

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 TIENOTRIAZOLODIAZEPINAS
COMO MODULADORES DE BROMODOMINIOS Y/O PROTEINAS
QUE CONTIENEN BROMODOMINIOS

Solicitante: DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.

Fecha de solicitud: 06 de marzo de 2018

RESPUESTA AL SEGUNDO 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. 1861, notificado el 11 febrero de 2020.

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:

- Las Reivindicaciones 1 y 14 se modifican para incluir el número y tipo de átomos de ciertos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocililo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo. Particularmente, se modifica la definición del sustituyente R³ en la Reivindicación 1 y la definición de los sustituyentes X¹ y R^c en la Reivindicación 14 de acuerdo con lo anterior. Soporte para dichas modificaciones se encuentra en las definiciones recitadas en las Páginas 12, 15, 18, 21, 24, 27 y 28 del Capítulo Descriptivo;
- Se incluye en las Reivindicaciones 1 y 14 el grupo de sustituyentes que puede sustituir cada uno de los átomos de carbono de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocililo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, en la modalidad en la que

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

estos se encuentran opcionalmente sustituidos. Soporte para dicha inclusión se encuentra en la Página 33, líneas 21-31, y Página 34, líneas 1-15, del Capítulo Descriptivo;

- Se elimina la expresión *“carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido, o un grupo protector de oxígeno”* de la definición del sustituyente R³ en la Reivindicación 1; y
- Se modifica la dependencia de las Reivindicaciones 10-12, 18, 19, 22 y 27

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

Respondiendo a la objeción respecto a la falta de relación del título con el objeto de la solicitud, se modifica el título de la presente, de manera que este ahora lee:

“CIANO TIENOTRIAZOLODIAZEPINAS COMO MODULADORES DE BROMODOMINIOS Y/O PROTEINAS QUE CONTIENEN BROMODOMINIOS”

Con base en lo anterior, considero superada la presente objeción.

III. EN CUANTO A LA FATA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

III.1. En cuanto a la objeción por falta de concisión de las Reivindicaciones 1, 4, 8, 12, 14, 17, 19, 20, 21 y 25, deseo llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto en el cual se ha incluido en las Reivindicaciones 1 y 14 el grupo seleccionado de sustituyentes opcionales, tal como se detalla en el numeral I del presente memorial. De esta forma, se define claramente el alcance de la expresión

“opcionalmente sustituido”, entendiéndose que cuando el residuo se encuentra opcionalmente sustituido, dicho sustituyente se selecciona de un grupo definido de sustituyentes. En el caso contrario, es decir, cuando el residuo no se encuentre sustituido, es claro para una persona normalmente versada en la materia que el sustituyente corresponde a un átomo de hidrógeno.

Adicionalmente, deseo respetuosamente señalar que de acuerdo con la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención Y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC)¹, una reivindicación puede emplear términos imprecisos, siempre y cuando estos no reciten características técnicas esenciales de la invención, y cuando estos permitan distinguir la presente invención del estado de la técnica sin ambigüedad alguna. En el presente oficio, el Examinador reconoce que las características opcionales objetadas no son relevantes para el objeto reivindicado (Sección 7 - Respuesta a los argumentos del solicitante), al igual que también reconoce que estas no han impedido distinguir la presente invención del estado de la técnica, al reconocer la novedad de la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, se hace evidente que el alcance de la expresión *“opcionalmente sustituido”* en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto es perfectamente claro para una persona normalmente versada en la materia, y que su uso no ha sido un impedimento para evaluar la patentabilidad de la presente invención. Así entonces, solicito amablemente al Examinador considerar como superada la presente objeción.

III.2. Difiero respetuosamente de la opinión del Examinador respecto a la supuesta dependencia existente entre la Reivindicación 14 y la Reivindicación 1, en tanto que dicha dependencia no puede ser establecida dado que el alcance de la Reivindicación 1 no abarca enteramente lo reclamado en la Reivindicación 14. A pesar de que el sustituyente R^{A1} en la Formula (I) de la Reivindicación 1 comprenda un grupo -CH₂CN, equivalente al encontrado en la posición análoga en la molécula de Formula (II) de la Reivindicación 14, estas dos fórmulas difieren en otros sustituyentes los cuales no se solapan. Por ejemplo, la molécula de la Formula (II) en la Reivindicación 14 no requiere un grupo ciano enlazado al anillo C, como si lo requiere la Reivindicación 1. Así mismo, la Reivindicación 14 no requiere que R¹ sea seleccionado de una lista específica de amidas y esterres enlazados a la

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.3

molécula a través de un enlace metileno, como si lo requiere la Reivindicación 1. Dadas las anteriores diferencias, no es posible recitar la molécula de Formula (II) de la Reivindicación 14 como una modalidad preferida de la Formula (I) de la Reivindicación 1. En consecuencia, la Reivindicación 14 se encuentra adecuadamente recitada como una reivindicación independiente.

III.3. Considero superada la objeción sobre la Reivindicación 1 según la cual la definición del sustituyente R³ hacía referencia de manera general a grupos funcionales, en tanto que se han definido el número y tipo de átomos que conforman cada uno de dichos grupos funcionales. La presente modificación se encuentra claramente detallada en el numeral I del presente memorial.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. ARTE PREVIO

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes 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
D2	WO 2011/054845	<i>“Benzodiazepine bromodomain inhibitor”</i>	12 de mayo de 2011

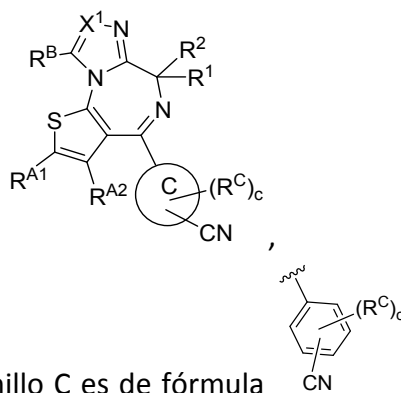
V. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

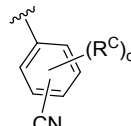
El Examinador considera que las enseñanzas de D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 1. En particular, el Examinador considera que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en la sustitución del anillo C con un grupo ciano y un grupo R^c. No obstante, el Examinador no

encuentra un efecto técnico asociado, dado que los valores de inhibición IC_{50} para BRD4 en los compuestos 17 y 11 de D1, son similares a aquellos de los compuestos 300 y 466 de la presente invención. Adicionalmente, el Examinador argumenta que el incluir una sustitución de un grupo ciano y un segundo sustituyente R^c en el anillo C, se encuentra divulgado en D2, lo cual haría que la presente invención fuera supuestamente obvia.

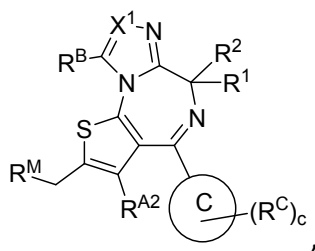
Difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, en tanto que no existe un indicio técnico por el cual una persona medianamente versada en la materia pudiera llegar a la presente invención a partir de la combinación de D1 y D2. Más aún, que, contrario a la opinión del examinador, la presente invención si alcanza un efecto técnico sorprendente no anticipado por D1 ni D2, respecto a la actividad mejorada en la inhibición del bromodominio BRD4, la actividad encontrada contra BRDT y línea celular NMC797, y respecto a las propiedades farmacocinéticas ventajosas de las presentes moléculas. Dichos argumentos se expresan en detalle a continuación:

La Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto reclama un compuesto de fórmula (I):



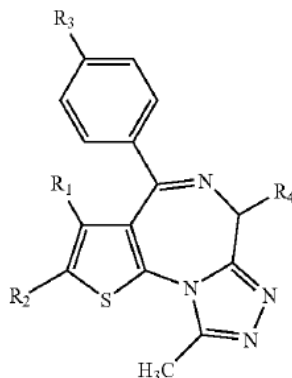
en donde, entre otras cosas, el anillo C es de fórmula  y R^1 se selecciona de un grupo de metilen- amidas o ésteres sustituidos con R^3 , en donde R^3 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, o alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido.

Así mismo, la Reivindicación 14 reclama un compuesto de fórmula (II):

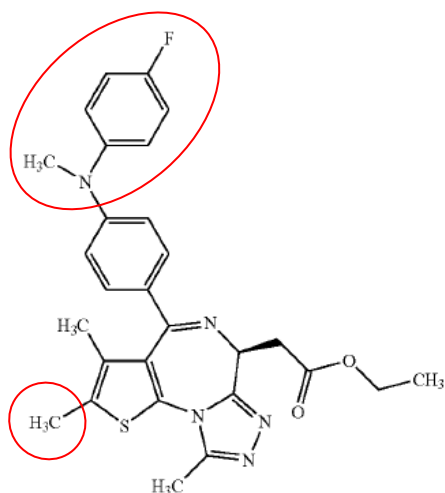


en donde, entre otras cosas, R^M es un grupo -CN y el anillo C es un grupo fenilo.

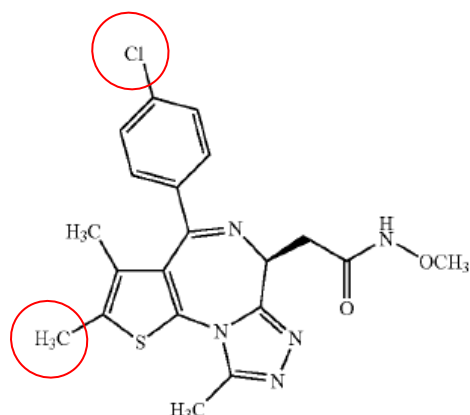
En contraste, D1 divulga compuestos de la fórmula:



Los compuestos identificados por el Examinador como relevantes en D1 respecto a la presente invención corresponden a los siguientes compuestos 11 y 17:



Compuesto 11



Compuesto 17

Tal como se puede observar, el compuesto 11 en D1 difiere de los compuestos reclamados en la presente Reivindicación 1, en que el compuesto 11 incluye un sustituyente -N(CH₃)(4-fluorofenil) en el grupo fenilo análogo al anillo C del presente compuesto. Así mismo, el compuesto 17 en D1 incluye un grupo cloro en dicha misma posición. Adicionalmente, cada una de las estructuras de los compuestos 11 y 17 incluyen un grupo metilo no sustituido en el carbono proximal al átomo de azufre del núcleo de tienotriazolodiazepina, mientras que en la Reivindicación 14, este requiere un grupo CH₂CN en esta posición, en virtud de que R^M corresponde a un grupo -CN. Para mayor claridad, estas diferencias se señalan en rojo en las estructuras arriba presentadas.

Las presentes moléculas sorprendentemente no solo muestran una actividad retenida del bromodominio BRD4, sino que además, dicha actividad se ve mejorada cuando se comparan los valores de IC₅₀ de la presente invención con aquellos divulgados en D1. El

valor promedio de IC50 para los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 calculado a partir de la Tabla E1 (Compuestos 100-111) de la presente invención corresponde a 78.5 nM, mientras que aquel de D1, calculado a partir de la Tabla 2, corresponde a 85.3 nM. Así mismo, los valores de desviación estándar que acompañan a dichos valores promedio corresponden a 43.1 y 56.8 para la presente invención y D1, respectivamente. Al comparar estos valores, se evidencia que las moléculas de la presente invención muestran un rango promedio de inhibición contra BRD4 menor y más angosto que aquellos de D1. Un valor menor de IC50 con respecto a D1, indica que la concentración de las presentes moléculas necesaria para alcanzar la inhibición del 50% del bromodominio (por ejemplo BRD4) es menor a aquellas de D1, y por tanto, estas son más eficientes. En conclusión, los compuestos reclamados en la Reivindicación 1 presentan una actividad inhibitoria superior respecto a las moléculas de D1.

Así mismo, los compuestos de la presente invención demuestran tener una actividad inhibitoria contra BRDT(1), con valores de IC50 entre 10-565 nM, y en la línea celular NMC797, con valores IC50 entre 70-366 nM, de acuerdo con la Tabla E1. Dichos valores no hubieran podido ser anticipados por una persona normalmente versada en la materia, dado que D1 no realiza ensayos contra estos bromodominios puntuales.

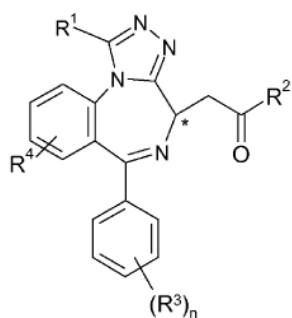
De igual forma, las moléculas aquí reclamadas presentan parámetros farmacocinéticos ventajosos, tales como concentración en sangre después de administración oral e intravenosa en ratones, depuración del medicamento (CL), volumen de distribución en el estado constante (V_{ss}), tiempo medio de vida terminal (terminal $t_{1/2}$), valores de exposición ($ABC_{última}$ y ABC_{inf}), tiempo medio de residencia (MRT_{inf}) y disponibilidad del medicamento (F), presentados en la Figura 1 y Tablas E2 y E3 del Capítulo Descriptivo. De manera similar a los ensayos en bromodominios, D1 no divulga ni ensaya dichas propiedades farmacocinéticas ventajosas, razón por la cual una persona normalmente versada en la materia no hubiera podido esperar obtener los parámetros farmacocinéticos aquí divulgados a partir de las enseñanzas de D1.

Adicionalmente, el Examinador no proporciona argumentos técnicos que respalden la suposición de que una persona medianamente versada en la materia hubiese seleccionado como punto de partida los compuestos 11 y 17 en D1. D1 divulga más de una docena de compuestos con un amplio rango de actividad inhibitoria de la histona

acetilada H4 y de BRD4, dentro de los cuales los compuestos 11 y 17 no se destacan por ser los mejores. Así mismo, D1 divulga ensayos de la actividad supresora de la proliferación celular contra un panel de cánceres derivados de líneas celulares que incluyen MV4-11, en los cuales tampoco se ensayan los compuestos 11 y 17.

El Examinador también falla en explicar las razones por las cuales dicha persona medianamente versada en la materia hubiese estado motivada a modificar cualquiera de los compuestos en D1, con el fin de llegar a un compuesto dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, el Examinador no ofrece ninguna explicación por la cual dicha persona versada en la materia hubiese modificado el anillo fenilo sustituido en la posición *-para*, proximal al núcleo de tienotriazolodiazepina, en los compuestos 11 y 17 en D1, con un grupo ciano requerido para llegar a las moléculas definidas en la presente Reivindicación 1. Así mismo, el Examinador no explica la razón por la cual dicha persona medianamente versada en la materia estaría motivada a modificar el grupo metilo proximal al átomo de azufre del núcleo de tienotriazolodiazepina, para incluir un grupo ciano y llegar a la presente Reivindicación 14. Las moléculas en D1 comprenden numerosas posiciones y grupos funcionales los cuales hubiesen sido igualmente seleccionados por una persona medianamente versada en la materia para su modificación. Ni el Examinador ni D1, proporcionan ningún indicio particular acerca de la preferencia por una sustitución con un grupo ciano, ni mucho menos en las posiciones relevantes encontradas por los presentes inventores.

Con respecto a D2, este divulga compuestos de benzodiazepina de la siguiente fórmula:



en donde R^3 es independientemente seleccionado de H, OH, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, ciano, CF_3 , OCF_3 , $COOR^5$, alquilo- NR^6R^7 y alquilo-OH, y en donde n es igual a 1-5 (Página 6, líneas 4-10).

Según el Examinador, D2 sugeriría a una persona normalmente versada en la materia la inclusión de un grupo ciano y un segundo sustituyente, sobre el anillo fenilo del núcleo de diazepina en las moléculas de D1. No obstante, el Examinador parece pasar por alto que el núcleo de las moléculas de D2 es diferente del núcleo de las moléculas divulgadas en D1 y de aquellas de la presente invención. Mientras que D2 divulga un núcleo de benzotriazolodiazepina, las presentes moléculas y las de D1 reclaman un núcleo de tienotriazolodiazepina. En otras palabras, D1 y las moléculas de la presente invención incluyen un anillo de tiofeno fusionado al residuo de diazepina, mientras que en D2, este corresponde a un grupo benceno. Así entonces, el Examinador no proporciona ninguna explicación acerca de la motivación de una persona medianamente versada en la materia de modificar los compuestos de D1, basada en las enseñanzas de una molécula estructuralmente diferente como aquellas de D2.

Adicionalmente, el grupo ciano sobre la posición R³ en las moléculas de D2 es únicamente divulgado como parte de una extensa lista de sustituyentes, sobre los cuales no hay ninguna preferencia por el grupo ciano en particular. D2 no proporciona ninguna molécula ejemplificada, ni tampoco datos de inhibición, para una molécula en la cual se incluya un grupo ciano en la posición R³, de manera que no habría motivación para una persona normalmente versada en la materia de seleccionar el grupo ciano, sobre cualquiera de los varios grupos allí divulgados y ejemplificados.

Así mismo, no se evidencia ninguna motivación para dicha persona versada en la materia a incluir un grupo ciano en el residuo correspondiente a -CH₂CN enlazado al núcleo de tienotriazolodiazepina en las moléculas de acuerdo con la Reivindicación 14, dado que ninguna de las moléculas ejemplificadas en D2 incluyen tal residuo en dicha posición.

Por todas las razones anteriormente expuestas, la materia reclamada en la presente Reivindicación 1 y Reivindicación 14 reviste de nivel inventivo sobre las enseñanzas de D1 y D2. Los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “análisis hindsight”, porque aunque D1 y D2 mencionan algunas características, estos no revelan ninguna enseñanza particular que motive a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones necesarias para llegar a la materia aquí reclamada. En otras palabras, el Examinador ha combinado las características estructurales mostradas en D1 y D2, sin considerar las enseñanzas

específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. El Examinador parece intentar encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas. En el presente caso, la simple mención no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos.

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 examen de patentabilidad adicional 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