmula señalada en el Oficio N° 16996.

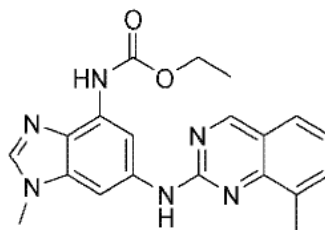


La revisión detallada del documento D2 permite establecer que la fórmula del compuesto 116 de D2 es la siguiente:

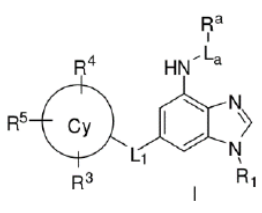
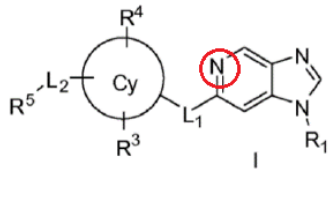
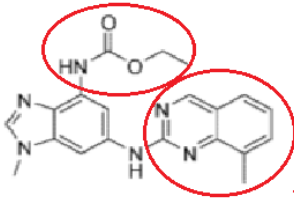
[Chemical Formula 116]



Lo anterior deja en evidencia que el compuesto de fórmula 116 no tiene relación con el documento aquí reivindicado. La revisión del documento en cuestión llevó a determinar que el compuesto de D2 que tiene la fórmula mencionada en el Oficio N° 16996 es el compuesto 198.



Ahora bien, la comparación del compuesto de la presente solicitud y la totalidad de las fórmulas divulgadas en D1 y D2 lleva a establecer lo siguiente:

| Características esenciales                                                                                                                                                                              | D1                                                                                                                                   | D2                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un compuesto de conformidad con la Fórmula I:</p>  <p>donde:</p> <p>Cy = <b>fenil</b>, piridinil, benzodioxanil</p> | <p>Un compuesto de Fórmula I:</p>  <p>(Reiv. 1)</p> |  <p>(Compuesto ejemplo 198, párrafo [0495])</p> |
|                                                                                                                                                                                                         | <p>Cy = <b>fenil</b></p> <p>(Reiv. 1)</p>                                                                                            | No divulga                                                                                                                         |

Habiendo aclarado el punto anterior y como respuesta a esta objeción, el solicitante hace énfasis en que los compuestos del documento D2 son diferentes de aquellos que se divulgan en D1 y no hay enseñanza o sugerencia en D2 que pueda hacerlos lo suficientemente similares para que entre todas las posibles modificaciones que se podrían hacer al compuesto de D1 una persona se sienta motivada a incluir un grupo 1-metil-bencimidazol, reportado en el documento D2, menos cuando éste último documento hace alusión a 222 compuestos distintos y sólo uno de ellos tiene el mencionado grupo 1-metil-bencimidazol. Por lo tanto, la única forma en que un técnico experto consideraría combinar el 1-metilbencimidazol sustituido de D2 con los compuestos de D1, teniendo una expectativa razonable de retener la actividad inhibidora de JAK, sería si dicho técnico supiera de la existencia de la presente invención.

En ausencia de la presente invención, habría sido imposible pensar en la posibilidad de que existieran compuestos con 1-metilbencimidazol sustituido que tuvieran propiedades de inhibición de JAK, no hay enseñanzas en D1 o D2 que motivaran a la persona versada en la materia a incorporar dichos sustituyentes en un compuesto diferente y esperar que dicho compuesto tuviera actividad de inhibidora de JAK.

Así mismo, es esencial señalar el hecho que el documento D2 es el estado de la técnica más cercano. D2 describe compuestos de 2-aminoquinazolininas sustituidas con un grupo alquilo o

halógeno (variable R1, en el mismo lugar) unidos a un grupo aromático, útiles como medicamentos inhibidores de proteína quinasa.

La actividad de JAK es reportada únicamente para el Ejemplo 30 (N-(2-metoxifenil)-8-metilquinazolin-2-amina) en la página 16, párrafo [0144], línea 21/22, donde se hace alusión a un  $IC_{50} = 0,1 \mu M$ . D2 no hace alusión alguna a la actividad JAK de otros compuestos y en especial, no contiene ninguna información respecto a la actividad JAK del compuesto 116 que cita la Superintendencia de Industria y Comercio ni al compuesto 198 que es el más parecido al compuesto reivindicado.

Sumado a lo anterior, el anillo de 2-aminoquinazolina debe estar presente en todos los compuestos de D1 y D2, y es una característica esencial necesaria para la actividad de todos los compuestos en el mismo. Contrario a ello, la presente invención describe y **reivindica bencimidazolilo**, sustituido con un grupo -NH-La-Ra, en la posición 4 y grupo L1-Cy-R5 en la posición 6, en donde Cy es un fenilo o bicíclico de 5 a 9 miembros monocíclico o un anillo de heteroarilo, es decir, **no puede ser un anillo de quinazolinilo**.

Adicionalmente, ni D1 ni D2 sugieren que el grupo quinazolinilo pueda ser reemplazado y dar como resultado compuestos activos. Por lo tanto, partiendo de la información contenida en D2 sólo o en combinación con D1, la persona experta no llegaría a la presente invención, pues no existía ninguna indicación o sugerencia que llevara a una persona versada en la materia a reemplazar el anillo de quinazolinilo, y menos aún, a seleccionar el anillo de bencimidazolilo y a esperar que el compuesto resultante de tal reemplazo tuviera la actividad JAK divulgada para el compuesto 30 de D2.

En consecuencia, la falta de actividad inventiva sólo puede derivarse de la retrospectiva y, por tanto, se encuentra que la combinación de D1 y D2 esperando que se mantenga la actividad JAK.

A la luz de los argumentos expuestos, respetuosamente se insiste en el hecho que la presente invención posee nivel inventivo.

### **III. ANEXOS**

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones, que reflejan las modificaciones explicadas anteriormente.

### **IV. PETICIÓN**

Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido superadas, que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso, y que la invención reivindicada cumple con los requisitos de patentabilidad. Por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho proceda a conceder el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.

### **V. NOTIFICACIONES**

Recibiré notificaciones en la Carrera 9 # 74-08, Oficina 305, en la ciudad de Bogotá D.C.

Del Señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,

  
**MAURICIO PATIÑO BONNET**  
**C.C. 11.342.699 de Zipaquirá**  
**T.P. 73.583 del C.S. de la J.**