



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
**NUEVOS COMPUESTOS DERIVADOS DE
PIRIDOPYRIMIDINAS**
EXPEDIENTE No. : NC2017/0001709
CODIGO : 01-01-08

FERNANDO TRIANA SOTO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C., República de Colombia, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado y en representación de la sociedad **BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.**, conformada bajo las leyes de la República de Chile, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del examen de fondo realizado con fundamento al artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, me permito presentar respuesta al Oficio de la referencia, bajo los siguientes argumentos:

1. TÍTULO

- 1.1 El señor examinador solicita modificar el título incluyendo para que son los fármacos que lo componen. En respuesta, eliminando dicha palabra requerida, el título debe quedar así:

“NUEVOS COMPUESTOS DE DERIVADOS DE PIRIDOPYRIMIDINA
COMO COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE
LA DIARREA, COLITIS Y SÍNDROME INTESTINAL IRRITABLE”

2. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD

- 2.1 El señor examinador indica que el objeto de la reivindicación 16 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, toda vez que a pesar de que se encuentra encabezada como “*composición*”, la característica técnica esencial reivindicada corresponde a un método de tratamiento que no es susceptible de patente. En ese sentido, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio anexo, en donde se ha eliminado cualquier referencia al método de tratamiento.



3. REIVINDICACIONES DE USO

- 3.1 El señor examinador indica que el objeto de las reivindicaciones 14, 15 y 17 a 19 se refieren al uso y agrega que las cláusulas 14 y 15 se encabezan como “*composiciones*”, la materia técnica que la pretende caracterizar corresponde al uso de los fármacos reclamados y por tanto no es susceptible de protección a la luz del artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina. En respuesta al nuevo pliego reivindicatorio anexo, se ha eliminado cualquier referencia al uso y por tanto se han cancelado las reivindicaciones 14, 15 y 17 a 19.

4. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

- 4.1 El señor examinador se refiere a que la reivindicación 13 no es concisa cuando menciona: “*y excipientes farmacéuticamente aceptables*”, ya que con dicha definición tan general se podrían presentar infinidad de excipientes que no tienen sustento en la descripción y requiere realizar las aclaraciones necesarias. Sobre esta apreciación, la Solicitante respetuosamente está en desacuerdo, toda vez que precisan los activos de la composición. En tal sentido, el nuevo pliego ahora presenta esta caracterización como cláusula 2 con base en la dependencia de los activos definidos en la cláusula 1. Habida cuenta la cláusula 2 es una reivindicación dependiente de la cláusula 1, ahora se ha limitado sólo a una composición cuyos activos se revelan de manera precisa y que, en consecuencia, adicionalmente pueden comprender excipientes que, en la labor propia de un experto en la materia, sean necesarios para completar la composición. En tal razón, la cláusula ahora definida con el numeral 2, no es imprecisa o general, pues indica los activos que debe contener al depender de esta nueva cláusula 1.
- 4.2 Es de aclarar, que las nuevas reivindicaciones corregidas con base en lo solicitado no amplían la materia inicialmente radicada, sino que hacen referencia a aclarar la presente invención conforme lo recomendado por el señor examinador.
- 4.3 Con lo anterior, esperamos haber cumplido con los requerimientos de forma exigidos por este Despacho y solicitamos continúe el proceso de trámite conforme la Decisión 486 de la Comunidad Andina, con base en el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente.



5. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

- 5.1 El examinador define que la solicitud comprende el siguiente estado del arte basado en D1: **E. A. TANIFUM ET AL de 2009**. Con base en dicho documento, hace comparaciones mediante tablas y al final concluye que los dos documentos afectan la novedad de las cláusulas 1 y 13 y el nivel inventivo de la reivindicación 6.
- 5.2 D1 por su parte divulga la síntesis y evaluación de una serie de derivados de piridopirimidina para determinar su capacidad para inhibir la síntesis de nucleótidos cíclicos en presencia de la toxina estable de una *Escherichia coli*. Esta anterioridad revela relaciones de actividad de la estructura alrededor de la estructura básica y se presentan ejemplos con mejor actividad y propiedades farmacológicas potencialmente mejores, entre los que se encuentra el compuesto 24 de la tabla 2.
- 5.3 Respecto a la objeción de novedad, en respuesta a la objeción planteada por el Examinador, el Solicitante presenta un nuevo pliego de reivindicaciones, limitando la cláusula 1 a sólo los compuestos descritos novedosos en las Reivindicaciones 2 a 5 y 7 a 12. Por lo tanto, el Solicitante cree que ha superado las objeciones planteadas por el Examinador. Por lo tanto, en vista de las enmiendas actuales al nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente, el Solicitante espera que ha cumplido con el requisito de NOVEDAD.
- 5.4 En relación al nivel inventivo, según el examinador, se consideró que el documento D1 constituía el estado de la técnica más próximo a la invención definida en la reivindicación 6, ya que revela una síntesis y evaluación de un conjunto de derivados de piridopirimidina para definir su capacidad para inhibir la síntesis de nucleótidos cíclicos en la presencia de una toxina de *Escherichia coli* estable. Como entiende el Examinador, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 6 y el compuesto descrito en D1 consiste únicamente en el hecho de que se usa un átomo de azufre en lugar de un átomo de oxígeno.
- En respuesta a las objeciones planteadas por el Examinador, el Solicitante enmendó el pliego reivindicatorio, limitando la Reivindicación 1 a sólo los compuestos descritos en las cláusulas originales 2 a 5 y 7 a 12, y eliminando el Compuesto V de la cláusula, a fin de dotar el alcance de la protección con mayor claridad y mejor definición.
- 5.5 Además, para garantizar una mejor comprensión de esta invención, el Solicitante agrega una declaración del inventor que se presentó a la USPTO, que presenta datos



de un estudio que compara el Compuesto VI (abordado por esta invención) y FPIPP (Compuesto 24 en D1).

- 5.6 Además, el peticionario discrepa respetuosamente del Examinador sobre el punto que indica que sería obvio para una persona versada en la técnica, que las alteraciones menores en los sustituyentes que forman grupos farmacofóricos conocidos conducirían a compuestos con la misma actividad farmacológica. Hasta donde saben el peticionario y las personas versadas en la materia, obtener una nueva molécula con actividad biológica, incluso si se realiza mediante sustituciones en un grupo farmacofórico conocido, es un proceso largo y lento que requiere mucho trabajo, particularmente en los campos de la producción orgánica. síntesis y farmacología. Durante este proceso, se planifican (diseñan) una gran cantidad de opciones de moléculas para una actividad biológica específica. Sin embargo, estas moléculas descritas pueden presentar alteraciones estructurales importantes cuando se comparan con compuestos que ya se conocen y se usan para dicha actividad biológica. Mientras tanto, en otras líneas generales, las diferencias (sustituciones) pueden ser menores y, a veces, incluso pueden considerarse obvias desde el punto de vista de la teoría química. Sin embargo, incluso el cambio más obvio en el papel podría no ser factible o no presentar actividad biológica.
- 5.7 Continuando con la argumentación del Solicitante, después de la etapa descrita anteriormente, se deben seleccionar las estructuras de mayor interés, seguidas de la etapa que analiza posibles rutas de síntesis y verificar la disponibilidad de reactivos; esto lleva a descartar varias estructuras que anteriormente eran factibles en teoría, pero que no son viables en la práctica actual. A continuación, con la ruta seleccionada y comprobada, se descartan otras estructuras debido a inestabilidad de la molécula, bajo rendimiento o incluso dificultades para purificar la molécula sintetizada. Al final, de este exhaustivo proceso de síntesis, es posible obtener algunas moléculas. Sin embargo, aunque estas moléculas pueden haber sido planificadas para una acción biológica específica, no necesariamente presentan la actividad biológica deseada.

Finalmente, el peticionario desea enfatizar que incluso una molécula puede tener un cambio estructural que es el más simple y más obvio, tanto en la teoría como en la práctica química, sin embargo, no es posible estar SEGURO de que estará dotado de la eficacia deseada, ni si el compuesto obtenido podría tener algún efecto tóxico que sería perjudicial para la salud del paciente. Es importante observar que a menudo se observa una pérdida de actividad biológica con solo modificaciones menores en la estructura química.



5.8 Por lo tanto, tal como se estableció anteriormente y en contradicción con las observaciones formuladas por el señor Examinador, una persona versada en la técnica solo podría suponer que los compuestos obtenidos con tales sustituciones podrían presentar actividades farmacológicas similares a las de los compuestos conocidos. Por otro lado, esta persona versada en la técnica no tendría certeza de que esta eficacia realmente aparecería, y no sabría si el compuesto obtenido podría presentar algún efecto tóxico que podría ser perjudicial para la salud del paciente.

5.9 Además, el Solicitante desea subrayar que las personas versadas en la técnica son conscientes de la necesidad ineludible de realizar ensayos clínicos y pruebas que comprueben la eficacia y la seguridad de cualquier compuesto nuevo, lo que significa que se deben hacer las pruebas preclínicas in vitro e in vivo y la Fase 1 a 3 de ensayos clínicos.

Esto se debe a que los hallazgos obtenidos para un compuesto específico pueden no extrapolarse a otros, a pesar de solo pequeñas alteraciones en sus estructuras. Además, el peticionario desea afirmar que los compuestos IV y VI se probaron para inhibición de nucleótidos cíclicos, que presentan niveles de biodisponibilidad completamente insignificantes a 0,17% y 0,82%, respectivamente, como se describe en el EJEMPLO 14 de esta solicitud de patente. Estos resultados indican un amplio potencial terapéutico para el tratamiento de trastornos intestinales, ya que esta baja biodisponibilidad absoluta reduce en gran medida la posibilidad de que estos compuestos presenten algún tipo de toxicidad sistémica.

En consecuencia, aunque la sustitución de compuestos conocidos se considera una práctica común, la obtención de nuevos compuestos que sean eficaces y seguros para su uso en seres humanos o animales no es obvia. Como resultado, el peticionario cree que ha demostrado que las enseñanzas descritas en D1 no son suficientes para despojar a esta invención de un PASO INVENTIVO, a pesar de que describe compuestos que son similares a los compuestos abordados por esta invención. De acuerdo con los argumentos expuestos anteriormente, el peticionario cree, por lo tanto, que ha explicado la diferencia entre D1 y los compuestos abordados por esta invención. En consecuencia, el documento D1 simplemente representa el estado de la técnica, y no puede ser tomado en consideración por el Examinador para investigar si esta invención está dotada de ALTURA INVENTIVA.

5.10 En conclusión, a vista de las enmiendas al nuevo pliego de reivindicaciones y la información adicional proporcionada en este documento, el Solicitante cree que ha respondido a todas las objeciones planteadas por el Examinador.



- 5.11 Por todo lo anterior, me permito, en conclusión, solicitar sea de nuevo revisada la presente solicitud y verificar las diferencias aquí expuestas y en consecuencia sea concedida la presente en los términos y el tenor de las nuevas cláusulas del capítulo reivindicatorio aquí modificadas. Esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por este Despacho y solicitamos se practique un nuevo examen de fondo conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina y en consecuencia sea concedida la presente conforme el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente.

6. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 6.1 Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 6.2 En las demás normas concordantes.

7. ANEXOS.

- 7.1 Un nuevo capítulo reivindicatorio.
- 7.2 Declaración del inventor que se presentó a la USPTO, que presenta datos de un estudio que compara el Compuesto VI (abordado por esta invención) y FPIPP (Compuesto 24 en D1).

8. NOTIFICACIONES

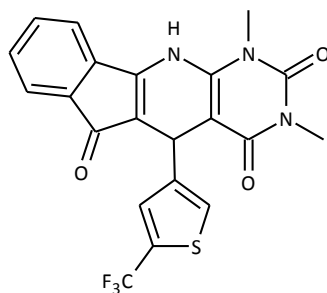
Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 93B No. 12-48 P.4 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Jefe,

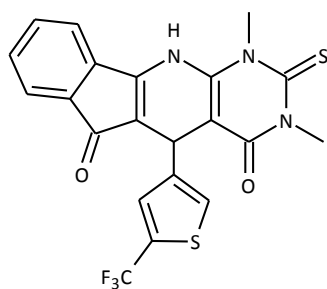
HERNANDO TRIANA SOTO
C.C. No. 79.154.036 de Bogotá
T.P.A. 45265 del C.S.J

REIVINDICACIONES (LIMPIA)

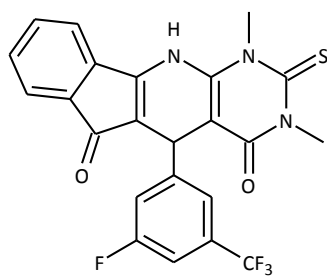
1. (Enmendado) Compuesto CARACTERIZADO PORQUE es representado por las siguientes Fórmulas:



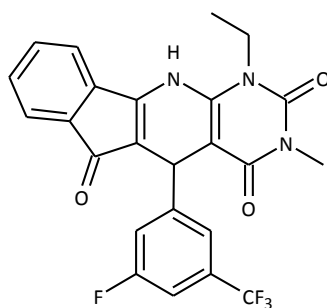
(Compuesto I),



(Compuesto II),



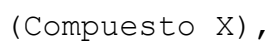
(Compuesto III),

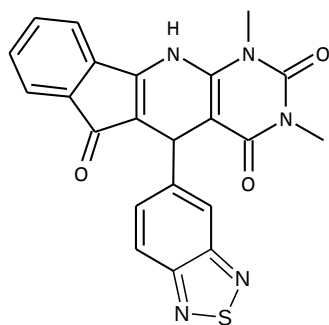


(Compuesto IV),

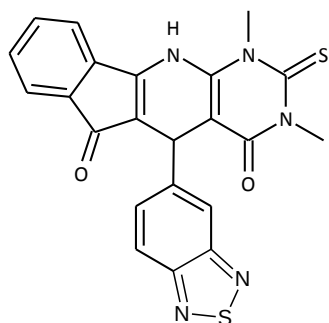


(Compuesto VIII),





(Compuesto XI), y



(Compuesto XII);

5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. (Enmendado) Composición farmacéutica CARACTERIZADO
PORQUE comprende uno o más compuestos de acuerdo a la
Reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables de
10 la misma; y excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. (Enmendado) Composición farmacéutica de acuerdo a la
Reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE es para el
tratamiento de la diarrea, colitis y síndrome del intestino
15 irritable.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: De Nucci, Gilberto

Serial No. 14/851,072

Attorney Docket No.: 14-40214-US

Filing Date: September 11, 2015

Art Unit: 1624

Confirmation No. 4566

**NEW PYRIDOPYRIMIDINES
DERIVATIVES COMPOUNDS**

Commissioner for Patents
PO Box 1450
Alexandria, VA 22-313-1450

DECLARATION OF GILBERTO DE NUCCI

I, Gilberto De Nucci, being of legal age, declare as follows.

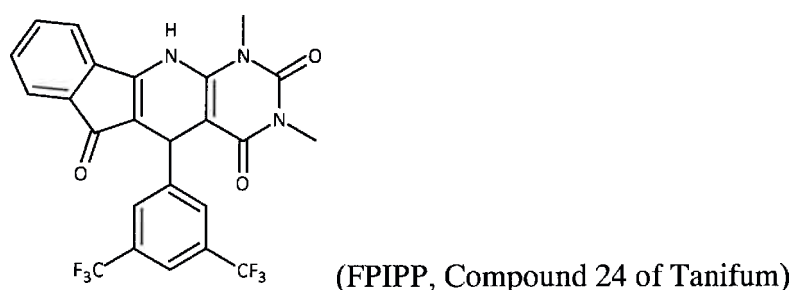
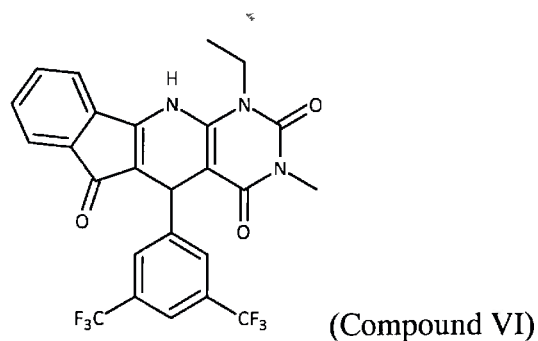
1. My name is Gilberto De Nucci. I am the inventor of the above-referenced application. I am Professor at University of São Paulo and State University of Campinas (Pharmacology Department). I have more than 30 years of experience in the field of drug discovery and clinical pharmacology. This Declaration is based on personal knowledge of the facts set forth herein and I am competent to testify to these facts in court.

2. My scientific production counts on more than 440 published works (H factor: 41), 63 patents and more than 130 completed academic supervisions (masters, doctors and post doctors). My CV is attached hereto as Exhibit A.

3. I have reviewed and am familiar with the Application, as well as the Office Action mailed June 23, 2017, and the reference cited in the Office Action, Tanifum, et al., *Novel pyridopyrimidine derivatives as inhibitors of stable toxin a (STa) induced cGMP synthesis*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19, 3067-3071 (2009) (hereinafter "Tanifum").



4. Based on my personal knowledge and experience Compound VI of the present application, the structure of which is shown below, demonstrates unexpected and surprising results when compared to FPIPP, also shown below, otherwise known as Compound 24 in Tanifum.



5. Specifically, treatment using Compound VI in a rabbit ileal loop model resulted in an unexpectedly decreased inflammatory pattern compared to treatment using FPIPP. Treatment with Compound VI resulted in a more preserved tissue architecture, highlighting mild mucosal hyperplasia associated with deposition of mucoid material and rare hematic focus compared to treatment with FPIPP which results in an intense loss of tissue architecture with features of moderate necrosis and/or accentuated inflammatory aggregates.

6. The effect of Compound VI could be characterized as a hyperplasia of intestinal mucosa associated with lymphoplasmocitary aggregates while the effect of FPIPP could be characterized as severe diffuse lymphoplasmocitary enteritis, associated with exsudative traits.



7. One of ordinary skill in the art would not have had any reasonable expectation that the substitution of the methyl group in FIIPP with an ethyl group (as in Compound VI) would result in a substantial decrease in inflammation and substantial preservation of tissue architecture.

I. Experimental Methods

8. In order to assess the effects of FIIPP and Compound VI on STa-induced fluid accumulation in ileal tissue, an *in vivo* rabbit intestinal loop model was used.

9. Six New Zealand white rabbits weighing 2 kg were fasted overnight. The rabbits were anesthetized with ketamine (60-80 mg/kg) and xylazine (5-10 mg/kg), administered intramuscularly, and a midline abdominal incision was made to expose the small bowel.

10. After that, 6-8 loops of 3 cm each were ligated using double ties, and a 1 cm interval was left between loops.

11. The control group of loops was injected intraluminally with a 1 mL solution of PBS with *E. coli* heat-stable toxin (STa; Sigma-Aldrich).

12. A sham group of loops was injected intraluminally with a 1 mL solution of PBS without STa.

13. For the experimental groups, immediately after the STa was administered, the loops were treated via incubation with Compound VI or FIIPP diluted in PBS to a concentration of 2 mg/mL.

14. The ileal loops were replaced intraperitoneally, and the abdominal incision was sutured closed. The rabbits were maintained under anesthesia until they were euthanized after 4 hours.



15. After euthanization, the ligated ileal loops were removed. The length of each ligated ileal segment was measured.
16. Intraluminal fluid was extracted from each ileal loop and quantified.
17. The volume:length ratio (V:L) was calculated in mL per cm per loop.
18. Histopathological analysis of the ileal loops was also performed to assess the effect of treatment with Compound VI or with FPIPP.
19. Analysis of variance (ANOVA) was performed to compare the data for ileal loops treated with Compound VI or FPIPP and the control and sham groups. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

II. Results

20. Figure 1 below graphically depicts V:L for the sham, control (STa), Compound VI and FPIPP groups. $*p < 0.05$ (SHAM vs. STa; SHAM vs. FPIPP); $\#p < 0.05$ (STa vs. Compound VI; STa vs. FPIPP). One-way ANOVA, complemented by Tukey's test.

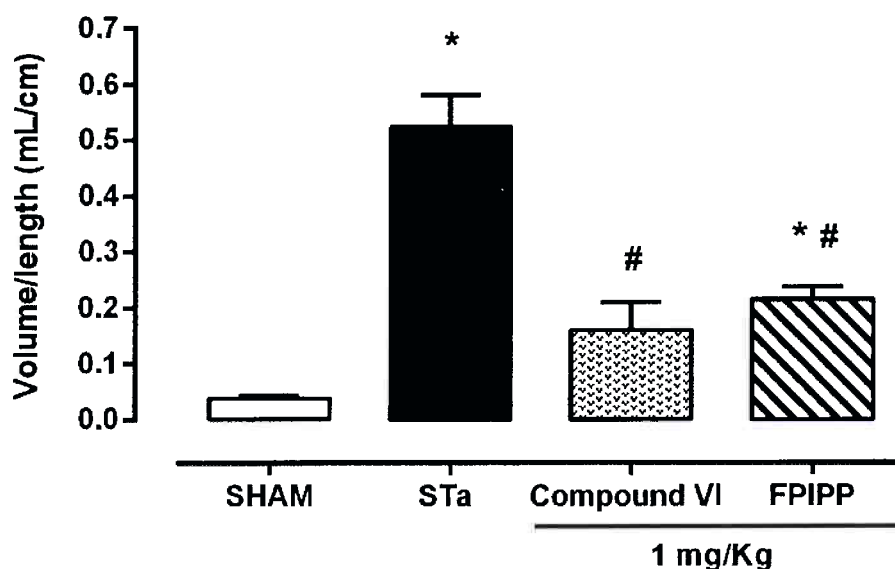


Figure 1. Intraluminal injection of Compound VI and/or FPIPP (1 mg/Kg) in Heat Stable Toxin (STa, 20 μ g/mL) treated rabbit ileal loops.

21. The results of the histopathological analysis of the rabbit ileal loops treated with Compound VI or FIIPP is attached hereto as Exhibit A.

22. As described in Exhibit A, the loops treated with Compound VI showed hyperplasia of intestinal mucosa associated with lymphoplasmocitary aggregates and an inflammatory score of 2 (moderate tissue disorganization with sketches of necrosis and/or discrete inflammatory infiltrate aggregate) while the loops treated with FIIPP showed severe diffuse lymphoplasmocitary enteritis, associated with exsudative traits and an inflammatory score of 4 (loss of tissue architecture with features of moderate necrosis and/or accentuated inflammatory aggregates).

23. Figure 2 below graphically depicts the histopathological scoring for the sham, control (STa), Compound VI and FIIPP groups.

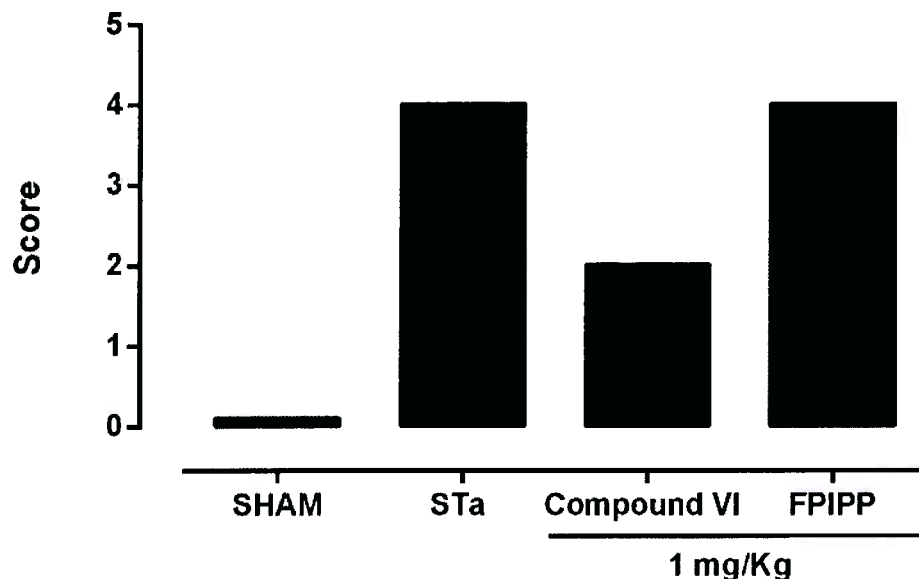


Figure 2. Score of histopathological findings in intestinal tissue of rabbits treated with STa toxin, Compound VI and/or FIIPP.

24. Figure 3 attached hereto as Exhibit B shows micrographs of tissues from the sham, control (STa), Compound VI and FPIPP groups at 10X and 40X magnification 4 hours after introduction of the enterotoxin.

25. As observed in Figure 1, both Compound VI and FPIPP are effective in reducing the accumulation of fluid in the intestinal tissue when stimulated by the STa toxin as evidenced by the significant reduction in V:L as compared to the control (STa) group.

26. As observed in Figure 2 and Exhibits A-B, partial histopathological findings point to relevant biological differences between the effects of the two compounds. Treatment with Compound VI prevents microscopic changes in the intestinal tissue, preserving tissue architecture, highlighting mild mucosal hyperplasia, associated with deposition of mucoid material and rare hematic focus as well as a decreased inflammatory pattern when compared to FPIPP-treated tissue represented by less lymphocytes, plasmocytes and rare eosinophils. The submucosa and lamina propria are preserved with mild edema and lymphatic dilatation that can be characterized as hyperplasia of intestinal mucosa associated with lymphoplasmocitary aggregates.

27. As observed in Figures 2 and Exhibits A-B, FPIPP did not demonstrate such activity in the intestinal tissue. Despite the reduction of the accumulation of fluid induced by the toxin, there is an **intense loss** of tissue architecture with features of moderate necrosis and/or accentuated inflammatory aggregates. Also, a significant deposition of serocellular material, with moderate epithelial hyperplasia of the villi, focal area of mucosal dilatation, a multifocal lymphoplasmacytic inflammatory infiltrate, evidencing a moderate arrangement in nests, mixing pronounced suppurative/exudative traits in the middle of the mucosa transition. In the

submucosal region, there is moderate tissue edema, with the spacing of the collagen fibers and lymphatic dilatation, that can be characterized as severe diffuse lymphoplasmocitary enteritis, associated with exsudative traits.

28. These results clearly demonstrate that treatment with Compound VI results in a significantly reduced inflammatory result compared to treatment with FPIPP and significantly preserves tissue architecture.

29. At the time of the invention, one of ordinary skill in the art would not have expected this significant reduction in the inflammatory effect by substituting ethyl for methyl in FPIPP at the position corresponding to the R₁ position of formula (I) of claim 1 of the present application to yield Compound VI.

30. Tanifum makes no teaching or suggestion that any substitution, let alone of the methyl substituent of the pyrimidine moiety at the position corresponding to R₁ would have any effect on the inflammatory response or tissue architecture.

31. One of ordinary skill in the art, at the time of the invention, would have had no reasonable expectation that substitution at the R₁ position of formula (I) would result in a significant reduction in inflammation and substantial preservation of tissue architecture.

32. Thus, even considering the disclosures of Tanifum, the effect of Compound VI in substantially reducing inflammation and substantially preserving tissue architecture would have been both surprising and unexpected to one of ordinary skill in the art at the time of the invention.

All statements made herein of my own knowledge are true and all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or

imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application and any patent resulting therefrom.

Date: December 20th, 2017.



Gilberto De Nucci

Attachment A

I, Gilberto De Nucci, studied medicine at the Medical School of Ribeirão Preto of the University of São Paulo, in Ribeirão Preto (graduating in 1981), where he also did his initial scientific studies in the Department of Pharmacology under the supervision of Professor Sergio Henrique Ferreira. Soon after graduation he moved to London, England. He worked from 1982 to 1986 in the Wellcome Research Laboratories and obtained a PhD in Pharmacology in the Royal College of Surgeons of England under the supervision of Professores Y S Bakhle and Salvador Moncada. From 1986 to 1988 he worked as post-doc at the William Harvey Research Institute in Saint Bartholomew's Hospital Medical College under the supervision of Sir John R. Vane. He moved back to Brazil in 1989 and has been working there as a Professor of Pharmacology in the University of Sao Paulo and University of Campinas.

Date: December 20th, 2017



Gilberto De Nucci