

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 608

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED Y ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS SUSTITUIDOS CON HALÓGENO DE 7,8-DIHIDRO-2H-1,6,9-TRIOXA-9A-BORABENZO[CD] AZULEN-2-IL) METANAMINA, COMO AGENTE ANTIMICOBACTERIANO".-Clase C01B 35/12.-Expediente número 16-047.616.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 6 de abril de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **3826** en relación con las reivindicaciones de uso, la excepción a la patentabilidad y el nivel inventivo del capítulo reivindicatorio, 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. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza 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 claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ Las **reivindicaciones 9 a 15** del capítulo actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a los derivados sustituidos con halógeno de 7,8-dihidro-2h-1,6,9-trioxa-9a-borabenzotriciclo[4.1.0]hept-2-il)metanamina, como agente antimicobacteriano, que son objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. **REIVINDICACIONES DE USO.**

Adicionalmente, el Examinador señala que las reivindicaciones 14 y 15, a pesar de estar encabezadas como un método "in vitro", se relacionan con el uso del compuesto, razón por la cual no son patentables de acuerdo con el Artículo 14 D486.

Frente a tal afirmación, me permito resaltar que, tal y como se indicó en el numeral 3 del presente memorial, el capítulo reivindicatorio modificado adjunto no contiene dichas reivindicaciones. Por tanto, amablemente solicito que el Examinador de por superada dicha objeción.

5. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

Por otra parte, el Señor Examinador señala que el objeto de las reivindicaciones 9 a 13, si bien están encabezados como "una combinación", se entienden como métodos de tratamiento, los cuales no son patentables de acuerdo con el Artículo 20 de la Decisión Andina 486/2000.

Con respecto a la anterior afirmación, atentamente me permito remitirme al capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial, del cual dichas reivindicaciones fueron eliminadas. De acuerdo a lo anterior, cordialmente solicito que el Examinador de por superada dicha objeción.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 8 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US2013/165411 (D1)** y **Current Drug Targets, Volume 11, Number 3, March 2010, págs. 303-314(12) (D2)**.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador inicialmente asegura que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga los derivados de la fórmula II, comprendiendo los compuestos objeto de la presente solicitud, siendo opcional la presencia de un grupo halógeno en el anillo aromático, el cual está representado en la anterioridad como R5.

Adicionalmente, el Señor Examinador afirma que el ejemplo 19 del documento D1 sugiere la presencia de un halógeno, particularmente flúor, en la posición X de los compuestos seleccionados en la presente solicitud. De igual forma, los ejemplos 9 y 24 de D1 enseñan el grupo metilo en la posición R2 y el grupo $-CH_2NH_2$, seleccionado en la presente solicitud, en donde dichos compuestos corresponden a la sal clorhidrato.

De acuerdo al análisis del Señor Examinador, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en que en que la presente solicitud reclama compuestos seleccionados a partir de las enseñanzas de D1 que no han sido divulgados de manera explícita en la anterioridad.

Así mismo, el Señor Examinador afirma que la diferencia previamente mencionada logra el efecto de proveer agentes antiinfecciosos frente a la tuberculosis.

Por otro lado, el Señor Examinador establece que el documento D2 provee enseñanzas que motivan a la persona versada en la materia a seleccionar compuestos en los cuales el anillo aromático contiene un halógeno. Esto último debido a que, asegura el señor examinador, el documento D2 indica que la halogenación de agentes terapéuticamente activos provee ventajas farmacológicas, y de igual modo, D2 enseña que la halogenación se realiza principalmente sobre los anillos aromáticos.

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que al comparar los valores MIC frente a cepas estándar de *M. tuberculosis* H37Rv presentados por la solicitante en la descripción, se puede concluir que los compuestos halogenados seleccionados en la presente solicitud carecen de un efecto inesperado o sorprendente, toda vez que poseen actividad con valores de 0.47, 0.6 y 0.3 μM , mientras que el compuesto halogenado divulgado en D1 (ejemplo 19 que corresponde al ejemplo 13 de la presente solicitud) que también fue evaluado por la solicitante, presenta actividad dentro del mismo rango con un valor de 0.55 μM .

Aunado a lo anterior el Señor Examinador señala lo siguiente:

"El solicitante afirma que su invención sí presenta un efecto sorprendente, debido a que presenta un mayor índice de selectividad frente a los compuestos enseñados en el documento D1.

Respecto a lo anterior, se aclara que a lo largo de la descripción no se especifica cómo se calcula dicho índice de selectividad, entonces no queda clara la mejora reclamada en dicho indicador teniendo en cuenta que en el caso de la toxicidad los valores obtenidos son equivalentes (0.55 mM del ej. 19 de D1 frente a 0.3, 0.6 y 0.47 mM de los ejemplos 3,4,8-9 de la presente solicitud) y, por lo tanto, no se puede concluir que la selección reclamada tenga un efecto mejorado o sorprendente que sea plenamente comprobado frente a lo ya conocido en la anterioridad D1”.

De acuerdo a todo lo anterior, el Señor Examinador considera que la persona normalmente versada en la materia seleccionaría los agentes halogenados con fundamento en las ventajas encontradas para los mismos como lo enseña el documento D2 a partir de la materia previamente divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo tanto, el Señor Examinador asegura que la reivindicación 1 es obvia.

Por último, el Señor Examinador afirma que las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan características inventivas adicionales, y que por lo tanto tampoco se pueden considerar inventivas.

En respuesta a tales afirmaciones, **me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos derivados sustituidos con halógeno de 7,8-dihidro-2h-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-il)metanamina, como agentes antimicobacterianos, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

En primer lugar, me permito expresar que el documento D1, a pesar del Ejemplo 19 de D1 que describe compuestos de boro tricíclicos con sustitución de halógeno (flúor), establece específicamente lo siguiente con respecto a la relación estructura-actividad para los compuestos ahí divulgados:

"[0218] La limitación severa de SAR se ilustra por una caída dramática en la actividad antibacteriana como resultado de sustituciones isostéricas simples o variaciones estructurales mínimas. Si bien es generalmente aceptable para muchas clases de compuestos bioactivos (como se revisó, por ejemplo, por Meanwell en J. Med. Chem., 2011, vol. 54, págs. 2529-2591), estos generalmente están desfavorecidos dentro de la clase de compuestos proporcionados aquí. Por ejemplo, un desplazamiento menor de un carbono de la cadena lateral de hidroximetilo en el compuesto del Ejemplo 7 para dar como resultado su compuesto isomérico del Ejemplo 11 conduce a una potencia 4 veces menor vs. *P. aeruginosa* y

A. baumannii para este último análogo. Del mismo modo, una extensión mínima (homologación) de la cadena lateral de hidroximetilo del compuesto del Ejemplo 7 para producir el compuesto de 2-hidroxietilo respectivo del Ejemplo 12 conduce a una pérdida de actividad de 4 veces vs. *P. aeruginosa*, y pérdida total de actividad vs. *A. baumannii* para el último compuesto (ver Tabla 1). (...) Del mismo modo, la introducción de un grupo hidroximetilo adicional en el mismo CH endocíclico del Ejemplo 7 para producir el compuesto de bis-hidroximetilo del Ejemplo 15 conduce a una pérdida casi completa de la potencia antibacteriana (véase la Tabla 1). **En un notable contraste con los principios establecidos de bioesterioismo, incluso la simple sustitución de un átomo de hidrógeno en un anillo de benceno de la estructura del compuesto del Ejemplo 3 por flúor conduce a una actividad reducida en los compuestos del Ejemplo 17 y 18.** (...)

[0218] **El SAR restrictivo para la clase de compuestos proporcionados en este documento se resume adicionalmente en la FIG. 1 a continuación. Como se indicó anteriormente, incluso modificaciones estructurales menores en los compuestos potentes (Figura 1, estructuras de la caja superior) conducen a una pérdida dramática de la actividad contra *A. baumannii* en compuestos estrechamente relacionados resultantes (Figura 1, estructuras de caja inferior). Esto contrasta con modificaciones isostéricas permitidas por SAR para muchas otras clases de agentes bioactivos (según lo revisado por Meanwell en J. Med. Chem., 2011, vol. 54, págs. 2529-2591), pero desfavorecidos para la clase de antibacterianos de boro tricíclico proporcionados en la presente memoria.**"
(Énfasis agregado)

Aunado a lo anterior, atentamente me permito llamar la atención en la figura 1 del documento D1, presentada a continuación, que describe los compuestos tipo boro tricíclicos en donde, la fila superior enseña los compuestos activos frente a la bacteria patógena gram-negativa *A. baumannii* y la fila inferior divulga los compuestos que, para la anterioridad citada, carecen de dicha actividad. Con respecto a estos últimos, me permito afirmar que los compuestos halogenados de los ejemplos 17, 18 y 19 se encuentran incluidos en el conjunto de compuestos carentes de actividad contra la bacteria patógena gram-negativa *A. baumannii*, para los cuales dicha anterioridad señala "incluso modificaciones estructurales menores en los compuestos potentes (Figura 1, estructuras de la caja superior) conducen a una pérdida dramática de la actividad contra *A. baumannii* en compuestos estrechamente relacionados resultantes (Figura 1, estructuras de caja inferior)"

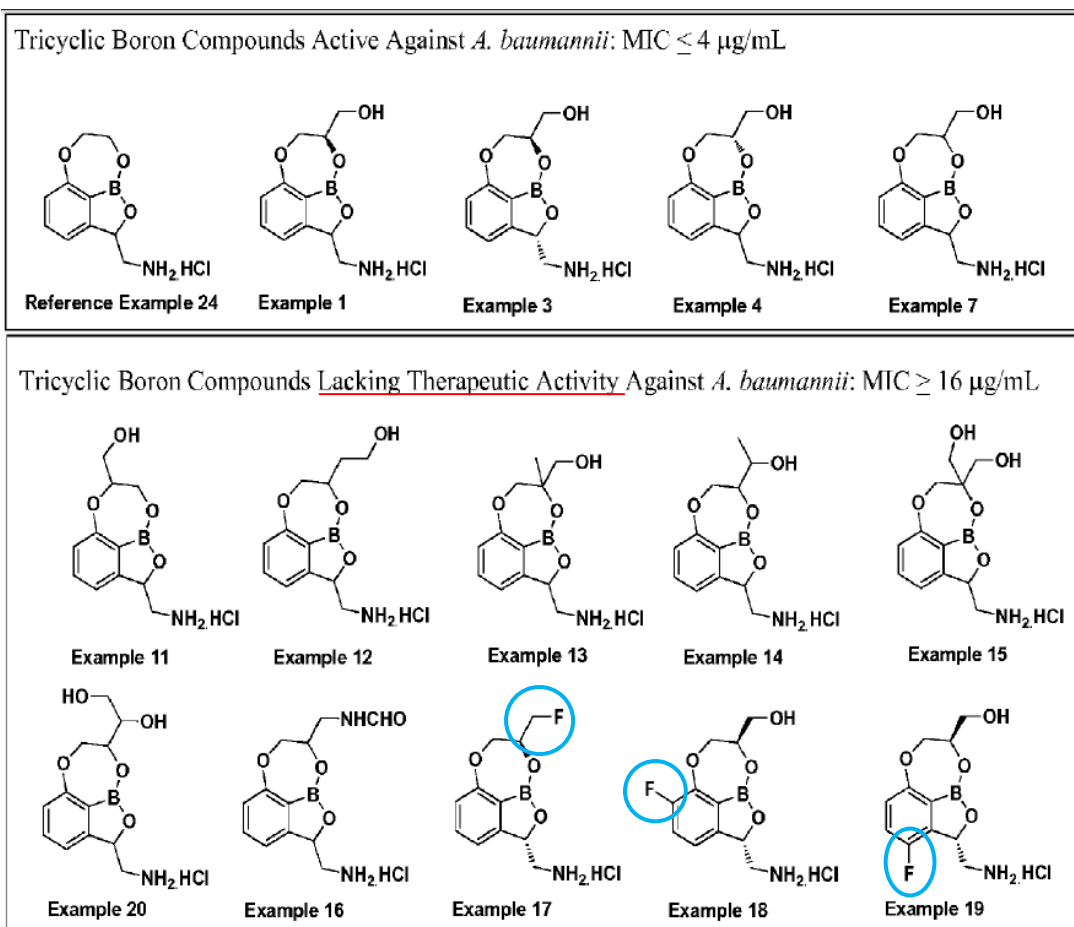


Figura 1 del documento D1

Teniendo en cuenta todo lo anterior es claro que, si bien D1 divulga compuestos tipo boro tricíclico sustituidos con halógenos (ejemplos 17 a 19), dicha anterioridad específicamente advierte sobre esos mismos compuestos porque pierden actividad por la adición del halógeno. De hecho, D1 explícitamente aleja a la persona normalmente versada en la materia de la sustitución de halógeno de la presente invención debido a que enseña en contra de usar las enseñanzas del artículo de Meanwell "Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design" para considerar la adición de halógenos para mejorar la actividad terapéutica, señalando que "las relaciones de actividad de estructura altamente restrictivas (SAR) dentro de esta clase de compuestos de boro tricíclico" y "sustituciones isostéricas simples o mínima estructural variaciones (...) están desfavorecidas en general dentro de la clase de compuestos proporcionados aquí"

A la luz de los anteriores argumentos, me permito manifestar mi desacuerdo con que una persona versada en la materia seleccionaría los agentes halogenados con fundamento en las ventajas encontradas para los mismos como lo enseña el documento D2 a partir de la materia previamente divulgada en el documento D1. De hecho, la persona normalmente versada en la materia leería las enseñanzas de D1 y específicamente no miraría a las enseñanzas de D2 para comprender modificaciones en estos compuestos, porque como se observó en D1, los compuestos de D1 exhiben

"limitaciones SAR extremas" en contraste con lo que generalmente se acepta y se enseña en el estado de la técnica.

Ahora, por otro lado, con respecto a la afirmación del Señor Examinado acerca de los valores MIC frente a cepas estándar de *M. tuberculosis* H37Rv, me permito resaltar que los ejemplos 3, 5, 8 y 9 de la presente solicitud, citados por el Señor Examinador, no corresponden a estereoisómeros únicos específicos. Por lo tanto, la comparación realizada por este Despacho no es del todo correcta y una comparación más relevante es del ejemplo 13 (ejemplo 19 de D1) con los ejemplos 2 y 4 de la presente solicitud, ya que también son estereoisómeros únicos específicos. Así las cosas, el ejemplo 2 tiene un valor MIC contra *M. tuberculosis* H37Rv de 0,07µM, y el ejemplo 4 tiene un valor de 0,08 µM, los cuales son valores 7 veces menores en comparación con el ejemplo 13, que presenta un valor de 0,55 µM.

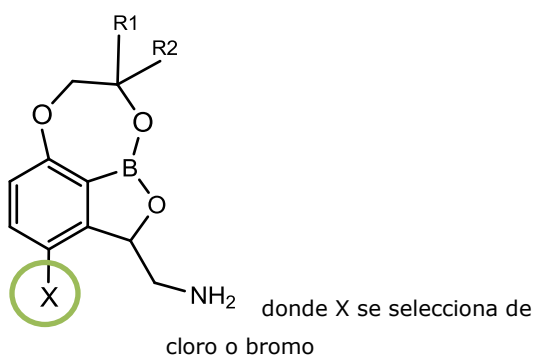
De lo anterior es indispensable hacer hincapié en que lo más relevante de la anterior comparación es la indiscutible mejora en el índice de selectividad de los compuestos de la presente invención. A este respecto, contrario de lo señalado por el Señor Examinador, la presente descripción sí especifica cómo se calcula dicho índice de selectividad. Particularmente, la tabla 4 define claramente el índice de selectividad como A/B, en donde A se define como el valor Tox50 de un compuesto dado medido contra células HepG2 a las 48 h, y B se describe como el valor MIC medido para un compuesto dado contra Mtb H37Rv. Además, la descripción en el párrafo [0307] establece que *"a partir de los valores MIC de Mtb H37Rv (B) y las células HepG2 a 48h valores Tox50 (A), es posible determinar la selectividad para la inhibición de M. tuberculosis frente a la inhibición (toxicidad) o células humanas para estos compuestos"*.

Así las cosas, cuanto mayor es la cantidad de compuesto necesaria para mostrar un 50% de toxicidad contra las células HepG2, en comparación con la potencia del compuesto contra Mtb, mayor es la selectividad del compuesto para Mtb sobre las células de hepatocitos. Por lo tanto, de la presente descripción puede verse en los ejemplos 2 y 4, la mayor potencia de los compuestos, en comparación con la toxicidad decreciente, proporciona un índice de selectividad de >4000 para el compuesto del ejemplo 2 y un índice de selectividad de >12500 para el compuesto del ejemplo 4. Lo anterior contrasta con otros compuestos halogenados tales como el ejemplo 13 que tiene una índice de selectividad de ~90 (en este punto me permito aclarar que el valor de la solicitud corregido es > ~91 y no >10 como se había divulgado, teniendo en cuenta que 50/0,55) y otros compuestos indicados por el examinador (ejemplos 3, 6, 8 y 9) que tienen un índice de selectividad de >106, >164, >167 y >167, respectivamente.

De hecho, atentamente me permito señalar que el índice de selectividad calculado para los compuestos de los ejemplos 2 y 4 son completamente inesperados, mejores en más de ~45 veces y ~137 veces, respectivamente, que el índice de selectividad calculado para el ejemplo 13, y mejores en más de ~34 veces y ~103 veces, respectivamente, que otro estereoisómero específico (ejemplo 6) probado para la actividad y la toxicidad. Asimismo, me permito mencionar que los compuestos de los ejemplos 10 y 12 tienen índices de selectividad calculados de 2875 y 2077 que de nuevo son mejores en más de ~31 veces y ~24 veces, respectivamente, que el ejemplo 13.

Junto con todo lo anterior, es pertinente señalar que la tabla I del documento D1 presenta las bacterias contra las que los compuestos divulgados por dicha anterioridad fueron probados, en donde se encuentra *P. aeruginosa* PAE 1001, *E.coli* ECO 1003, *A.baumannii* ABA 4001 y *K. pneumoniae* KPN 4027. Con relación a lo anterior, me permito destacar que dichos compuestos no fueron probados contra ninguna especie de *Mycobacterium*, particularmente *M. tuberculosis*. Es más, a este respecto, cordialmente me permito afirmar que, D1 únicamente menciona “*tuberculosis*” en dos ocasiones en su descripción junto con una extensa lista de bacterias de las cuales fueron probadas únicamente las anteriormente señaladas en la tabla I.

Finalmente, me permito reiterar que, tal y como se indicó en el memorial de respuesta al oficio No 11446, teniendo en cuenta que los compuestos reclamados en la presente solicitud de patente exigen el halógeno (el cual estrictamente se selecciona entre **bromo y cloro**) en la posición 4, tal y como se muestra en la estructura a continuación mediante un círculo verde, estos se distancian de aquellos descritos en D1, ya que para los compuestos divulgados en el estado de la técnica el halógeno (flúor) puede no encontrarse en dicha posición o no encontrarse en lo absoluto.



Fórmula II (Reivindicación 1 de la presente solicitud)

En base a todos los argumentos anteriormente presentados, me permito asegurar que, contrario a las afirmaciones del señor examinador, la persona normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna para usar las enseñanzas de D2 para modificar los compuestos descritos en D1, llegando a cambiar el halógeno, esperando

obtener el compuesto reclamado en la presente solicitud, y que además presenten una actividad mejorada.

Por lo tanto, me permito asegurar que la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado, no es obvia a partir de las enseñanzas de los documentos citados, es decir que sí posee nivel inventivo.

Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 2 a 8 del capítulo reivindicatorio modificado, teniendo en cuenta que las mismas son dependientes de la reivindicación 1, los argumentos presentados anteriormente son igualmente aplicables, por lo tanto, me permito afirmar que dichas reivindicaciones también poseen nivel inventivo.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción al reclamar derivados sustituidos con halógeno de 7,8-dihidro-2h-1,6,9-trioxa-9a-borabenz-[cd]-azulen-2-il)metanamina, como agentes antimicobacteriano, 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 el documento citado, se estableció de manera incontrovertible que los derivados sustituidos con halógeno de 7,8-dihidro-2h-1,6,9-trioxa-9a-borabenz-[cd]-azulen-2-il)metanamina, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, son novedosos y de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **111 y 112** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **8 reivindicaciones**.

9. 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

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloedacamacho.com
notificacionespatentes@lloedacamacho.com