

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-087033- -00005-0000

Fecha: 2013-03-04 16:26:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Re: PI.-JANSSEN PHARMACEUTICA NV.-Solicitud de Patente de Invención
en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE INDOL COMO AGENTES
ANTICÁNCER".-Clase C07D 401/12.-Expediente número 11-087.033.-

1. Me refiero al Oficio No. **22140** dictado por ese Despacho mediante fijación en lista de 11 de Diciembre de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador con respecto a la Claridad del capítulo reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito presentar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión y los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES EN EL CAPITULO REIVINDICATORIO**

Tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador en el Oficio antes referenciado, me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado** con el propósito de limitar la materia reclamada por la presente invención a sus realizaciones más preferidas e identificar con mayor claridad y concisión sus características técnicas novedosas.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está limitando el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención.

En este sentido me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar del capítulo reivindicatorio la reivindicación **12** actualmente presentada.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio ahora modificado queda constituido por **12 reivindicaciones**, las cuales reclaman de forma clara y concisa las realizaciones más preferidas de la invención.

4. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con respecto al Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador indica que la reivindicación 12 no sería clara, toda vez que la combinación reclamada no está definida por medio de sus componentes específicos y la composición de los mismos.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, me permito señalar que la reivindicación 12 actualmente presentada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio ahora modificado, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

Adicionalmente, el señor examinador afirma que la reivindicación 13 actualmente presentada incluye expresiones tales como "grupo saliente apropiado", "solvente inerte", "base apropiada" y "catalizador apropiado" entre otras, las cuales no permiten identificar claramente los compuestos que están involucrados en el proceso reclamado.

Acatando éste señalamiento, muy respetuosamente me permito señalar que la elección de los solventes inertes, catalizadores, grupos salientes, bases y ácidos apropiados para llevar a cabo el procedimiento de la nueva reivindicación 12 (reivindicación 13 actualmente presentada) hacen parte del conocimiento básico de la persona medianamente versada en el campo de la síntesis química de compuestos orgánicos.

En este sentido, me permito manifestar que las expresiones señaladas por el señor examinador son aquellas que dado el campo de la presente invención corresponden a las expresiones que de manera más clara y concisa caracterizan los elementos referidos por ellas, y su eliminación o sustitución constituiría restricciones injustas al alcance de la presente solicitud, toda vez que un tercero podría usufructuar un proceso en el que la única diferencia con el proceso reclamado por la presente solicitud podría ser por ejemplo la definición del grupo saliente, eligiendo convenientemente un compuesto que estuviera fuera de los compuestos definidos por la presente solicitud, proceso que sin embargo seguiría proporcionando un procedimiento para obtener los compuestos de la reivindicación 1, y que se caracterizaría por todas las demás etapas y características del proceso de la presente solicitud.

Así las cosas, para la persona versada en la materia será claro que las expresiones "grupo saliente apropiado", "solvente inerte", "base apropiada", "catalizador apropiado", "solvente apropiado" y "agente de reducción apropiado" corresponden a las expresiones que de manera más clara, concisa y sin realizar una restricción injusta al alcance de la presente solicitud, se refieren a las condiciones del proceso reclamado por la nueva reivindicación 12 de la presente solicitud.

Visto lo anterior me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

5. **NIVEL INVENTIVO**

Sobre este particular, el señor Examinador considera que la reivindicación 1 actualmente presentada carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento **WO2006032631 (D1)**.

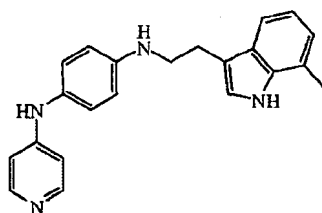
En conexión con lo anterior el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente obtener el compuesto de fórmula (I) reclamado por la reivindicación 1 de la presente solicitud al tomar como base las enseñanzas del documento D1.

Adicionalmente, el Señor Examinador manifiesta que las reivindicaciones 2-13 no mencionan características adicionales que hagan inventivo el compuesto reclamado por la reivindicación 1, por lo tanto tampoco se pueden considerar inventivas.

Ahora bien, en respuesta a éstos señalamientos me permito dirigir la atención de esa Oficina a las siguientes consideraciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se pone de manifiesto que las enseñanzas del documento citado no permitirían que la persona versada en la materia pudiera deducir de forma obvia los compuestos reclamados por la presente invención, razón por la cual la solicitud en estudio si goza de nivel inventivo.

5.1. **Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del documento D1.**

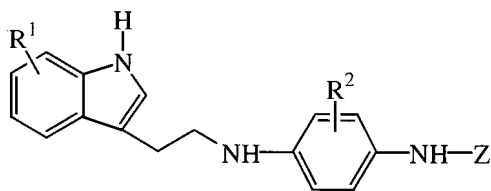
En primer lugar me permito manifestar que el documento D1 revela compuestos útiles en el tratamiento contra el cáncer entre los cuales se encuentra el compuesto 187:



Compuesto 187 de D1

Dichos compuestos de D1, actúan como inhibidores de las interacciones entre las proteínas MDM2 y p53, por medio de mecanismos tales como la asociación directa con cualquiera de estas proteínas o el transporte de las mismas a compartimientos celulares distintos (página 27, líneas 11 a 31 de D1).

De otro lado la reivindicación 1 de la presente solicitud reclama compuestos que inhiben la proliferación de células tumorales, los cuales pueden ser agrupados en la formula general (I):



(I)

Formula general de los compuestos de la presente invención

Donde R¹ puede ser hidroxialquiloC₁₋₆ o alqueniloC₂₋₆, en la posición 6 o 7 del anillo de indol.

En este sentido me permito resaltar que la actividad biológica de los compuestos reclamados por la presente solicitud es ampliamente evidenciada en el ensayo de proliferación C.2. y en las tablas 5A y 5B (páginas 96 a 101), en donde se determinó la actividad antiproliferativa de los compuestos sintetizados.

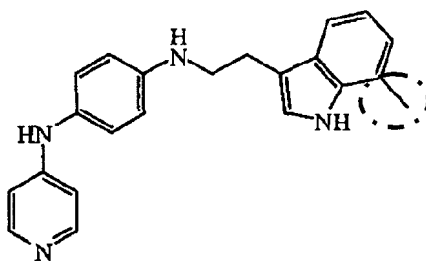
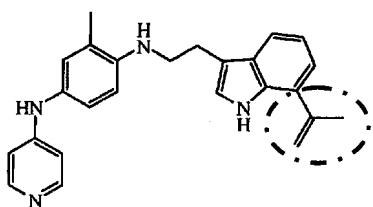
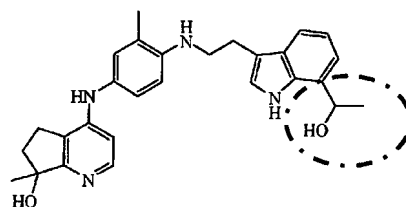
Adicionalmente me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que los compuestos revelados por la presente invención también inhiben la proliferación de células cancerígenas que carecen de la proteína p53 funcional, toda vez que dichos compuestos afectan los procesos de angiogénesis, migración, invasión o metástasis de células tumorales (página 41, líneas 16 a 21).

Así las cosas para la persona versada en la materia será claro que aunque los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en el tratamiento contra el cáncer, dichos compuestos inhiben la proliferación de células tumorales a través de un mecanismo diferente al de los compuestos de D1.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que a diferencia del compuesto 187 revelado por D1, la posición 7 del anillo de indol en los compuestos reclamados por la presente solicitud no está sustituida con un alquilo sino que dicha posición está sustituida por un hidroxialquilo o un alquenilo, tal y como se evidencia en los compuestos 1 a 31 de las páginas 83 a 86 de la presente solicitud.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

**Compuesto 187 de D1****Compuesto No. 3 de la presente solicitud****Compuesto No. 10 de la presente solicitud**

En este sentido, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que enlazar un grupo alquenilo o un grupo hidroxialquilo en la posición 7 del anillo de indol en lugar de un metilo representa un cambio significativo en la estructura y por ende en la reactividad de los compuestos reclamados por la presente solicitud, en comparación con los compuestos revelados por D1.

Adicionalmente me permito resaltar que contrario de la presente solicitud, la definición de los sustituyentes del anillo de indol en el documento D1 no incluye un grupo alquenilo ni un grupo hidroxialquilo, sino que los sustituyentes del anillo de indol corresponden a hidrógeno, halo, alquilo_{C₁₋₆}, polihaloalquilo_{C₁₋₆}, ciano, cianoalquilo_{C₁₋₆}, hidroxilo, amino o alquiloxilo_{C₁₋₆} (reivindicación 1 de D1).

Tomando en consideración lo anterior, el Problema Técnico objetivo que pretende resolver la presente invención es proporcionar compuestos anticancerígenos que presenten propiedades antiproliferativas *per se*.

Dicho problema es resuelto por los compuestos reclamados por la presente solicitud, en donde los sustituyentes del anillo de indol son un grupo alquenilo o un grupo hidroxialquilo.

En cambio, el documento D1 no está dirigido a resolver éste problema y la solución provista por la presente solicitud tampoco es mencionada ni sugerida en dicha anterioridad.

En este sentido me permito manifestar que a partir de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia no podría tener una expectativa razonable de que al enlazar un grupo alquenilo o un grupo hidroxialquilo en cualquiera de las posiciones 6

o 7 del anillo de indol, los compuestos obtenidos mantendrían su actividad anticancerígena, y mucho menos a partir de las enseñanzas de dicha anterioridad la persona versada en la materia podría tener algún indicio de la sorprendente actividad antiproliferativa de los compuestos reclamados por la presente solicitud.

En vista de lo anterior, queda claramente establecido que la presente invención tal y como se reclama en la reivindicación 1 es inventiva frente a las enseñanzas de D1, toda vez que a partir de las revelaciones de dicha referencia para la persona versada en la materia no resultaría de ninguna manera obvia la obtención de compuestos que inhiben la proliferación de células tumorales, en donde el sustituyente del anillo indol es un grupo alquenilo o un grupo hidroxialquilo, y mucho menos sería evidente para dicha persona que los compuestos obtenidos presentarían actividad antiproliferativa *per se*.

Adicionalmente, las reivindicaciones 2 a 12 del capítulo reivindicatorio ahora modificado también son inventivas frente a las enseñanzas de los documento D1, toda vez que son dependientes de la inventiva reivindicación 1.

6. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar me permito resaltar que a la luz de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y los argumentos técnicos presentados, la reclamación es totalmente clara, concisa y susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos reclamados por la presente invención gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas del arte previo.

7. Anexo me permito presentar:

(i) Recibo número 13-0016702, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que causan las reivindicaciones **11 y 12** presentadas junto con este memorial; y

(ii) Copia de las páginas 125-128, que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **12** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

8. 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.

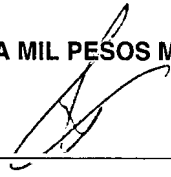
Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

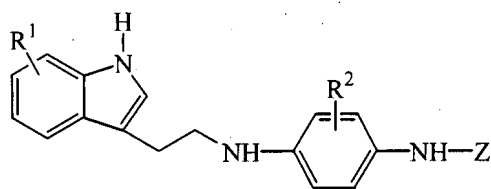
Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0016702	
				Bogotá D.C., Febrero 19 de 2013 - 08:06:41	
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	495400905	18/02/2013	8.933.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS		60.000.00	60.000.00
					\$60.000.00
=====					
SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____			SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
					
			No. 11-087033- -00005-0000		
			Fecha: 2013-03-04 16:26:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR		
			Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI		
			Act. 523 RESPUESTA Folios: 9		

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Febrero 19 de 2013 - 08:07:02					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

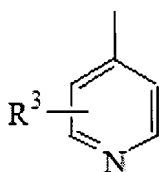


(I)

incluyendo cualquiera de sus formas estereoquímicamente isoméricas, en donde R^1 es hidroxialquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} ; siempre que el sustituyente R^1 esté ubicado en la posición 6 ó 7 del resto indol;

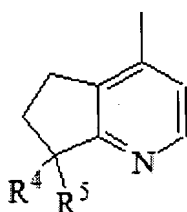
R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

Z es un radical seleccionado de



(z-1)

o



(z-2)

R^3 es hidrógeno o hidroxialquilo C_{1-4} ;

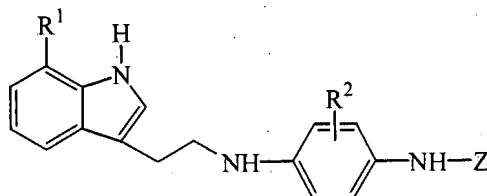
R^4 es hidroxilo o alquilo C_{1-4} ;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

R^4 y R^5 se toman juntos para tomar oxo;

una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

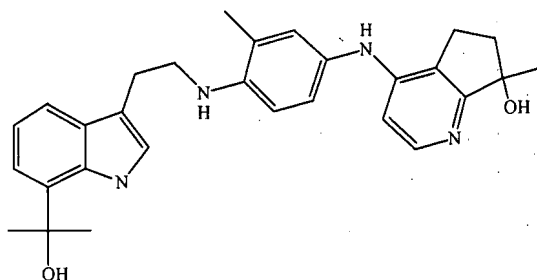
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



(I-a)

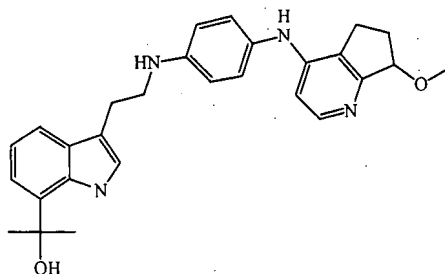
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^1 es hidroxialquilo C_{1-6} .

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es alquilo C_{1-4} .
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Z es un radical de la fórmula (z-1).
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Z es un radical de la fórmula (z-2).
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^4 es hidroxilo y R^5 es hidrógeno.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^4 es hidroxilo y R^5 es alquilo C_{1-4} .
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un enantiómero que tiene la fórmula:



y que tiene una rotación levorrotatoria medida con luz a la longitud de onda de la línea D de sodio (589 nm) a una temperatura de 20 °C y una longitud de paso celular de 1 dm en cloroformo en una concentración de 8,59 mg/ml; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es un enantiómero que tiene la fórmula:



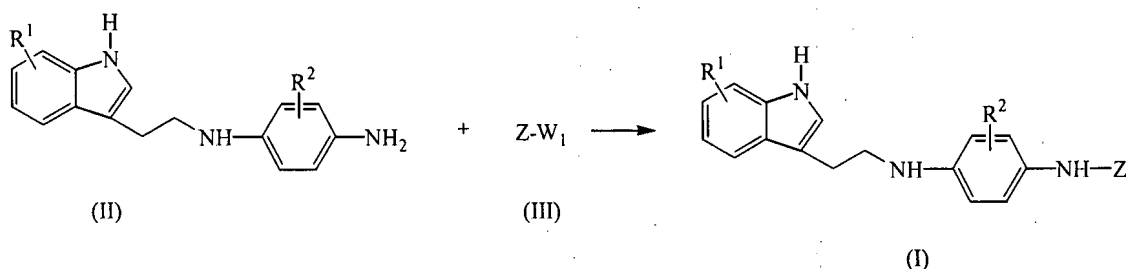
y que tiene una rotación dextrorrotatoria medida con luz a la longitud de onda de la línea D de sodio (589 nm) a una temperatura de 20 °C y una longitud de paso

celular de 1 dm en metanol en una concentración de 10,33 mg/ml; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como un ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

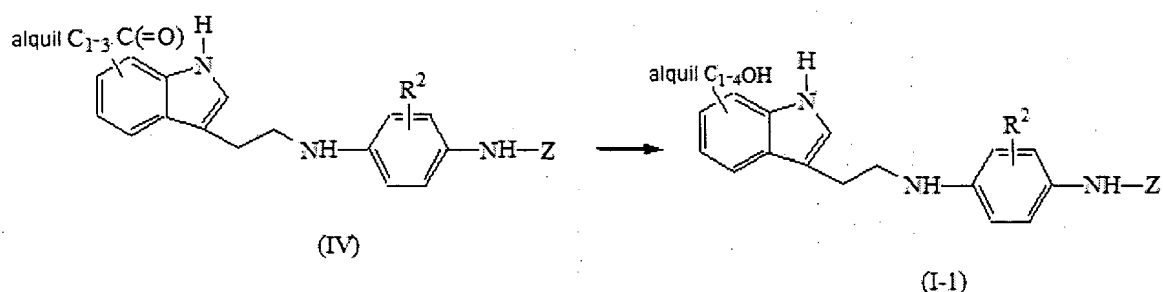
12. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a) se hace reaccionar un intermediario de la fórmula (II) con un intermediario de la fórmula (III), en donde W_1 es un grupo saliente apropiado, en un solvente inerte a la reacción opcionalmente en presencia de una base apropiada o se hace reaccionar un intermediario de la fórmula (II) con un intermediario de la fórmula (III), en donde W_1 es un grupo saliente apropiado en presencia de un catalizador apropiado, un ligando apropiado, una base apropiada y un solvente apropiado.



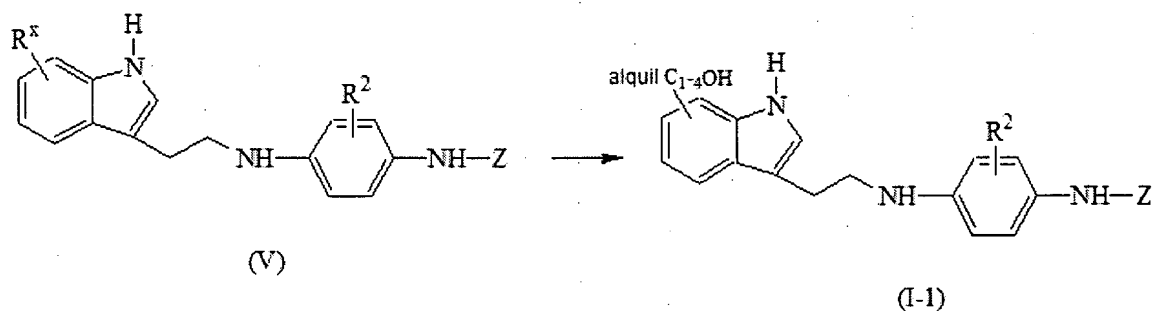
con R^1 , R^2 y Z tal como se definen en la reivindicación 1;

b) se hace reducir el correspondiente derivado carbonilo de la fórmula (IV) en presencia de un agente de reducción apropiado y un solvente apropiado,



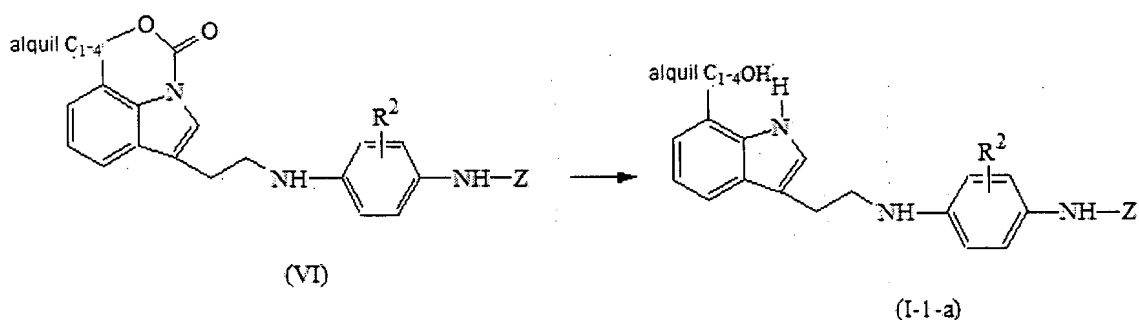
con R^2 y Z tal como se definen en la reivindicación 1;

c) se hace reducir el correspondiente derivado de éster de la fórmula (V), en donde R^x representa -alquil $C_{1-3}C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , en presencia de un agente de reducción apropiado y un solvente apropiado,



con R^2 y Z tal como se definen en la reivindicación 1;

d) se hidroliza un intermediario de la fórmula (VI) con una base apropiada en presencia de un solvente apropiado,



con R^2 y Z tal como se definen en la reivindicación 1;

o, si se desea, se convierten compuestos de la fórmula (I) en cada uno de los otros de acuerdo con las transformaciones conocidas en la técnica y también, si se desea, se convierten los compuestos de la fórmula (I) en una sal por adición de ácidos no tóxica terapéuticamente activa por tratamiento con un ácido o en una sal por adición de bases no tóxica terapéuticamente activa por tratamiento con una base o, por el contrario, se convierte la forma de sal por adición de ácidos en la base libre por tratamiento con álcali o se convierte la sal por adición de bases en el ácido libre por tratamiento con ácido; o, si se desea, se preparan formas estereoquímicamente isoméricas o sus solvatos.