

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160463-00008-0000
Fecha: 2013-03-21 16:16:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Re: PI.-TIBOTEC PHARMACEUTICALS.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE INDOL MACROCÍCLICOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C".-Clase C07D 513/18.-Expediente número 10-160.463.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 25 de Diciembre de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **23687**, en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que: *"La reivindicación 1 no es concisa porque los radicales R3 y R7 son cicloalquilo, el cual es ambiguo y no define de manera inequívoca los sustituyentes de los compuestos reclamados"*.

Así mismo, el Señor Examinador sugiere al solicitante restringir la reclamación a una generalización razonable de las realizaciones preferidas que han sido reveladas dentro de la descripción.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, haciendo que este se refiera de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con las mencionadas modificaciones me permito resaltar que estas no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como única finalidad ajustar la reclamación a los compuestos preferidos de la invención revelados dentro de la descripción de la solicitud, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Se ha restringido la reclamación definiendo más precisamente los sustituyentes sobre la fórmula general. En este sentido, se han limitado los posibles significados de R^1 en concordancia con las realizaciones preferidas referidas en la reivindicación 2 actualmente presentada. Como consecuencia de lo anterior, se ha eliminado la referencia a los significados de a y b al ya no ser necesarios. Sumado a lo anterior, se ha eliminado la posibilidad de que R^3 corresponda a un grupo cicloalquilo, y que R^2 sea hidrógeno en concordancia con los ejemplos específicos revelados dentro de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicación 2.** Se ha eliminado la referencia a R^1 en concordancia con las modificaciones realizadas dentro de la reivindicación 1.
- **Reivindicaciones 3 a 8.** Corresponden a las actualmente presentadas.
- **Nueva reivindicación 9.** Se refiere al compuesto 1 de la tabla 1 de la página 137 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicación 9 (Nueva reivindicación 10).** Corresponde a la actualmente presentada.
- **Reivindicaciones 10 y 11 (Nuevas reivindicaciones 11 y 12).** Se han introducido las denominaciones comunes internacionales de las moléculas anti-HCV y anti-VIH preferidas que se encuentran en las composiciones de la invención, en concordancia con las revelaciones de las páginas 51 a 55 de la descripción de la solicitud.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **12 reivindicaciones** las cuales se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la invención de acuerdo con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado se refiere a una generalización razonable de los ejemplos específicos revelados dentro de la descripción de la solicitud, tal como sería evidente para la persona versada en la materia, a la cual va dirigida la presente solicitud.

En efecto, dicha persona versada en la materia reconocería que las referencias incluidas dentro de las definiciones de los sustituyentes sobre la fórmula general son completamente claras, toda vez que términos como "cicloalquilo" están completamente definidos por el número de átomos de carbono de anillo, lo cual delimita inequívocamente el grupo al cual se está haciendo referencia, siendo dicho número de átomos de carbono una generalización de las secciones estructurales particulares que hacen parte de los mencionados ejemplos específicos.

En conexión con lo anterior me permito hacer referencia al tercer compuesto revelado en la página 20 de la descripción de la solicitud, y al último compuesto de la página 23 de dicha descripción, los cuales demuestran que la materia reclamada es una generalización de las realizaciones preferidas reveladas dentro de la descripción de la solicitud.

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos que son objeto de la presente solicitud, y por lo tanto dicho capítulo supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y se enmarca en su totalidad dentro de lo exigido por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

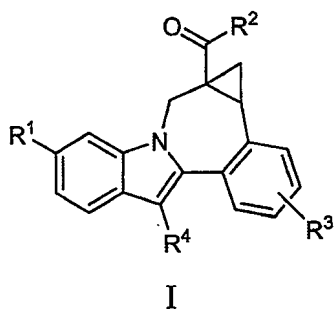
4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que los compuestos reclamados por la presente solicitud resultarían obvios a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2007033032 (D1)** y **WO2007140200 (D2)**, tomando en consideración los conocimientos existentes en el estado del arte al momento de desarrollar la invención, representados por el documento **Kazutaka, et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 6950-6953**.

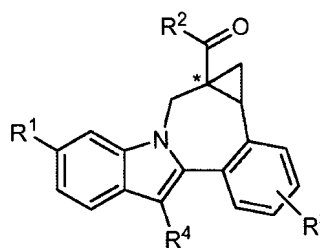
A este respecto el Señor Examinador indica que la para la persona versada en la materia sería evidente modificar los compuestos de D1 según lo señalado en D2, y obtener de esta forma las moléculas reclamadas por la presente solicitud, señalando también que: *"es conocido en el documento D2 que el carbono quiral hace parte de un macrociclo y tiene valores de IC50 menores al de la materia de la solicitud."*

Sobre este particular me permito resaltar que el estado del arte de ninguna manera conduce a que la persona versada en la materia obtenga macrociclos con las características particulares de los que son objeto de la presente solicitud, y mucho menos permite predecir su alta actividad como inhibidores de HCV.

De esta forma, tanto D1 como D2 revelan compuestos policíclicos que son útiles en el tratamiento de infecciones del virus de la hepatitis C, compartiendo dichos compuestos el mismo núcleo central tetracíclico:

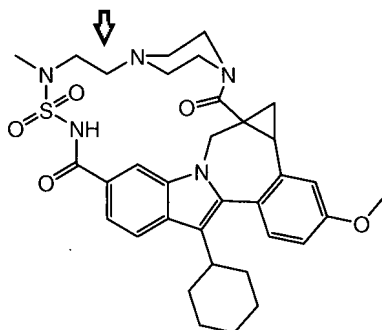


Compuestos de D1

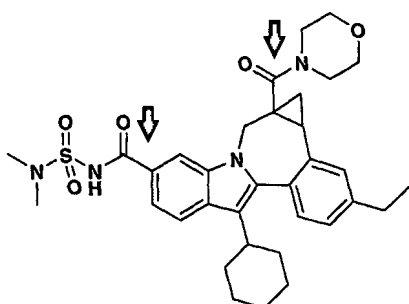


Compuestos de D2

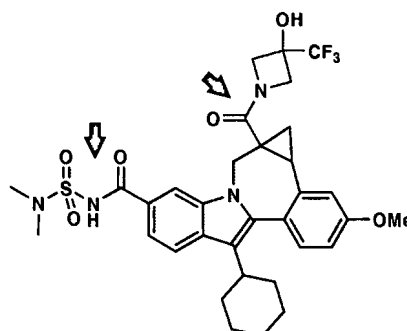
En este sentido me permito resaltar que si bien los compuestos de la solicitud en estudio comparten la misma estructura tetracíclica central de los compuestos de D1 y D2, las moléculas de la presente invención adicionalmente tienen fusionado un macrociclo de 14 a 18 miembros, el cual de ninguna manera es revelado o sugerido en estos documentos:



Ejemplo 11, presente solicitud



Ejemplo 38, D1



Ejemplo 7, D2

Como es evidente de la figura anterior, para obtener los compuestos que son objeto de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D1 y D2, los sustituyentes correspondientes a R^1 y R^2 en dichos documentos deberían ser tales que pudieran formar un ciclo de 14 a 18 miembros.

En conexión con lo anterior, **considero pertinente resaltar que para la persona versada en la materia resultaría evidente que el formar un ciclo que posee tantos átomos de anillo se constituye en una modificación estructural significativa, toda vez que la distribución espacial y las tensiones de enlace de la molécula cambian de sustancialmente al tener dicho tipo de ciclo.**

Sumado a esto, si se toma en consideración que tanto D1 como D2 son totalmente silenciosos con respecto a la posibilidad de formar este tipo de anillos de tan alto número de miembros, resulta indiscutible que la persona versada en la materia no encontraría dentro de sus enseñanzas ningún motivo por el cual intentar esta forma particular de modificación de los compuestos allí revelados y no cualquier otra de los miles de posibilidades existentes.

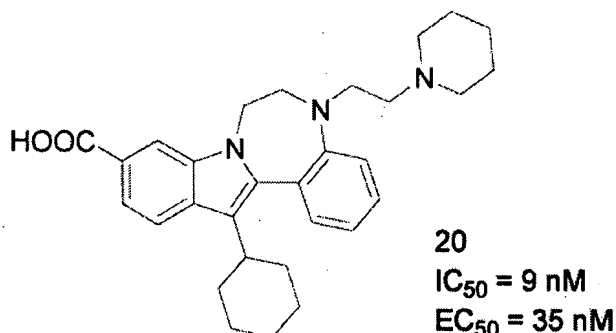
A este respecto el Señor Examinador asegura que el documento Kazutaka, et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 6950-6953, brindaría herramientas para que la persona versada

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

en la materia esperara que la conformación particular de las moléculas de la invención proporcionara una actividad frente a la NS5B polimerasa de HCV.

En conexión con esta afirmación me permito muy respetuosamente señalar que esta se constituye en una incorrecta interpretación de las enseñanzas del estado del arte, toda vez que dicho documento Kazutaka, et al. revela compuestos tetracíclicos conformacionalmente constreñidos en los que se fija el ángulo diedro entre el núcleo central 6.5-bicíclico y el anillo C2 por la unión con un anillo adicional, el cual varía según se muestra en la tabla 2 de la página 6951 de dicho documento, pero el núcleo central de los compuestos del documento Kazutaka, et al. sigue siendo un tetraciclo y de ninguna manera se revela un macrociclo como el que es objeto de la presente solicitud:



Compuesto de Kazutzka, et al.

Adicionalmente me permito muy comedidamente llamar la atención a ese Despacho al hecho que la afirmación del Señor Examinador con respecto a que los valores de IC_{50} revelados en D2 son menores a los reportados para los compuestos de la invención y por lo tanto poseen mejor actividad, no es correcta, toda vez que, como sería evidente para la persona versada en la materia, no es posible comparar resultados de dos ensayos a menos que se hayan realizado exactamente en las mismas condiciones experimentales.

Por lo tanto, **la persona versada en la materia reconocería que es sorprendente que compuestos estructuralmente tan distintos a aquellos del arte previo, como son los reclamados por la presente solicitud, posean una alta actividad frente a HCV, toda vez que el estado del arte no sugiere de ninguna manera dicha actividad.**

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados compuestos macrocíclicos como aquellos que son objeto de la presente invención y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos que estos compuestos tendrían una alta actividad frente a HCV, es claro que el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto al arte previo más cercano.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que en virtud a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la reclamación de los compuestos de la invención es totalmente clara y concisa, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, me permito señalar que a la luz de los argumentos discutidos con respecto al arte previo citado, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos que son objeto de la presente invención no pueden ser considerados evidentes con respecto a las enseñanzas de D1 y D2, toda vez que estos documentos no sugieren que al tener un núcleo central tetracíclico unido a un macrociclo de 14 a 18 miembros se tendrían compuestos con alta actividad frente a HCV.

Por lo tanto, resulta indiscutible el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud en estudio y por lo tanto se establece que dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de las páginas **147 a 150** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **12** reivindicaciones; y

(ii) Recibos número 13-0024165 y 13-0024166, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de la tasa que causan las reivindicaciones **11 y 12** presentadas junto con este memorial.

4

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. 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

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0024165
		Bogotá D.C., Marzo 11 de 2013 - 16:28:26

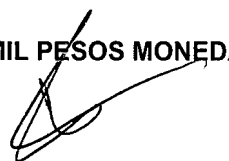
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	194846400	11/03/2013	6.430.000.00

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	30.000.00	30.000.00	
					\$30.000.00
=====					

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

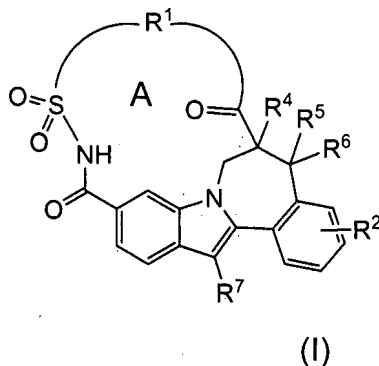
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		RECIBO DE CAJA		No. 13 - 0024166	
				Bogotá D.C., Marzo 11 de 2013 - 16:28:26	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	194846400	11/03/2013	6.430.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
=====					
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Marzo 11 de 2013 - 16:28:29					

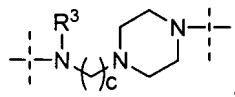
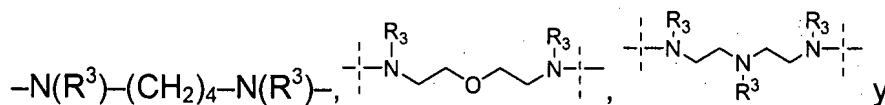
Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



incluyendo las formas estereoquímicamente isoméricas, y los N-óxidos, sales, hidratos y solvatos de dicho compuesto, en donde:

- R^1 es una cadena bivalente seleccionada de:

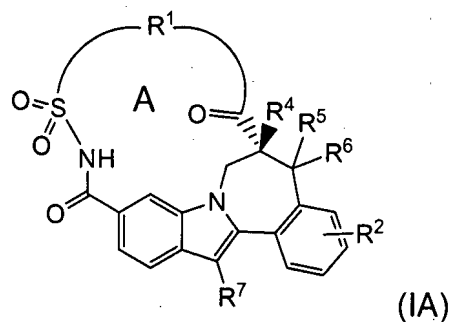


cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que comprende hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

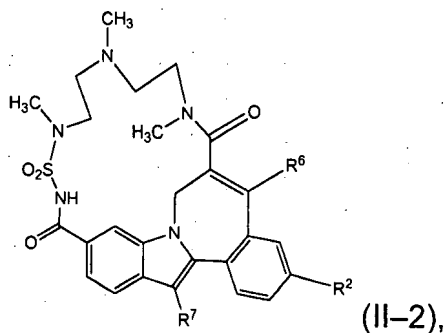
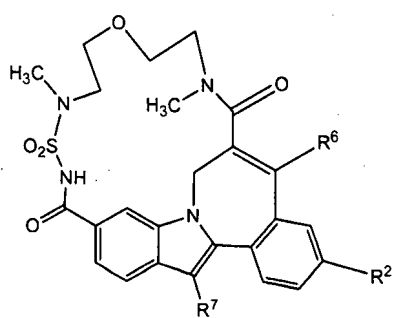
- c es 1 ó 2;
- el macrociclo **A** tiene entre 14 y 18 átomos miembro, en particular el macrociclo **A** tiene 17 ó 18 átomos miembro;
- cada R^2 es independientemente halo o alcoxi C_{1-4} ;
- R^4 y R^5 son hidrógeno, o R^4 y R^5 juntos forman un enlace doble o un grupo metileno para formar un ciclopropilo fusionado;
- R^6 es hidrógeno o metilo; y
- R^7 es un cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con halo.

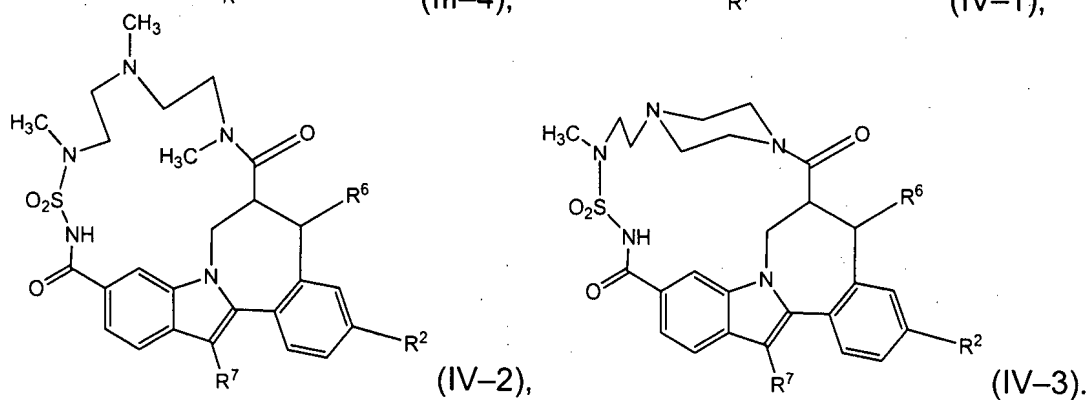
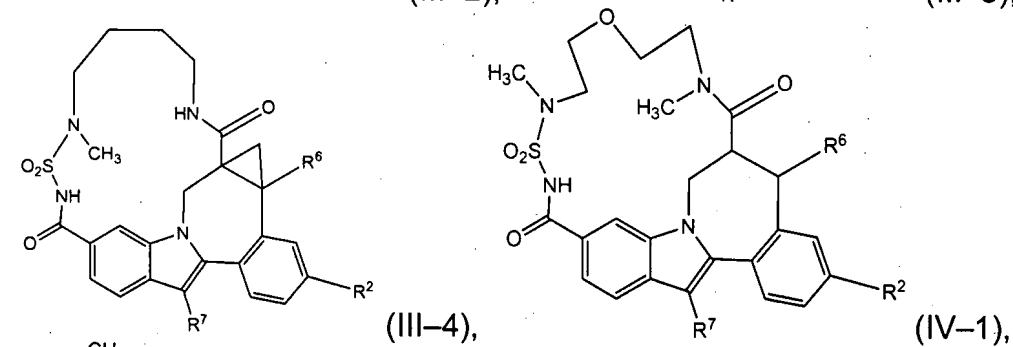
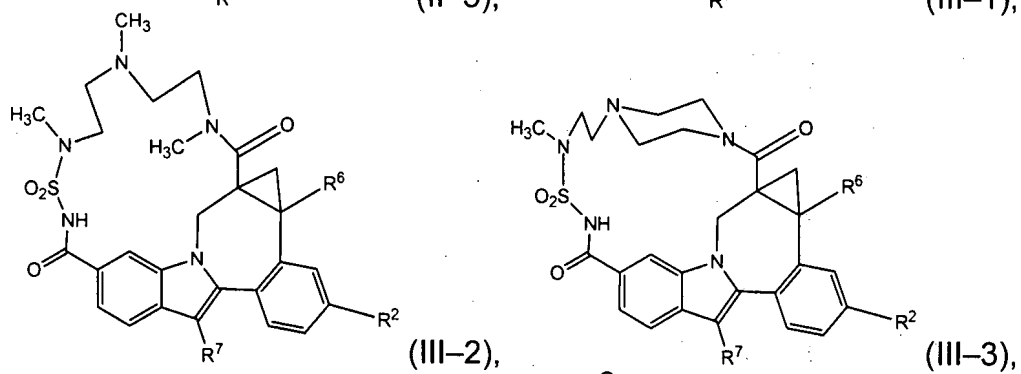
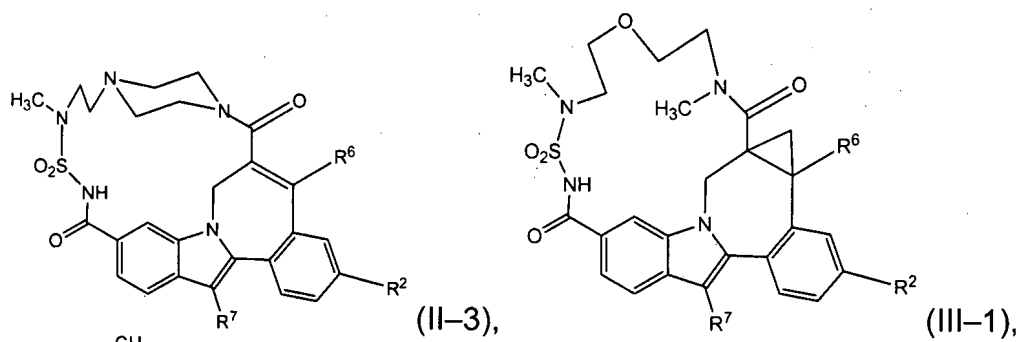
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R^2 está localizado en el grupo benceno en posición *para* con respecto al enlace que une este benceno con el grupo indol.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 se selecciona de fluoro y metoxi.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^7 se selecciona de ciclohexilo y 2-fluorociclohexilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^4 y R^5 juntos forman un enlace doble.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde los compuestos de fórmula (I) tienen la configuración estereoquímica ilustrada por la fórmula (IA):

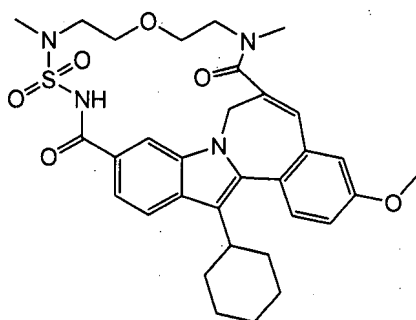


8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene una de las fórmulas estructurales II-1, II-2, II-3, III-1, III-2, III-3, III-4, IV-1, IV-2 o IV-3:





9. Un compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:



10. Una composición farmacéutica que comprende un portador y, como ingrediente activo, una cantidad antiviralmente efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 que además comprende al menos otro compuesto anti-HCV, donde dicho compuesto anti-HCV se selecciona del grupo que consiste de: R-7128, MK-0608, VCH759, PF-868554, GS9190, NM283, valopicitabina, PSI-6130, XTL-2125, NM-107, R7128 (R4048), GSK625433, R803, R-1626, BILB-1941, HCV-796, JTK-109 y JTK-003, ANA-598, IDX-184, MK-3281, MK-1220, BI-1335, TMC435350, MK7009, ITMN-191, BILN-2061, VX-950, BILN-2065, BMS-605339, VX-500, SCH 503034, interferón α (IFN- α), interferón α pegilado, ribavirina o una combinación de ellos.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, que además comprende al menos un compuesto anti-VIH, donde dicho compuesto anti-VIH se selecciona del grupo que consiste de: ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 o LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), TMC126, nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), darunavir (TMC114), fosamprenavir (GW433908 o VX-175), brecanavir (GW-640385, VX-385), P-1946, PL-337, PL-100, tipranavir (PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649.