

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **16-110.863**, solicitud de patente de invención a favor de
INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. Título: **COMPUESTOS**
HETEROCÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 17469 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 18 de diciembre de 2017.

Título

De manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre el título de la solicitud, puesto que este es completamente claro al indicar que se trata de compuestos heterocíclicos tal como se reclama en cada una de las reivindicaciones. Adicionalmente, corresponde a una adecuada generalización de los compuestos descritos, razón por la cual es evidente que éste es completamente claro.

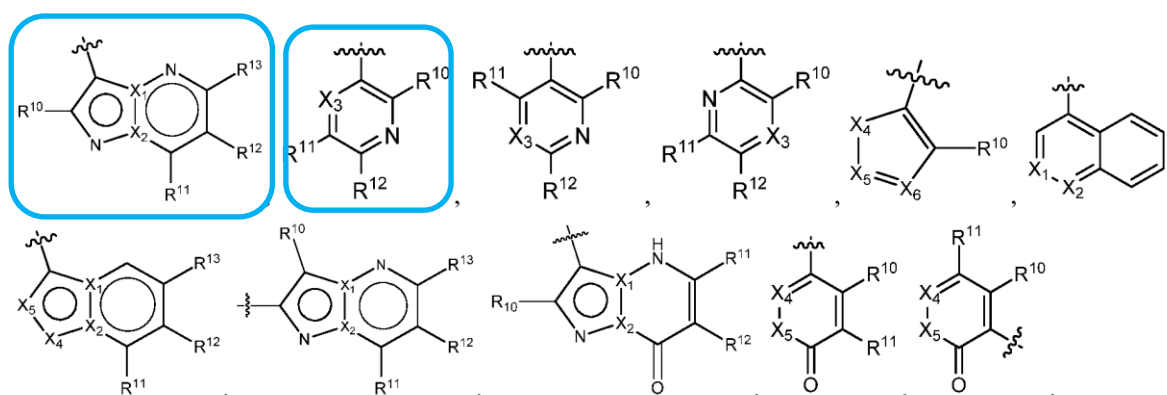
Reivindicaciones

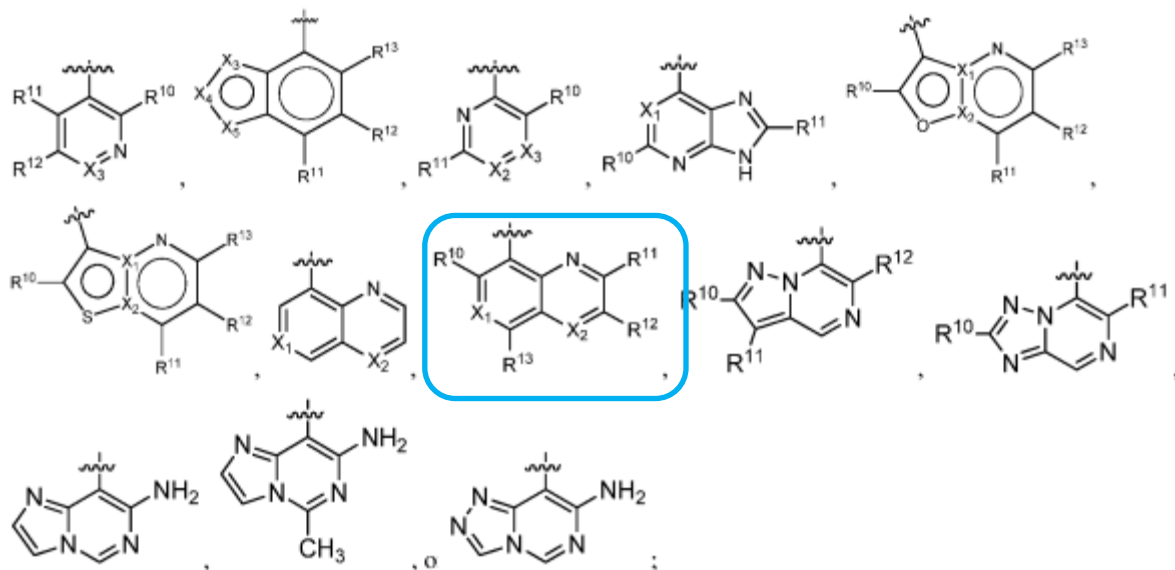
Inicialmente, me permito señalar que las anteriores reivindicaciones 2 y 3 fueron canceladas del pliego reivindicatorio y las características técnicas de la anterior reivindicación 3 fueron incorporadas en la nueva reivindicación 1, en este sentido, las definiciones de z R^{3a} R^{1c} y R^{2c} en la reivindicación 1 fueron eliminadas, puesto que no son relevantes.

Adicionalmente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- El sustituyente W^d en la reivindicación 1 fue modificado para mencionar tres grupos heteroarilo específicos, cuyo soporte es:

“En algunas modalidades, W^d es





(...)"

(Párrafo [00200]).

- Las definiciones de R¹ y B fueron modificadas (restringida), de tal manera que se limita la materia reclamada, de acuerdo con las observaciones del examinador.
- La reivindicación 1 también fue modificada para indicar que el compuesto puede ser un enantiómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereoisómeros del mismo, con base en la descripción, como sigue:

"(...) o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros de la misma, o una forma farmacéuticamente aceptable de la misma (...)"

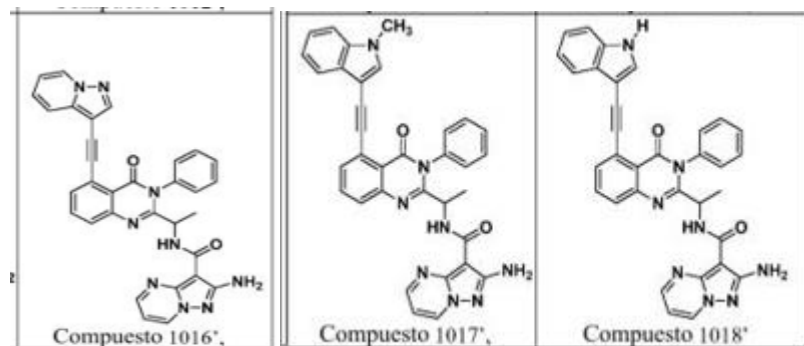
(Párrafo [0011]).

Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 1 – 6 (ahora reivindicaciones 1 – 4), puesto que, como puede notar el Examinador, el alcance de las reivindicaciones no necesita ser limitado literalmente por los ejemplos, debido a que, de acuerdo a la GUÍA PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho, se acepta una razonable generalización de los ejemplos, es decir, que no es necesario incluir un ejemplo para cada modo de realización de la invención. En este sentido, consideramos que tal como fue modificada la reivindicación 1 y los sustituyentes allí definidos, ésta corresponde a una adecuada generalización de las posibles realizaciones de compuestos de acuerdo con el alcance de la presente invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar la reivindicación independiente 1 fue modificada de manera que menciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (A) con base en la anterior reivindicación 3, de manera que R^{1c} , R^{2c} y R^{3a} no están presentes en las fórmulas.

Adicionalmente, se modificó la definición del sustituyente R^1 (siendo éste: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o formilo), al respecto, consideramos relevante resaltar que, en la nueva reivindicación 1, se define que un alquilo tiene 1 a 6 átomo de carbono; alqueniilo tiene 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo tiene 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono de anillo; arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono de anillo; heterocicloalquilo tiene 3 a 10 átomos de anillo y heteroarilo tiene 3 a 10 átomos de anillo. Esta definición de R^1 corresponde a una generalización razonable de los ejemplos de la descripción, por ejemplo:

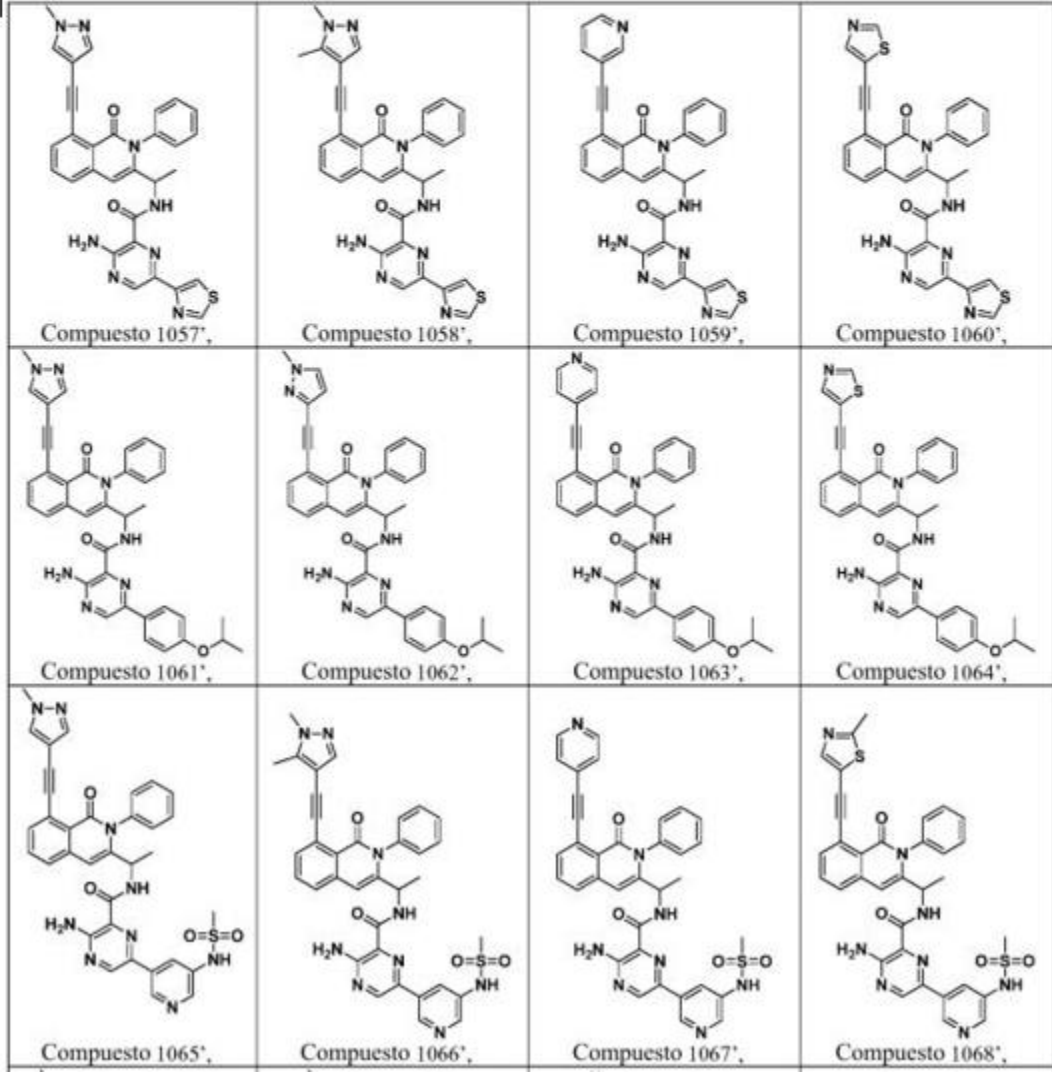
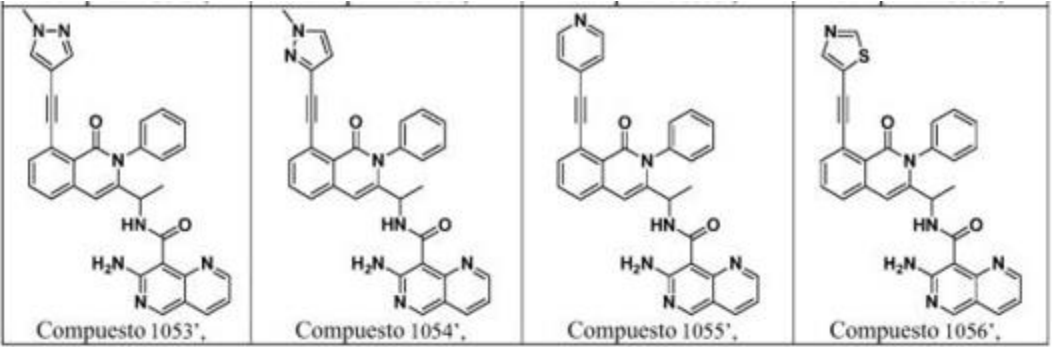
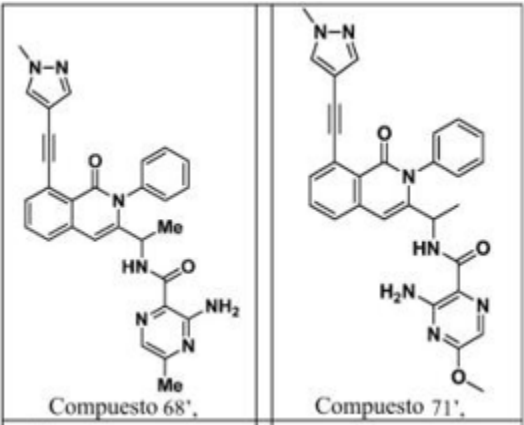
- El sustituyente alquilo C_{1-6} encuentra soporte en los sustituyentes metilo, isopropilo y tert-butilo.
- El sustituyente C_{3-8} está soportado en ejemplos como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y
- Los sustituyentes heterocicloalquilo de 3 – 10 miembros y heteroarilo de 5 – 10 miembros están soportados por más de 30 ejemplos de dichos grupos, así como ejemplos adicionales en la descripción:

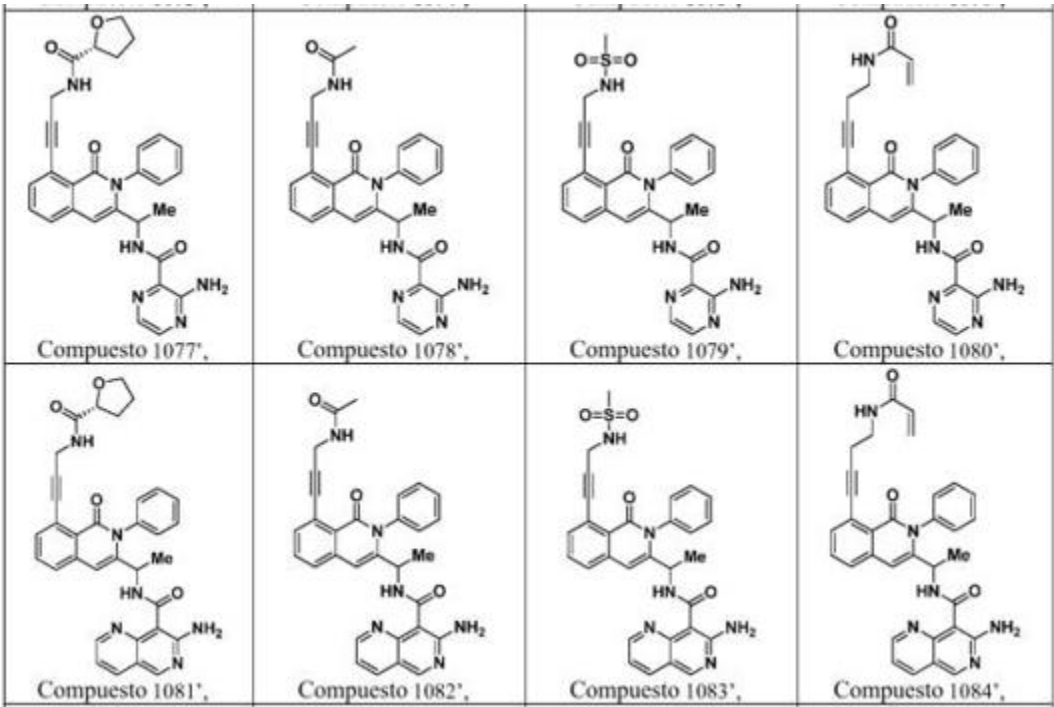


por ejemplo, grupos heteroarilos R^1 de 9 miembros en los compuestos 1016 a 1018).

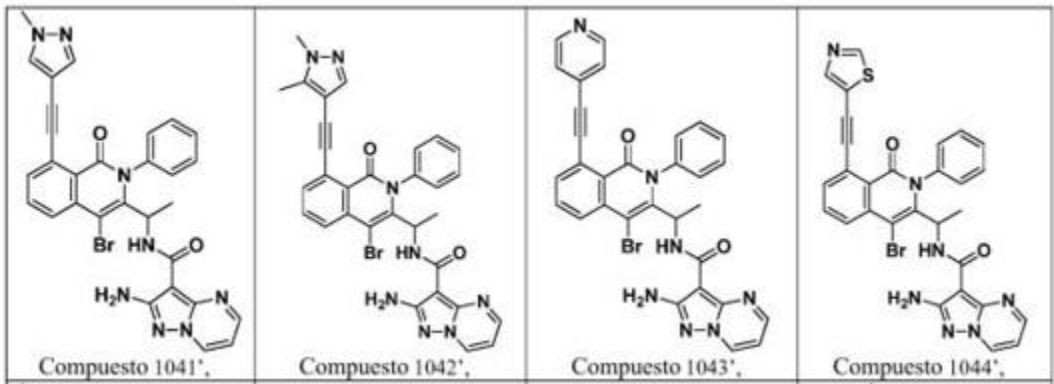
De manera similar, la definición del radical B fue modificada a hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, el cual se encuentra soportado en los ejemplos como hidrógeno, metilo, isopropilo, fenilo, ciclopropilo y ciclohexilo, como bien identifica el examinador en el oficio que aquí se responde.

Por otra parte, me permito resaltar que el examinador falla en evidenciar los ejemplos de los 3 grupos específicos del sustituyente W_d , argumentando que sólo existe evidencia de grupos heteroarilos 5,6 fusionados bicíclicos W_d , sin embargo, la descripción ejemplifica grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos 6,6-6 fusionados, como se ejemplifica en los compuestos 68, 71, 1053 – 1068 y 1077 – 1084.





Igualmente, la descripción también soporta el desarrollo de sustituyentes R^{1a} que no corresponden a hidrógeno, por ejemplo, los compuestos 1041 – 1044.



En vista de los anteriores argumentos, es evidente que la nueva reivindicación 1 se encuentra totalmente soportada mediante compuestos ejemplares que son mencionados en la descripción.

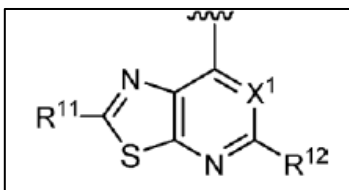
Adicionalmente, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las expresiones “*cualquiera de las reivindicaciones*” y “*se sustituyen opcionalmente*”, puesto que, la expresión “*cualquiera de las reivindicaciones*” se refiere a que dicha característica depende de las reivindicaciones señaladas en las correspondientes reivindicaciones independientes, por ejemplo, en la reivindicación 11 se define que el compuesto es de conformidad con “*cualquiera de las reivindicaciones*” 1 – 10, es decir, que es un compuesto que puede ser aquel definido en la reivindicación 1 o, por ejemplo, la reivindicación 8, o reivindicación 10 o cualquiera de los definidos en dichas reivindicaciones, de manera que no hay lugar a ninguna confusión en cuanto a la interpretación del compuesto de la presente invención. Además, la expresión “*se sustituyen opcionalmente*” hace referencia a la sustitución de algunas de las variantes de los sustituyentes alquilo, alquenilo o

alquinilo, es decir, que la cadena alquífica, alquénfica o alquínfica puede estar sustituida o no, criterio a decisión del versado en la materia, quien sabría que un grupo metilo, etilo, entre otros, podría estar también sustituido. Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que las expresiones objetadas son completamente claras respecto al alcance e interpretación de los compuestos aquí reclamados.

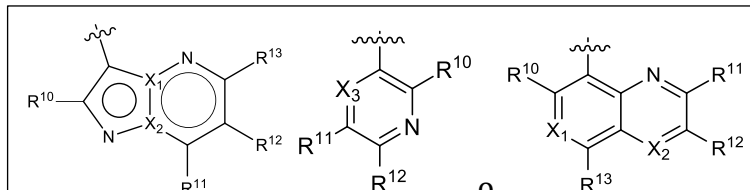
Por último, respetuosamente me permito disentir de la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 41 a 45 (ahora reivindicaciones 40 a 44) puesto que, de acuerdo con la GUÍA PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho, no se requiere la definición de las proporciones en las composiciones allí reclamadas, teniendo en cuenta que la característica esencial de éstas corresponde a la presencia de compuestos activos nuevos e inventivos, no a la proporción de componentes.

Novedad

Estamos en desacuerdo con la objeción sobre la novedad de la presente invención, puesto que dicha objeción se basa en la afirmación del examinador relacionada con que las características esenciales de la reivindicación 1 están descritas en la fórmula (I) del documento D1, es decir, que las fórmulas del documento D1 y las de la presente invención se *superponen* en su alcance, sin embargo, una superposición entre dos fórmulas Markush por sí solas no destruye la novedad de ninguna fórmula. No obstante, no existe ninguna superposición entre la fórmula (I) del documento D1 y las fórmulas aquí reclamadas. Por ejemplo, el grupo W_d en la fórmula (I) del documento D1 es un grupo específico de tiazolopiridina o tiazolopirimidina, el cual es sustancialmente diferente de (y no se superpone con) ninguno de los tres grupos W_d mencionados en la actual reivindicación 1.



Grupo W_d del documento D1



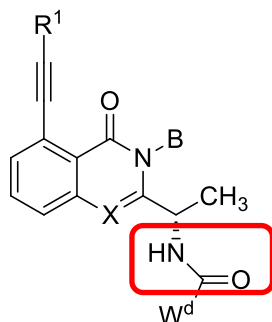
Grupo W_d de la presente invención.

Como el examinador podrá notar, el núcleo del grupo W_d como aquí se define es completamente diferente al núcleo del grupo W_d del documento D1 y tienen alcances totalmente diferentes al ser grupos distintos, por lo tanto, es evidente que la presente invención es novedosa en vista del arte previo.

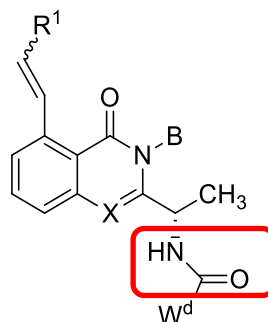
Nivel inventivo

Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción por falta de nivel inventivo en las reivindicaciones 2 - 45 (ahora reivindicaciones 3 - 44), de acuerdo con los argumentos que se expondrán a continuación.

puesto que la actual reivindicación 1 se dirige a compuestos de fórmula (I) o fórmula (A), los cuales tienen características estructurales únicas y específicas, que incluyen, entre otros, un grupo alquinilo o alquenilo en la posición 8 del núcleo de isoquinolinona o quinazolinona, y un enlazador amida (señalado en rojo) entre el núcleo y los tres grupos específicos de heteroarilos W_d .



Fórmula (I)

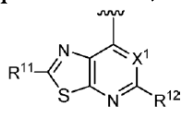


Fórmula (A)

Si bien, la fórmula en el documento D1 describe que R^3 puede ser, entre algunos otros, alquinilo o alquenilo y que, Y puede ser, entre algunos otros, un enlazador amida, consideramos que el examinador falla al omitir que no existe alguna enseñanza en el documento D1 que hubiera llevado al versado en la materia a seleccionar específicamente y combinar un R^3 alquilil/alquencil y una amida Y con el propósito de obtener los compuestos aquí reclamados.

Además, como se discutió anteriormente, no existe ninguna superposición entre la fórmula de D1 y las fórmulas mencionadas por las reivindicaciones de la presente solicitud, porque ellas tienen diferentes grupos W_d . En este sentido, en el documento D1 tampoco menciona dichos grupos ni que, al reemplazarlos indistintamente por grupos iguales o similares a los aquí reclamados, se conserve la actividad inhibitoria de PI3K.

Por lo tanto, la principal diferencia entre la invención definida en la nueva reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en que el sustituyente W_d en la presente invención es un sustituyente con núcleo isoquinolina o quinazolina, mientras que en el documento D1 dicho sustituyente es específicamente



, el cual no es una isoquinolina o quinazolina.

Como tal, a partir del documento D1, el problema técnico a ser resuelto en la presente solicitud puede ser reconocido como la provisión de compuestos inhibidores de cinasa PI3K alternativos. El problema se resuelve claramente por los compuestos de la presente solicitud, puesto que éstos presentan la actividad inhibitoria de PI3K, como se evidencia mediante los datos incluidos en los ejemplos de la descripción de la presente solicitud, por ejemplo, como se observa en los ejemplos 222 - 248 y en el resumen de la tabla 2, donde se muestran los resultados en la actividad biológica con diferentes isoformas de PI3K.

No. de compuesto	PI3K α IC ₅₀	PI3K β IC ₅₀	PI3K δ IC ₅₀	PI3K γ IC ₅₀	ensayo RAJI p110 δ IC ₅₀	ensayo Raw264.7 p110 γ IC ₅₀	PI3K δ /PI3K γ IC ₅₀ (selectividad)	RAJI δ /Raw264.7 γ IC ₅₀ (selectividad)
1	D2	C2	B2	A3	A4	A5	X	X
2	D2	D2	D2	C3	C4	A5	X	Y
3	D2	D2	D2	D3	D4	B5	W	X
4	C2	C2	D2	A3	B4	A5	Y	Y
5	D2	D2	A2	D3	A4	A5	V	W
6	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	X
7	D2	D2	D2	B3	C4	A5	Y	Y
8	D2	D2	D2	C3	D4	C5	X	W
9	C2	C2	C2	B3	B4	A5	X	Y
10	D2	D2	D2	B3	D4	A5	X	X
11	D2	D2	D2	B3	D4	B5	X	X
12	D2	C2	C2	A3	B4	A5	X	X
13	D2	C2	B2	A3	A4	A5	X	W
14	C2	C2	A2	A3	A4	A5	X	W
15	D2	D2	B2	A3	B4	A5	X	W
16	D2	C2	C2	A3	B4	A5	Y	X

Extracto de la tabla 2 (evaluación de los compuestos 1 – 16).

Por lo tanto, contrario a las afirmaciones del examinador, es evidente que los compuestos aquí reclamados **sí** presentan un efecto técnico el cual se observa en los resultados de la evaluación de la actividad biológica de dichos compuestos, donde se encuentra que tienen actividad inhibitoria PI3K.

En este sentido, me permito resaltar que el examinador falla en tratar de evaluar el nivel inventivo de la presente invención mediante la actividad de los compuestos de la presente solicitud por la simple comparación con la actividad de los compuestos del documento D1, puesto que, de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486/2000, “*se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para un versado en la materia no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*” (subraya añadida). Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la evaluación del nivel inventivo de una invención no se debe realizar con base en la demostración de un efecto técnico ni de un efecto técnico mejorado respecto a un documento del arte previo, sino en la obviedad de ésta, razón por la cual el examinador, de manera equivocada, desvirtúa el nivel inventivo de la presente solicitud, puesto que la presentación de un efecto técnico o un efecto técnico mejorado no es requisito de nivel inventivo.

Además, consideramos que los datos comparativos que muestran la superioridad de los compuestos reclamados sobre los compuestos de D1 **no** deberían ser requeridos dado que el problema no se trata de proveer inhibidores de cinasa PI3K mejorados, sino de proveer inhibidores de cinasa PI3K alternativos a los divulgados en el arte previo, por lo que, consideramos que los ejemplos aquí presentados sustentan el logro de dicha actividad.

Adicionalmente, me permito resaltar que el problema técnico mencionado previamente es resuelto por la presente solicitud de una manera no obvia. Como se discutió anteriormente, los compuestos del documento D1 tienen como grupo W_d una específica tiazolopiridina o tiazolopirimidina y el examinador no señaló ninguna enseñanza en el documento D1 que hubiera llevado al versado en la materia a modificar dicho grupo W_d , mucho menos, reemplazando específicamente el grupo W_d en el documento D1 con tres grupos W_d diferentes en las presentes reivindicaciones.

Ahora bien, es importante señalar que el documento D2 no incluye ninguna información o enseñanza de cómo modificar dicho grupo W_d para suplir esta deficiencia del documento D1, de manera que, para una persona versada en la materia, con base en la información divulgada en los documentos D1 y D2, no sería obvio desarrollar u obtener los compuestos aquí reclamados, teniendo en cuenta que estos no indican las modificaciones estructurales que se deben realizar a los compuestos del documento D1 para obtener los compuestos de la presente invención y mucho menos indican que con dichas variaciones se mantenga la actividad inhibitoria de PI3K.

En específico, aunque el examinador señala que el documento D2 divulga compuestos inhibidores de PI3K delta, falla en indicar alguna explicación de cómo esta amplia divulgación de inhibidores de PI3K delta en el documento D2 hubiera llevado al versado en la materia a modificar el grupo W_d en el documento D1 a grupos W_d en las presentes reivindicaciones. Además, una evaluación cercana en la fórmula y compuestos específicos del documento D2 muestra claramente que no son similares a los compuestos de la presente invención debido a que existen muchas diferencias estructurales en el núcleo estructural de las fórmulas, los sustituyentes en el núcleo, el enlazante, el grupo W_d , etc. Por lo tanto, el documento D2 no incluye compuestos que sean similares a los compuestos aquí reclamados ni a los compuestos del documento D1, razón por la cual, no es apropiado extrapolar los resultados obtenidos con los sustituyentes de los compuestos del documento D2 a los compuestos del documento D2 y los compuestos de la presente invención, puesto que su reemplazo no tendría el mismo efecto en moléculas tan diferentes.

Además, teniendo en cuenta los anteriores argumentos, notamos que el examinador de su despacho, de manera equivocada, realiza un examen de patentabilidad *a posteriori* de la presente invención, tipo de examen que está prohibido de acuerdo con la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho, el cual, de manera equivocada considera que la manera de llegar a la invención que aquí se reclama pudo ser obtenido de manera obvia a partir de compuestos que tienen cierta similitud, pero que, no podrían haber sido desarrollados a partir de las enseñanzas en conjunto de los documentos del arte previo. Así, es evidente que bajo un tipo de examen como el aquí realizado, una invención nunca será inventiva. Sin embargo, como hemos argumentado, la presente invención cumple el requisito de nivel inventivo, puesto que ningún documento del arte previo divulga o sugiere que tras el cambio de algunos de los grupos sustituyentes del documento más cercano (D1), se mantenga o conserve la actividad inhibitoria PI3K.

En consecuencia, la combinación de la enseñanza de los documentos D1 y D2, no divulga ni sugiere de manera obvia o evidente los compuestos presente invención ni la manera de llegar a ellos, de manera que, la invención aquí reclamada es inventiva en vista de dichos documentos.

Adicionalmente, consideramos importante resaltar que tal como se encuentran redactadas las reivindicaciones en la presente solicitud y, en específico aquellas que definen los grupos W_a presentan gran similitud a aquellas presentadas en las reivindicaciones de la solicitud PCT, solicitud que, de acuerdo con la Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional, posee nivel inventivo.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41