

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 TERCER 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. 14127, notificado el 20 de noviembre de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

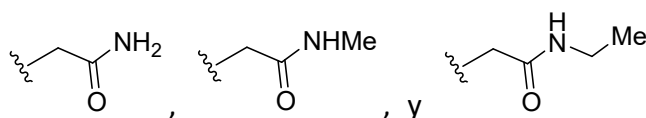
Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **26** Reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 2, 3, 11 y 16;
- Se limita la Reivindicación 1 al compuesto de fórmula (I-B-1) recitado en la antigua Reivindicación 2. Como resultado de dicha limitación, se elimina de la Reivindicación 1 la definición del anillo C y el sustituyente X¹;
- Se limita la definición del sustituyente R^{A1} en la Reivindicación 1 a *“hidrógeno, halógeno, alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alqueno C2-10 opcionalmente sustituido, alquino C2-10 opcionalmente sustituido, o -CN”*;
- Se limita la definición del sustituyente R^{A2} en la Reivindicación 1 y antigua Reivindicación 14 (nueva Reivindicación 11) a *“hidrógeno, halógeno, alquilo C1-10*

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

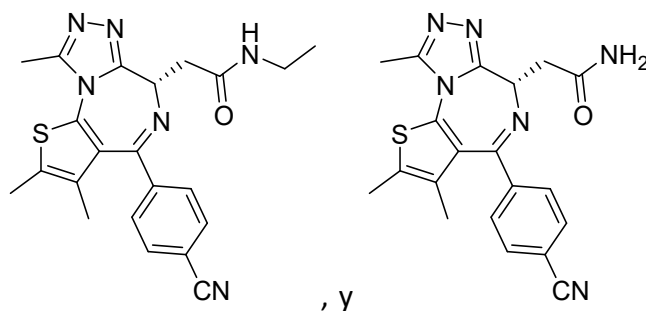
opcionalmente sustituido, alqueno C2-10 opcionalmente sustituido, alquino C2-10 opcionalmente sustituido, o -CN"

- Se limita la definición del sustituyente R^B en la Reivindicación 1 y antigua Reivindicación 14 (nueva Reivindicación 11) a *"hidrógeno, halógeno, alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alqueno C2-10 opcionalmente sustituido, o alquino C2-10 opcionalmente sustituido"*;
- Se incluye en la Reivindicación 1 y antigua Reivindicación 9 (nueva Reivindicación 7) los residuos:



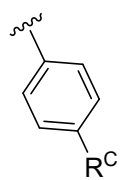
, referentes a la definición del sustituyente R¹. Soporte para dicha inclusión se encuentra en la Página 126 del Capítulo Descriptivo;

- Se incluye al final de la Reivindicación 1 la expresión *"o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo"*, refiriéndose al compuesto excluido del alcance de protección allí recitado;
- Se incluye en la antigua Reivindicación 13 (nueva Reivindicación 10) los compuestos:



. Soporte para dicha inclusión se encuentra en la Página 169 del Capítulo Descriptivo;

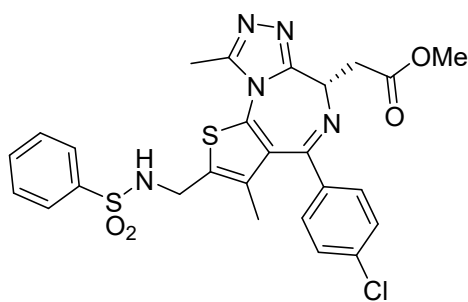
- Se limita la definición del sustituyente R⁵ en la antigua Reivindicación 14 (nueva Reivindicación 11) a *"hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, o alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido"*;
- Se elimina de la antigua Reivindicación 15 (nueva Reivindicación 12) los compuestos (II-C-1) y (II-E-1);
- Se modifica la antigua Reivindicación 18 (nueva Reivindicación 14) de manera que la fórmula del anillo C se limita ahora a:



R^C . Soporte de dicha limitación se encuentra en la Página 154 del Capítulo

Descriptivo;

- Se elimina de la antigua Reivindicación 26 (nueva Reivindicación 22), el compuesto:



, y se redacta en una nueva Reivindicación

independiente 26;

- Se limita la antigua Reivindicación 28 (nueva Reivindicación 24) al compuesto de fórmula (I-B-1), en concordancia con las modificaciones realizadas a la Reivindicación 1; y
- Se ajusta la numeración y relación de dependencia del Capítulo Reivindicatorio de acuerdo con las modificaciones aquí descritas.

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 A LA FATA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

II.1. El Examinador objeta la Reivindicación 1 y antigua Reivindicación 28 (ahora nueva Reivindicación 24), porque supuestamente reclaman la misma materia. En respuesta a lo anterior, quisiera respetuosamente aclarar que la Reivindicación 1 reclama el compuesto de Fórmula (I-B-1) o una sal, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, mientras que la antigua Reivindicación 28 (ahora nueva Reivindicación 24)

reclama únicamente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo compuesto. Por tanto, se entiende que la antigua Reivindicación 28 (ahora nueva Reivindicación 24) corresponde a una modalidad preferida de la Reivindicación 1 en donde dicho compuesto es una sal. En otras palabras, el alcance de la antigua Reivindicación 28 (ahora nueva Reivindicación 24) es menor al alcance de la Reivindicación 1, por lo cual no sería correcto considerar que ambas reclaman la misma materia. De acuerdo con lo anterior, considero que las nuevas Reivindicaciones 1 y 24 son claras y concisas.

II.2. En congruencia con lo expuesto anteriormente, considero que la objeción sobre las antiguas Reivindicaciones 14 y 29 (ahora nuevas Reivindicaciones 11 y 25) tampoco es correcta, puesto que la antigua Reivindicación 29 (ahora nueva Reivindicación 25) corresponde a la modalidad preferida en la que el compuesto de Fórmula (II) reclamado en la antigua Reivindicación 14 (ahora nueva Reivindicación 11) es una sal farmacéuticamente aceptable. Por tanto, considero igualmente que las nuevas Reivindicaciones 11 y 25 son claras y concisas.

II.3. El Examinador objeta la Reivindicación 1 y antigua Reivindicación 14 (ahora nueva Reivindicación 11) puesto que estas reclaman materia que se solapa. En respuesta a lo anterior, quisiera respetuosamente señalar que no existe un requerimiento explícito legal que impida que se reclame materia solapada entre dos Reivindicaciones independientes. De hecho, la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención Y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC)¹, permite la inclusión de más de una reivindicación independiente de producto. Adicionalmente, las nuevas Reivindicaciones 1 y 14 se refieren a un mismo concepto inventivo común, el cual es, además, perfectamente claro para una persona medianamente versada en la materia. Por tanto, considero que las nuevas Reivindicaciones 1 y 11 deben ser aceptadas.

II.4. Con respecto a la objeción sobre la dependencia de las antiguas Reivindicaciones 19 y 20 (ahora nuevas Reivindicaciones 15 y 16), respetuosamente difiero de la opinión del Examinador puesto que dichas Reivindicaciones ya dependían correctamente de las antiguas Reivindicaciones 14 a 18, y 19 respectivamente. Por tanto, considero que la objeción del Examinador carece de sustento. En todo caso, se ha presentado un Capítulo

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.4.1

Reivindicatorio modificado en el cual se ha mantenido la correcta dependencia de las Reivindicaciones. Así entonces, la nueva Reivindicación 15 ahora depende de las nuevas Reivindicaciones 11-14, y la nueva Reivindicación 16 depende de la nueva Reivindicación 15.

III. 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
D3	EP0407955	<i>“New hetrazepines acting as PAF antagonists, process for their production and their use as drugs”</i>	16 de enero de 1991

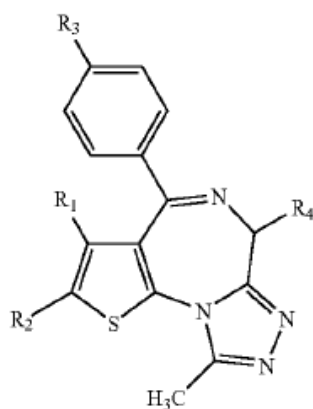
IV. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las enseñanzas de D1 y D2 afectan el nivel inventivo de las antiguas Reivindicaciones 1-13 y 27 (ahora nuevas Reivindicaciones 1-10 y 23) puesto que, supuestamente, la materia allí reclamada podría ser derivada de manera obvia a partir de estos documentos. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, a continuación, expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

Llamo la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, en el cual se ha modificado la Reivindicación 1 de manera que esta ahora se limita a compuestos de Fórmula (I-B-1), o una sal, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:

[illegible]

El Examinador considera D1 como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, el cual divulga agentes antitumorales que contienen compuestos que inhiben la unión de una histona acetilada a una proteína que contiene un bromodominio, y en donde los compuestos son de la fórmula:



(Resumen de D1).

Respecto a D1, este documento no divulga ningún compuesto que caiga dentro del alcance de las Reivindicaciones presentadas en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto. Ninguno de los compuestos divulgados en D1 incluyen un anillo 4-cianofenilo enlazado directamente a un anillo de tienotriazolodiazepina tal como se reclama en la nueva Reivindicación 1. En línea con lo anterior, el Examinador argumenta que la diferencia entre los compuestos de D1 y aquellos de la Reivindicación 1 consiste en la sustitución con un grupo ciano en el anillo C, o, dicho de otro modo, en la presencia de dicho grupo 4-cianofenilo unido directamente a un núcleo de tienotriazolodiazepina.

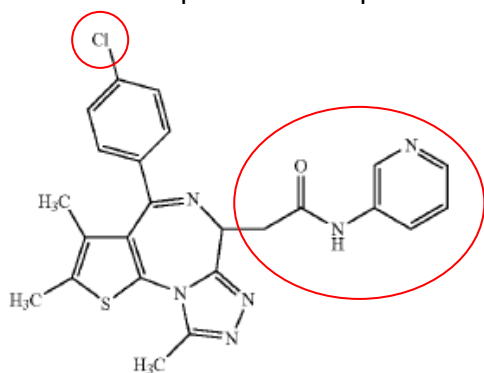
No obstante, el Examinador concluye que no es posible atribuir un efecto técnico superior a esta diferencia estructural, dado que los **compuestos 11 y 17 de D1** ya reportaban valores de IC₅₀ para BRD4 supuestamente superiores y menos amplios (respectivamente 225.3 nM y 12.8 nM), que el rango de IC₅₀ para BRD4 reportado para los compuestos 210 y 300 de la presente solicitud (respectivamente 466 nM y 16 nM, Tabla E1). Por tanto, el Examinador argumenta que el problema a ser resuelto por la presente invención consiste en la provisión de compuestos alternativos.

En este sentido, quisiera resaltar que la comparación que efectúa el Examinador respecto a los datos de inhibición de BRD4 reportados en D1 y aquellos de la presente invención, es incorrecta para evaluar el efecto del grupo 4-cianofenilo aquí reclamado. Una persona medianamente versada en la materia conocería que para evaluar el efecto de una sustitución sobre la actividad de un compuesto, se deben comparar compuestos que

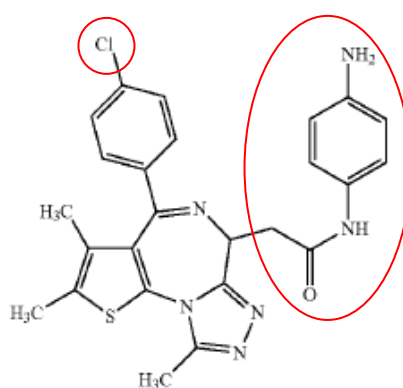
tengan estructuras similares y cuya única diferencia consista en la sustitución a ser evaluada. En este sentido, no sería correcto partir de los datos de inhibición de cualquiera de los compuestos 12 y 15-18 reportados en D1, dado que estos compuestos difieren de los compuestos de la presente invención en más de una sustitución. Particularmente, los compuestos 12 y 15-18 en D1 fallan en incluir un grupo 4-cianofenilo enlazado directamente a un anillo tienotriazolodiazepina, así como también fallan en incluir un grupo R¹ de la presente invención. Por tanto, sería incorrecto incluir los valores de inhibición de cualquiera de estos compuestos en la evaluación o comparación del posible efecto de una sustitución con un grupo ciano en el anillo fenilo unido al núcleo tienotriazolodiazepina.

En otras palabras, es incorrecto considerar la actividad inhibitoria del compuesto 17 de D1, al momento de concluir acerca de una supuesta superioridad del efecto técnico de D1 sobre aquel de la presente invención respecto a una sustitución con ciano en la posición 4 del grupo fenilo.

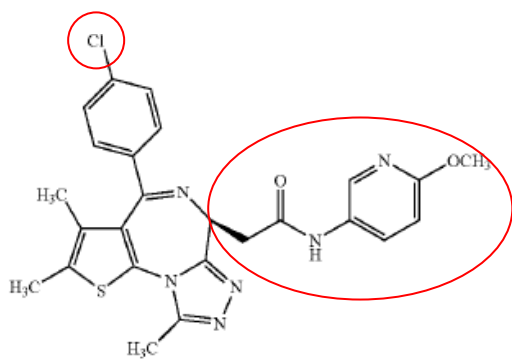
Para mayor claridad, se reproducen a continuación las estructuras de los compuestos 12 y 15-18 reportados en D1, en donde se resaltan en rojo las diferencias estructurales con respecto a los compuestos de la presente invención:



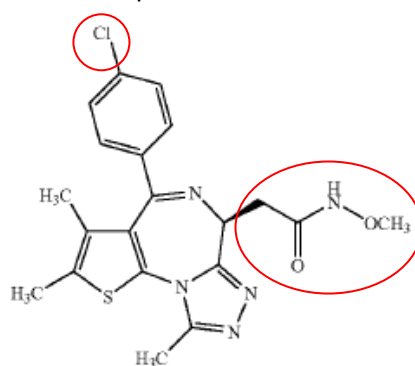
Compuesto 12 de D1



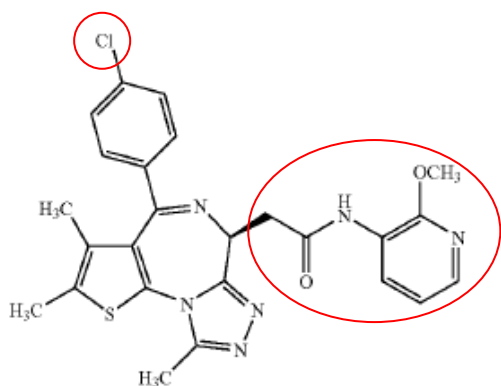
Compuesto 15 de D1



Compuesto 16 de D1



Compuesto 17 de D1



Compuesto 18 de D1

Adicionalmente, quisiera resaltar que el Examinador en dicha comparación de la actividad inhibitoria de los compuestos de la presente invención, parte erróneamente de todos los datos divulgados en la Tabla E1, sin tener en cuenta que se deben considerar únicamente los compuestos de la Fórmula (I-B-1) los cuales corresponden a aquellos enumerados del 100 al 111.

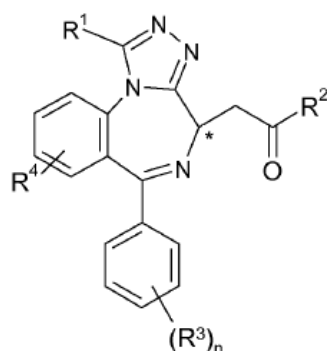
Siendo así, una evaluación correcta entre la actividad de los compuestos comparables de D1 y aquellos de la presente invención, debe considerar únicamente los datos de los compuestos 2-11, 13 y 14 de D1, y los compuestos 100 – 111 de la presente invención. Esta comparación arroja un rango de inhibición entre 17.3 nM y 225.3 nM para D1 (Tabla 2 de D1), y de 33 nM a 174 nM para la presente invención (Tabla E1 del Capítulo Descriptivo), el cual demuestra que la inhibición de BRD4 de los compuestos comprendidos en la Reivindicación 1 presentan un rango más estrecho y un límite superior menor comparado con los valores de actividad obtenido para moléculas análogas de D1.

En conclusión, los compuestos de la presente Reivindicación 1 muestran una actividad inhibitoria contra BRD4 más superior y consistente que aquella divulgada para los compuestos comparables de D1. Adicionalmente, la presente invención demuestra tener un efecto técnico combinado superior respecto a la actividad inhibitoria de BRDT, NMC797 (línea media de la línea del carcinoma BRD4 dependiente de NUT), y BRD4, el cual no es anticipado ni sugerido por D1.

Así entonces, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención debería formularse de la siguiente manera: “¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener compuestos con una efectividad mejorada respecto a BRD4?”.

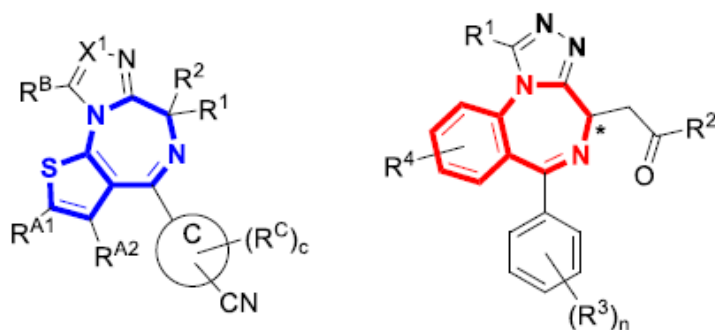
Al momento de evaluar cómo solucionar dicho problema técnico, D1 no sugiere la presencia de un grupo 4-cianofenilo unido directamente al anillo tienotriazolodiazepina como lo requiere la presente Reivindicación 1. Por tanto, el Examinador cita un documento D2, a partir de la cual, supuestamente, una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir dicha diferencia en el compuesto de D1.

Puntualmente, D2 se refiere a compuestos de benzodiazepina y su uso en terapia, en particular, en el tratamiento de enfermedades o condiciones para las cuales un inhibidor de bromodominio es indicado. Los compuestos de benzodiazepina divulgados en D2 son de la fórmula:



(Resumen de D2).

De acuerdo con lo anterior, quisiera resaltar que, en primer lugar, el Examinador ha citado el documento D2 como documento complementario, a pesar de que este corresponde a benzodiazepinas, las cuales son una familia de moléculas estructuralmente diferentes a las tienodiazepinas de la presente invención.



Azul: núcleo de tienodiazepina de la presente invención; Rojo: núcleo de benzodiazepina de D2.

Ciertamente, una persona medianamente versada en la materia no estaría inclinada a seleccionar D2 como un documento complementario a D1, dadas las diferencias estructurales del núcleo divulgado.

En segundo lugar, incluso si dicha persona considerara D2 como un documento relevante con respecto a D1, dicha persona no encontraría una motivación para seleccionar un sustituyente ciano en la posición 4 del anillo fenilo, en vista de que D2 no ejemplifica ninguna molécula con dicho patrón de sustitución, para la cual la actividad en contra de BRD4 haya sido evaluada. En otras palabras, no existe ninguna enseñanza que motive a dicha persona versada en la materia a seleccionar un grupo ciano, con el objetivo de mejorar la actividad inhibitoria de las moléculas de D1.

De hecho, la mayoría de las moléculas ejemplificadas en D2 comprenden una sustitución con cloro en la posición 4 del anillo fenilo, la cual corresponde a un patrón de sustitución ya evaluado en los compuestos 5, 6, 13 y 14 de D1 para los cuales se reportan los valores de IC₅₀ más pequeños de dicha invención (Tabla 2 de D1). En base a los datos presentados en D1 y a las moléculas ejemplificadas en D2, una persona medianamente versada en la materia estaría más inclinada a seleccionar un grupo 4-clorofenilo, sobre un grupo 4-cianofenilo.

Por las razones anteriores, es claro 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 algunos derivados de tienodiazepinas, D2 no divulga ningún compuesto de esta familia estructural, ni tampoco existe ninguna enseñanza o sugerencia en D1 que motivaría a dicha persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares necesarias para llegar a la presente invención. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales de D1 y D2, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Las objeciones del Examinador intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas.

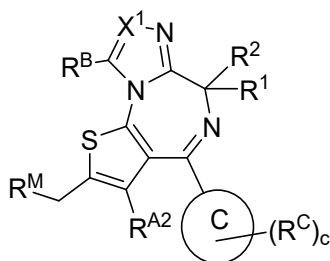
En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos. Por tanto, una persona medianamente versada en la materia no hubiese podido llegar a la presente invención de

manera obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, sin el ejercicio de un esfuerzo inventivo.

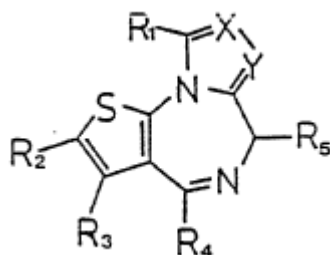
V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador argumenta que la materia reclamada en la antigua Reivindicación 14 (ahora nueva Reivindicación 11) carece de novedad a la luz de las enseñanzas de D3, debido a que, aparentemente, las características técnicas de la molécula de fórmula (II) ya habían sido divulgadas en dicho documento.

Por un lado, la nueva Reivindicación 11 en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto se refiere a compuestos de Fórmula (II), en donde el anillo C es un grupo fenilo:



Por otro lado, D3 divulga antagonistas de PAF hetrazepinoides que comprenden patrones de sustitución inusuales, procesos para su producción y su uso como medicamentos, en donde dicho antagonista es de la Fórmula (1):



(Resumen y Página 2, líneas 8-20 de D3).

En este sentido, quisiera resaltar que si bien los grupos sustituyentes del compuesto de Fórmula (II) reclamado en la nueva Reivindicación 11 se encuentran divulgados en el documento D3, estos solo hacen parte de listas extensas de sustituyentes, para los cuales, además, la materia ejemplificada difiere significativamente de lo reclamado en la nueva Reivindicación 11. Tal como se puede observar en cualquiera de los compuestos ejemplificados en las Páginas 46-126 de D3, este documento ejemplifica moléculas en las cuales el sustituyente R₂ y R₃ se combinan para formar un ciclopenteno, R₄ corresponde

en su mayoría a un fenilo sustituido con un grupo fenilalquilo y R_5 es, en todos los casos, hidrógeno. Es decir, los sustituyentes R_2 , R_3 , R_4 y R_5 en los ejemplos de D3, no considera en conjunto los sustituyentes seleccionados en la presente invención.

Así entonces, la Guía de la SIC indica que una invención en química es novedosa si el grupo específico de compuestos reivindicado no está explícitamente descrito en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre químico, ni por su fórmula química y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica y de los extremos². Puntualmente, D3 no divulga ningún compuesto específico que este comprendido en el alcance de protección de la nueva Reivindicación 11, al menos en virtud de los sustituyentes definidos para R^M y R^{A2} . Por lo tanto, la materia reclamada en la nueva Reivindicación 11 es novedosa respecto a D3.

Concesión de solicitudes equivalentes

El mérito investigativo de la presente invención ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de la Oficina de Patentes de Australia y Singapur, las cuales han concedido las patentes AU No. 2016319116 y SG No. 11201801314V para solicitudes equivalentes.

A este respecto, deseo poner de presente que si bien cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por varias oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma.

VI. PETICIÓN

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.

VII. ANEXOS

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 3.5.4.

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **26** reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-17908-0841-0003-2
LAC\LAC\ID-307759\WPC17908
No. M-2021-307759\LAC