

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0002483

Asunto: Solicitud de patente para: CIANO TIENOTRIAZOLPIRAZINAS
COMO MODULADORES DE BROMODOMINIOS Y/O
PROTEINAS QUE CONTIENEN BROMODOMINIOS COMO
AGENTES ANTICANCERÍGENOS Y USOS DE LAS MISMAS

Solicitante: DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

Fecha de solicitud: 06 de marzo de 2018

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 No. 10005, notificado por fijación en lista el 17 de septiembre de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 29 Reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las Reivindicaciones 9, 10 y 30 del Capítulo Reivindicatorio modificado;
- En las nuevas Reivindicaciones 1-16 (antiguas Reivindicaciones 1-14), 19 (antigua 21) y 21 (antigua 23) se incluyen el número y tipos de átomos para los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilos recitados, los cuales encuentran soporte en la Página 12, 15-18, 21, 24, 27, 28 del Capítulo Descriptivo;
- La Reivindicación 1 se modifica de manera que ahora:

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

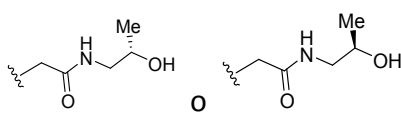
BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

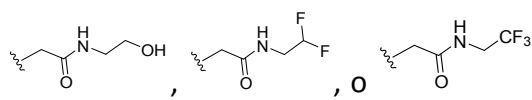
El anillo C se limita a la estructura presentada en la Página 155, líneas 4-9 del Capítulo Descriptivo, R¹ se limita a las estructuras presentes en la Reivindicación 24 y 25 de la solicitud WO 2017/044849 y en las Páginas 126 y 127 del presente Capítulo Descriptivo, y se eliminan las referencias R³ y R⁴ cuando es necesario;

- En las Reivindicaciones 1 y 16 se incluyen los grupos protectores de oxígeno, azufre y nitrógeno, y las definiciones de los grupos R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, R^{dd}, R^{ee}, R^{ff}, y R^{gg}, los cuales encuentran soporte en la Página 33-38, 41-42 y 47 del Capítulo Descriptivo;
- En la Reivindicación 2 se eliminan los compuestos (I-D-1) y (I-E-1);
- Las Reivindicaciones 3-8 y nuevas Reivindicaciones 9-12 (antiguas 11-14), y 16-25 (antiguas 18-27) se modifican para incluir, además de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y (II), los estereoisómeros o tautómeros de los mismos los cuales tienen sustento en la Página 110, líneas 7-9 y en la Página 104, líneas 22-24 del Capítulo Descriptivo;

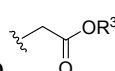
- La Reivindicación 5 se modifica de manera que el sustituyente R¹ se limita ahora a

los compuestos  encontrados en la Página 126 del Capítulo Descriptivo;

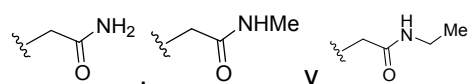
- La Reivindicación 6 se modifica de manera que el sustituyente R¹ se limita ahora a

los compuestos  encontrados en la Página 126 del Capítulo Descriptivo;

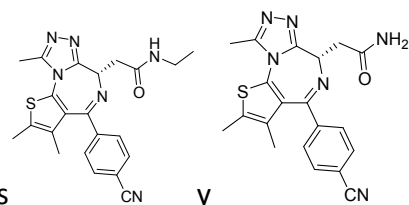
- La Reivindicación 7 se modifica de manera que el sustituyente R¹ se limita ahora al

compuesto  encontrado en la Página 126 del Capítulo Descriptivo;

- La Reivindicación 8 se redacta de manera que ahora limita el sustituyente R³ a alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;
- Se eliminan de la antigua Reivindicación 11 (nueva Reivindicación 9) los

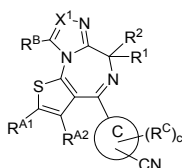
compuestos  ;

- Se eliminan de la antigua Reivindicación 15 (nueva Reivindicación 13) los

compuestos  ;

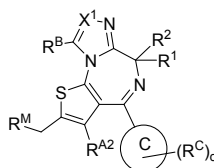
- La antigua Reivindicación 16 (nueva Reivindicación 14) se modifica además para limitar el sustituyente R^M al grupo -CN, y el anillo C a fenilo;

- Se incluyen la nueva Reivindicación 28 en la cual se reclama que el compuesto de



la Reivindicacion 1 es de formula (I). Esta modificación tiene sustento en la antigua Reivindicación 1 originalmente presentada.

- Se incluyen la nueva Reivindicación 29 en la cual se reclama que el compuesto de



la Reivindicacion 14 es de formula (II). Esta modificación tiene sustento en la antigua Reivindicación 16 originalmente presentada.

- Se reenumeran todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, de acuerdo con los cambios arriba detallados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el 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.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

El Examinador argumenta que el título de la presente invención no se relaciona con el objeto de la solicitud. En respuesta a lo anterior, la Solicitante desea modificar el título de la presente solicitud para que este se ajuste más adecuadamente a la materia reclamada. De esta forma, el nuevo título de la solicitud ahora lee:

“CIANO TIENOTRIAZOLPIRAZINAS COMO MODULADORES DE BROMODOMINIOS Y/O PROTEINAS QUE CONTIENEN BROMODOMINIOS COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS Y USOS DE LAS MISMAS”

Tomando en cuenta esta modificación, considero superada toda objeción relacionada con el título de la presente invención.

III. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

En relación con la objeción referente al uso de la expresión “*opcionalmente sustituido*” según la cual dicha expresión es imprecisa, señalo que difiero respetuosamente de la opinión del Examinador en tanto que esta expresión es perfectamente clara para una persona normalmente versada en la materia y es, adicionalmente, ampliamente utilizada en la práctica global. Con base en lo anterior, los inventores están en el derecho de reclamar protección sobre todo el concepto inventivo divulgado en el Capítulo Reivindicatorio, el cual incluye modalidades preferenciales en los que algunos sustituyentes pueden estar ausentes o presentes. Conjuntamente, la expresión “*opcionalmente sustituido*” se encuentra propiamente definida en las Páginas 33-38 y 41-47 del Capítulo Descriptivo.

En cuanto a la objeción de claridad realizada sobre las antiguas Reivindicaciones 1, 6-10, 16, 18 y 21-23 concerniente al uso de términos generales tales como “*alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, un grupo protector de oxígeno, un grupo protector de nitrógeno, un anillo heterocíclico*”, señalo que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto incluye la definición de tales términos considerados poco claros por el Examinador, tal como se detalla en el numeral I del presente memorial. Así entonces, considero superada dicha objeción.

Así mismo, considero superada la objeción de claridad realizada sobre la Reivindicación 30, en tanto que dicha Reivindicación se ha eliminado del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto tal como se detalla en el numeral I del presente memorial.

IV. ARTE PREVIO

El Examinador indica que el siguiente documento es relevante para la patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 11 de septiembre de 2015.

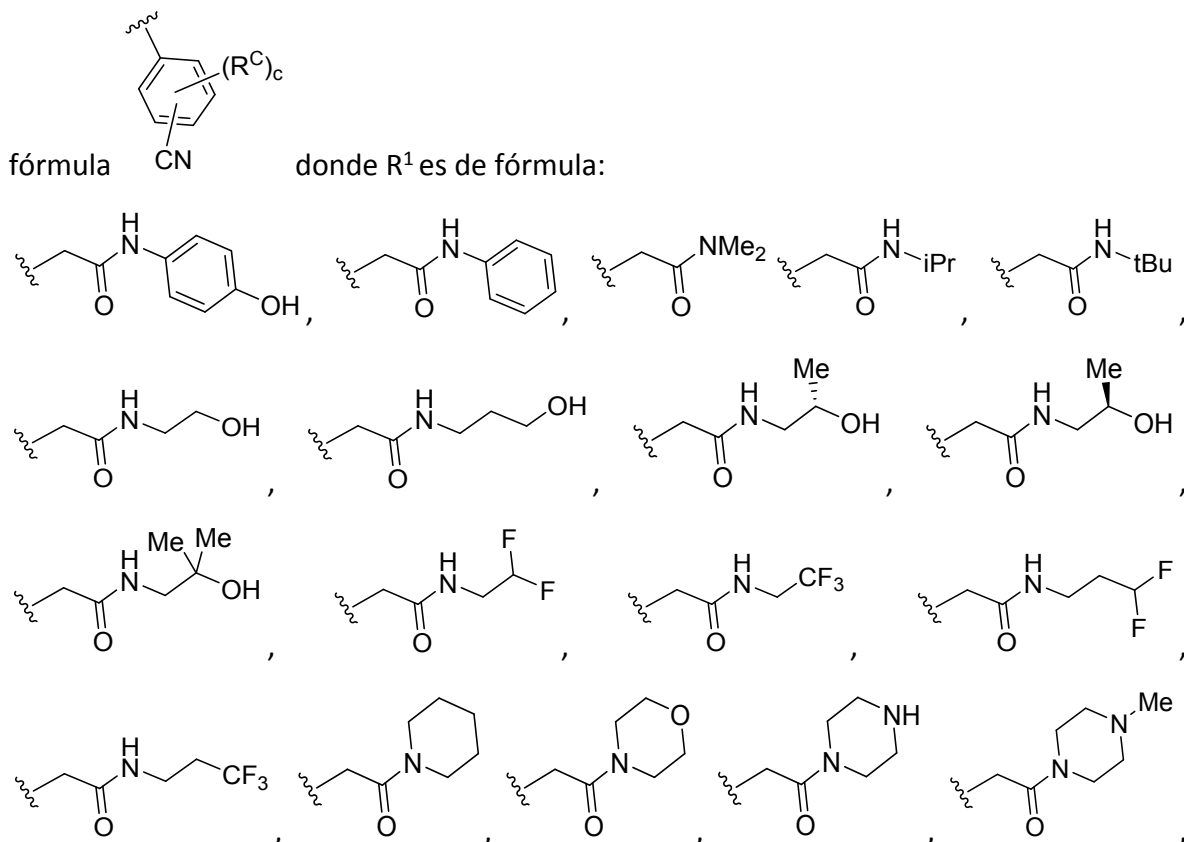
No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2010/286127	“ <i>Antitumor agent</i> ”	11 de Noviembre de 2010

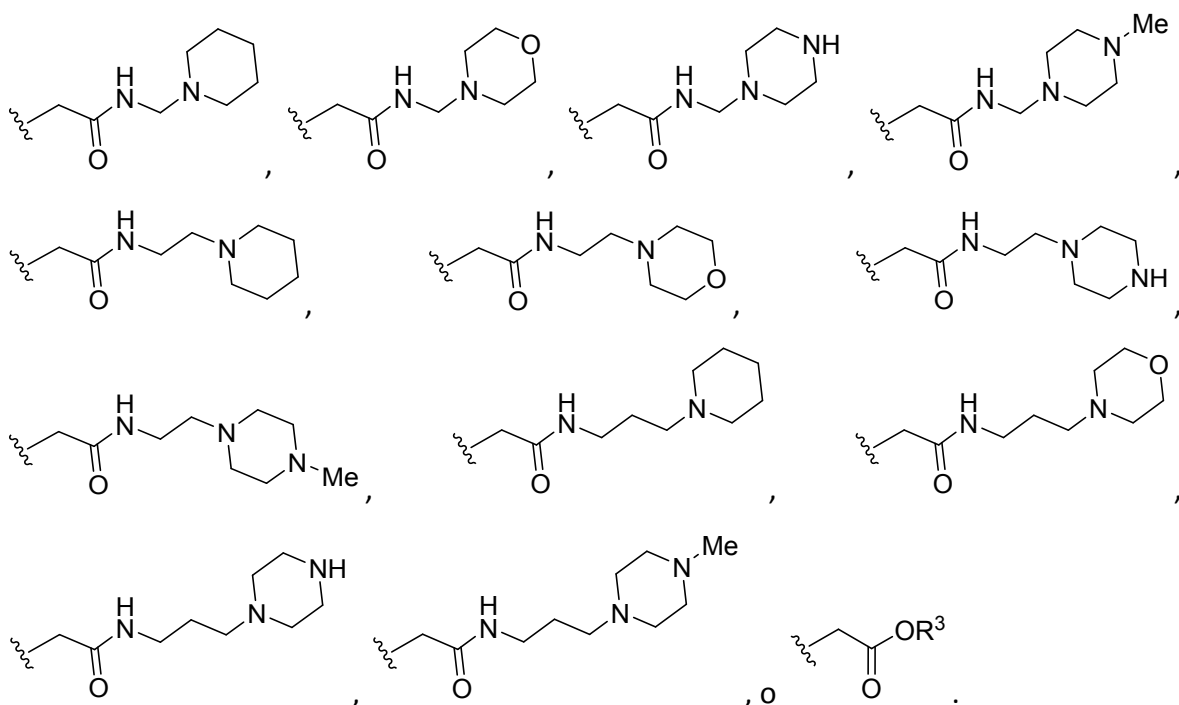
V. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las enseñanzas de D1 afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 1. En respuesta a lo anterior, señalo que difiero respetuosamente de esta opinión en cuanto que:

En primer lugar, respetuosamente llamo la atención del Examinador en cuanto al hecho que en el Oficio presentado no menciona de manera clara como una persona versada en la materia habría podido llegar a los compuestos de la presente invención. El Examinador solo se limita a afirmar que la presente invención carece de nivel inventivo respecto a D1 porque supuestamente habría sido obvio para una persona versada en la materia reemplazar el grupo de cianobifenilo de ciertos compuestos de D1 (por ejemplo, el compuesto 2) con un grupo cianofenilo como el reclamado en la presente invención con el sustituyente correspondiente al Anillo C.

En cuanto a este particular deseo señalar que de acuerdo al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y a las modificaciones hechas al mismo mencionadas en el numeral I del presente memorial. La nueva Reivindicación 1 reclama ahora que el anillo C es de





Por otra parte, D1 describe más de 20 posibles agentes antitumorales que contienen compuestos que inhiben la unión entre una histona acetilada y una proteína que contiene bromodominio, más específicamente un agente antitumoral que contiene un compuesto de tienotriazolodiazepina como ingrediente activo. En cuanto a este particular, deseo señalar que no hay una motivación clara para que una persona versada en la materia pueda deducir a partir de las enseñanzas de D1 el punto de partida adecuado para reemplazar el grupo de cianobifenilo de ciertos compuestos de D1 (por ejemplo, el compuesto 2) con un grupo cianofenilo como el reclamado en la presente invención con el sustituyente correspondiente al Anillo C.

Adicionalmente, incluso aceptando que una persona versada en la materia hubiera estado motivada para comenzar como punto de partida, con cualquiera de estos compuestos, el Examinador no explica, como el experto en el arte hubiese podido escoger un compuesto y lugar de inicio en particular para la modificación que le permitiera obtener los compuestos aquí reclamados.

En otras palabras, el Examinador no ofrece ninguna explicación de por qué una persona versada en la materia que comience con un compuesto de cianobifenilo tomado de D1, realice modificaciones a dicho compuesto, y mucho menos por qué habrían modificado el anillo de fenilo *para*-sustituido próximo al anillo de tienotriazolodiazepina para incluir un grupo de nitrilo como se menciona en la presentante invención.

Esta elección es aún menos clara teniendo en cuenta que existen numerosas posiciones y grupos funcionales en los múltiples compuestos de D1 que una persona experta habría podido elegir para la modificación. No se encuentra una enseñanza clara en D1 que le indique a una persona experta en la materia a centrarse en el residuo fenilo enlazado al sistema de anillo de tienotriazolodiazepina, o a realizar modificaciones en una posición puntual de dicho compuesto escogido.

El Examinador tampoco explica por qué una persona experta se habría sentido motivada a elegir un grupo de cianofenilo para reemplazar el grupo 3'-cianobifenilo del compuesto 2 de D1, cuando una persona experta podría haber elegido cualquier número de otros grupos para incluir en esa posición. En cuanto a este particular, respetuosamente deseo señalar que tal motivación solo se puede encontrar con el beneficio de la retrospectiva basada en la presente Solicitud, lo cual es inadmisibile en un análisis de paso inventivo.

Finalmente, vale la pena resaltar que es ampliamente conocido en la técnica que pequeñas modificaciones en los sustituyentes de un compuesto conocido puede general reacciones, actividades o propiedades de parámetros farmacocinéticos diferentes. El Examinador no ofrece ninguna explicación de por qué una persona experta habría esperado razonablemente que la modificación de los compuestos de D1 como sugiere el Examinador, produciría compuestos que tienen actividad inhibitoria contra los bromodominios y/o proteínas que contienen bromodominio (por ejemplo, BRDT y BRD4) como la mostrada en los compuestos reclamados en la presente invención.

Esto es más claro a la luz de los Ejemplos mostrados en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, en donde las Tablas E2 y E3 y la Figura 1 muestran específicamente los datos de concentración en sangre de ciertos compuestos reclamados en la presente invención después de la administración intravenosa y oral en ratones. Los valores obtenidos para los parámetros de propiedades farmacocinéticas definidas, como el aclaramiento (CL), el volumen en estado estacionario de la distribución del fármaco en el cuerpo (Vss), semivida terminal del fármaco (terminal $t_{1/2}$), exposición (AUClast y AUCINF) y tiempo medio de residencia (MRTINF) son específicos para los compuestos de la presente solicitud. D1 no revela ni sugiere para los compuestos descritos ninguna de las propiedades farmacocinéticas estudiadas y evaluadas en la presente invención.

Por lo tanto, una persona experta no podría haber esperado razonablemente obtener compuestos que tengan tales propiedades basándose en la divulgación de D1. Como consecuencia, la presente solicitud es inventiva en comparación con D1 ya que muestra compuestos diferentes que no habrían podido ser deducidos de forma obvia a partir de las enseñanzas del arte previo, y propiedades fisicoquímicas, las cuales no se mencionan ni se abordan en D1.

En consecuencia, teniendo en cuenta lo anterior, considero pertinente señalar que el Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina establece que se considera que las invenciones tienen nivel inventivo si la materia reclamada tiene una estructura inesperada y efectos sorprendentes o mejorados. 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.

Quisiera añadir que, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era **-posible de obtener-**, pues esto haría todas las invenciones obvias y haría que el sistema de patentes fuera inviable. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis **no** es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es **-mejor-** que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.

Por otra parte, vale la pena resaltar que, los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque, aunque D1 menciona algunas de las características de la presente invención (es decir, compuestos de tienotriazolodiazepina), este documento no tiene enseñanzas particulares que hubieran motivado a la persona medianamente versada en la materia a hacer las modificaciones necesarias para llegar a la presente invención. Es decir, el análisis de la SIC

simplemente busca combinar las características estructurales de D1 y lo conocido en el arte, sin considerar las enseñanzas particulares del arte previo citado y sus diferencias con respecto a la presente invención. Las objeciones elevadas por la SIC intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un si se tratara de armar un rompecabezas.

En conclusión, una persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, toda vez que el arte previo citado en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo es claro que dicha invención no puede ser considerada obvia a partir de dicho arte previo.

VI. PETICIÓN

1. Considerando 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.
2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 29 Reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908