



No. 11-178424- -00017-0000

Fecha: 2015-02-06 16:31:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 13

As. 129.419

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

MF

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **11.178.424**– solicitud de patente de invención a favor de **ABBVIE INC.** Título: **AGENTES INDUCTORES DE APOPTOSIS**

COMPLEMENTO RECURSO DE REPOSICIÓN

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante, atentamente remitimos a su Despacho el presente memorial de complemento, a lo largo del cual desarrollamos con mayor profundidad la argumentación inicialmente presentada como parte del Recurso de Reposición radicado el pasado 28 de Agosto de 2014 en respuesta a la Resolución No. 43049 del 14 de Julio de 2014, a fin de que sea estudiado igualmente previo a la emisión de una nueva decisión en torno a la patentabilidad de la presente invención.

Considerando lo anterior, nos permitimos en primera instancia aclarar brevemente la caracterización estructural que da lugar a la presente invención, para luego comparar su alcance frente a las divulgaciones de los documentos D1 y D3 citados por el señor Examinador como estado de la técnica relevante para el caso.

Así pues, reproducimos a continuación la estructura del compuesto de Fórmula (II), el cual describe de manera general la caracterización estructural de la presente invención:

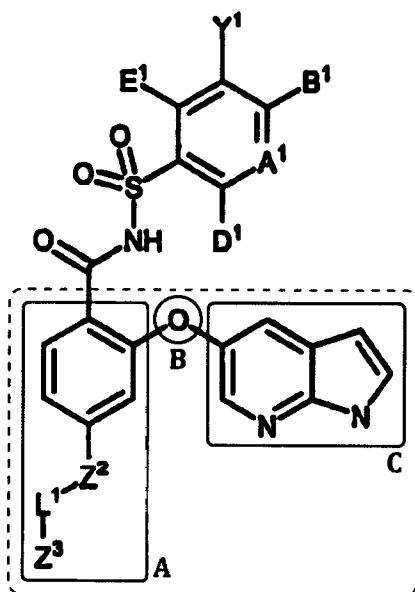


Figura 1. Estructura característica de los compuestos de la presente invención.

Adaptada de Fórmula (II)

Tal y como es posible apreciar, la presente invención abarca **compuestos derivados de fenil-pirrolopiridina**, grupo que se encuentra señalado mediante un cuadro en línea punteada en la anterior figura.

Más allá de esto, la presente invención cuenta con una serie de particularidades estructurales que la hacen distinta a cualquiera de las moléculas ya conocidas en el campo técnico –y que, además de ello, le confieren un efecto técnico importante que será discutido más adelante–, las cuales se enuncian a continuación:

- La **porción A** señalada en rojo en la Figura 1 corresponde a un fenilo sustituido por un grupo Z^2 - L^1 - Z^3 ;
- La **porción B** señalada en verde en la Figura 1 corresponde a una molécula de oxígeno enlazante que une las porciones A y C de la presente invención; y
- La **porción C** señalada en azul en la Figura 1 corresponde a un anillo heterocíclico fusionado, más precisamente al grupo pirrolopiridina, el cual equivale a un anillo de piridina fusionado con un anillo de pirrol.

Aclarado lo anterior, procedemos a analizar las enseñanzas de los documentos D1 y D3, así como el examen de nivel inventivo conducido por el señor Examinador, para demostrar de manera contundente que dicho estado de la técnica no logra desvirtuar de forma alguna la patentabilidad de la presente invención.

En relación con el documento D1, catalogado como el estado de la técnica más cercano a la invención, nos permitimos aclarar que pese a las comparaciones realizadas por el señor Examinador, este falla completamente en revelar moléculas semejantes a la presente invención, razón por la que aseguramos que el mismo no logra desvirtuar de manera contundente la patentabilidad de la presente divulgación.

Más puntualmente, es nuestra intención destacar que dentro de la enorme cantidad de compuestos representados en el documento D1, ninguno corresponde ni incorpora en su estructura el grupo **pirrolopiridina** característico de la presente invención, por lo cual es evidente que no existe relación alguna entre dicha anterioridad y el objeto de la presente invención.

Remitiéndonos entonces a las comparaciones expuestas en la Resolución No. 43049, encontramos que en ninguno de los párrafos [0112] a [0118] citados por el señor Examinador, o las reivindicaciones 1 y 4 de dicho documento D1, ilustran derivados de pirrolopiridina o algún compuesto estructuralmente similar a la presente invención.

Inclusive, al hacer una simple búsqueda a lo largo del citado documento, es posible notar que éste ni siquiera menciona la palabra “*pirrolopiridina*”, lo cual nos desconcierta pues, a la luz de este hecho, las aseveraciones del señor Examinador en contra del nivel inventivo de la presente invención carecen de total fundamento.

En este sentido, encontramos que en lugar de motivar el desarrollo de derivados de pirrolopiridina, el documento D1 divulga una lista genérica de sustituyentes heteroarilo que de ninguna manera coinciden con el grupo característico de las moléculas reivindicadas, como se puede apreciar en el siguiente fragmento:

“El término “heteroarilo”, como se emplea aquí, significa furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.”

Adaptado del documento D1, párrafo [0743]

De esta manera, afirmamos que el alcance de las divulgaciones del documento D1 no contempla en ningún momento la inclusión de un **grupo pirrolopiridina**, el cual corresponde a un grupo heteroarilo fusionado muy particular, como se señaló anteriormente.

Asimismo, nos permitimos destacar que el documento D1 se limita a divulgar una serie de **anillos heterocíclicos no-fusionados** que se alejan indiscutiblemente del grupo heteroarilo fusionado característico de la presente invención, razón por la cual consideramos que en lugar de instruir o aproximarse de cualquier modo al desarrollo de las moléculas aquí descritas, esta anterioridad **aleja** a la persona versada en la materia de las mismas.

Pese a lo anterior, procedemos a analizar las diferentes modalidades ilustradas en dicho documento D1 como muestra de que, en definitiva, éste no representa ninguna aproximación al objeto de la presente solicitud ni podría, por tanto, afectar su patentabilidad.

Así pues, encontramos que según las afirmaciones del señor Examinador, el radical Z¹ de la molécula divulgada en el documento D1 equivale o se asemeja al **grupo fenil-pirrolopiridina** de la presente invención, de acuerdo con la siguiente figura:

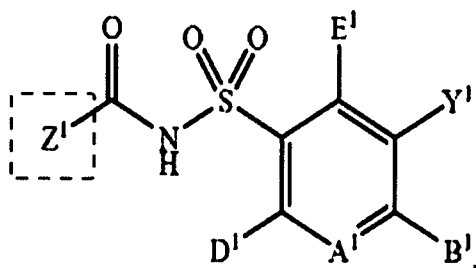


Figura 2. Estructura general de la anterioridad descrita en el documento D1.

Manteniendo la nomenclatura establecida en la Figura 1 correspondiente a la presente invención, se señala con un cuadro en línea punteada el radical Z^1 , análogo al **grupo fenil-pirrolopiridina** de la presente invención.

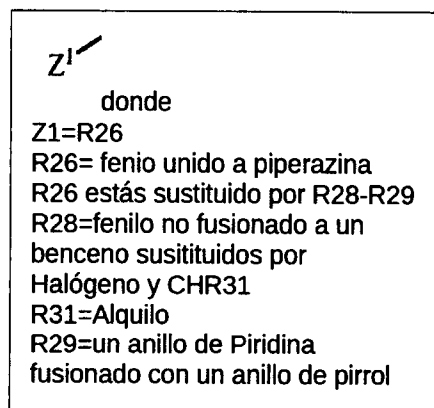
Centrándonos en la definición del radical Z^1 que establece el documento D1, encontramos las siguientes modalidades posibles:

“ Z^1 es R^{26} o R^{27} , cada uno de los cuales se sustituye con R^{28} , R^{29} o R^{30} , cada uno de los cuales se sustituye con F, Cl, Br, I, CH_2R^{37} , $CH(R^{31})$ (R^{37}), $C(R^{31})$ (R^{31A}) (R^{37}) $C(O)R^{37}$, OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , NHR^{37} o $N(R^{32})R^{37}$,”

Adaptado del documento D1, párrafo [0043]

En concordancia con las anteriores definiciones, el radical Z^1 equivale al radical R^{26} o R^{27} , por lo que necesariamente uno de dichos dos radicales debería representar el grupo fenil-pirrolopiridina supuestamente anticipado por el arte previo.

Según el examen conducido por su Despacho, encontramos que la modalidad comparada frente a la presente invención corresponde a la siguiente:



Adaptado de la Resolución No. 43049, Tabla 1

4

Tomando como referencia la modalidad elegida por el señor Examinador como la más representativa del arte previo –en donde Z¹ es igual a R²⁶– y aproximada al objeto de la presente invención, encontramos que contrario a sus afirmaciones, **el radical R²⁹ no toma en ningún momento el valor de “un anillo de piridina fusionado con un anillo de pirrol”**, hecho que ratifica nuestra posición y demuestra que no existe relación alguna entre la citada referencia y la presente solicitud.

Como muestra de lo dicho, citamos aquí los posibles sustituyentes que representa dicho radical R²⁹ dadas las enseñanzas del documento D1:

“R²⁹ es heteroarilo o R^{29A}; siendo R^{29A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;”

Adaptado del documento D1, párrafo [0047]

Teniendo en cuenta la definición de “heteroarilo” dada por el documento D1 y comentada previamente, es evidente que **dicho radical R²⁹ no representa un grupo pirrolopiridina** sino que se limita únicamente a anillos aromáticos simples que no se encuentran fusionados y que por tanto, se **alejan** rotundamente del alcance de la presente invención.

De manera similar, destacamos que las definiciones correspondientes a las expresiones “cicloalcano”, “cicloalqueno”, “heterocicloalcano” y “heterocicloalqueno” (párrafos [0739], [0740], [0744] y [0746] del documento D1, respectivamente) describen igualmente anillos aromáticos simples que no se encuentran fusionados, en base a lo cual insistimos que **no hay ningún caso en donde dicho radical R²⁹ represente un grupo pirrolopiridina** como ocurre con las moléculas reivindicadas.

En vista de lo anterior, concluimos que las enseñanzas del documento D1 no constituyen información de utilidad para la persona normalmente versada en la materia interesada en el desarrollo de la presente invención pues estas no sugieren ni instruyen la inclusión de un **grupo pirrolopiridina** como parte estructural esencial de una molécula capaz de inducir apoptosis.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que tal y como establece el párrafo [0043], dicho radical R²⁹ debe encontrarse sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹) (R³⁷), C(R³¹) (R^{31A}) (R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷, característica que las moléculas de la presente solicitud no ilustran en ningún momento y que por ende, implican una diferencia adicional entre el alcance de la invención y las divulgaciones del documento D1.

Así las cosas, asumimos demostrado que el documento D1 no representa soporte documental válido a la objeción del señor Examinador, pues este (i) falla completamente en anticipar la inclusión de un grupo pirrolopiridina, como bien se ha expuesto, y además (ii) motiva características estructurales distintas a las que dan lugar a la invención reivindicada, **alejando** de manera clara al versado en la materia de la misma y sustentando asimismo la falta de relación que existe entre dicha anterioridad y el objeto de la presente invención.

Además de las ya mencionadas falencias, es preciso acudir ahora a la caracterización de la invención que se ilustra en la Figura 1 para mencionar que el documento D1 mantiene total silencio respecto al desarrollo de una molécula provista de un **grupo fenilo sustituido por un grupo Z²-L¹-Z³** (Porción A) unido al ya analizado **grupo pirrolopiridina** (Porción C) mediante un **átomo de oxígeno** (Porción B); hecho que una vez más demuestra la falta de sustento y fundamentos que rodea la decisión tomada por su Despacho.

En contraste con dicha caracterización, el documento D1 indica que las variables R²⁸, R²⁹ y R³⁰ **se encuentran unidas directamente al fenilo Z¹/R²⁶**, por lo que es evidente que esta anterioridad no contempla en ningún momento la presencia de un **átomo de oxígeno** –o dicho de otro modo, un **grupo éter**– como grupo enlazante de las porciones A y C, razón por la que insistimos en la falta de relevancia que implica la materia revelada en dicha anterioridad tenidas en cuenta en el contexto de la presente invención.

El señor Examinador, conociendo en profundidad las evidentes deficiencias del documento D1, cita un segundo documento denominado documento D3, el cual supuestamente solventa las diferencias existentes entre el documento D1 y la

presente invención y en base al cual afirma que la misma podría ser alcanzada de manera obvia.

En cuanto al documento D3, nos permitimos señalar que este no complementa de ninguna manera las divulgaciones del documento D1, ni satisface las diferencias ya señaladas pues el mismo constituye una divulgación demasiado extensa que comprende una gran variedad de compuestos heteroarílicos.

Dicho esto, es nuestro interés expresar que si bien el documento D3 hace mención del **grupo pirrolopiridina** a lo largo de sus enseñanzas, tal divulgación es tan amplia que no encontramos ninguna sugerencia puntual que pudiera motivar al versado en la materia a seleccionar precisa y exactamente dicho sustituyente, y mucho menos incorporarlo en una molécula de distinta naturaleza, como lo es aquella revelada en el documento D1.

Con base en lo anterior, consideramos que dicho versado en la materia no contaba con ninguna razón o motivo que lo llevara a seleccionar específicamente un **grupo pirrolopiridina**, de entre la variedad de grupos ilustrados en el documento D3, para incorporarlo como parte de las moléculas descritas en el documento D1 y obtener como resultado un compuesto semejante a la de la presente invención.

De la mano con este hecho, afirmamos que el versado en la materia tampoco encontraría ninguna instrucción en el documento D3 para, además de (i) seleccionar específicamente el ya mencionado grupo pirrolopiridina, (ii) incorporarlo mediante un **grupo éter enlazante** a una molécula distinta provista de un grupo fenilo; situación que demuestra que dicha anterioridad falla también en constituir soporte documental y técnico a la decisión del señor Examinador.

Debido a esto, solicitamos sea reconocido que el documento D3 no solventa de ninguna manera las falencias del documento D1, y en conjunto, ambas anterioridades carecen de enseñanzas y relevancia suficiente para atribuirle obviedad a las moléculas de la presente invención.

Inclusive, consideramos que para que las afirmaciones del señor Examinador fueran válidas, y en consecuencia la presente invención no cumpliera con el requisito de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D3, sería necesario que:

- El documento D1 contemplara el caso en el que el radical R²⁹ sea igual a un **grupo pirrolopiridina**;
- El documento D1 admitiera la posibilidad de que el radical R²⁹ **no se encuentre sustituido**;
- El documento D1 enseñara la inclusión de un **grupo éter** como porción enlazante entre el grupo fenilo y el grupo pirrolopiridina;
- El documento D3 incitara la selección puntual del **grupo pirrolopiridina**;
- El documento D3 motivara la inclusión del **grupo pirrolopiridina** como parte de una molécula distinta a las incluidas en sus propias divulgaciones;
- Existiera alguna razón por la que el versado en la materia consultara ambos documentos D1 y D3; y
- Ambos documentos D1 y D3 brindaran instrucciones específicas respecto a **cómo combinar sus enseñanzas** para alcanzar la presente invención.

Dado que ninguna de las anteriores premisas se cumple en el contexto de lo divulgado por los documentos D1 y D3, insistimos en que no existe ninguna razón bajo la cual pueda atribuírsele obviedad a la presente invención.

Como resultado, concluimos una vez más que la decisión tomada por el señor Examinador carece abiertamente de todo fundamento ya que los documentos D1 y D3 citados a lo largo del trámite de la presente solicitud no proporcionan las enseñanzas suficientes y necesarias para atribuirle obviedad a las moléculas que aquí se describen.

En vista de las anteriores falencias y la respectiva argumentación aquí expuesta, consideramos que el examen conducido por el señor Examinador evidencia un enfoque altamente subjetivo por cuanto se limita a identificar de manera aislada e

inconexa los diferentes elementos que definen la invención reivindicada en dos documentos del estado de la técnica, sin que estos brinden instrucciones concretas respecto a **cómo** conseguiría el versado en la materia desarrollar una invención como la reivindicada sin la necesidad de aplicar su capacidad inventiva.

En este orden de ideas, insistimos en que la presente invención fue juzgada bajo un análisis en retrospectiva que estudia de manera superficial las divulgaciones del estado de la técnica y presume, sin ningún fundamento técnico sólido, que la misma podría haber sido derivada de manera obvia, cuando en realidad ninguno de los documentos D1 o D3 anticipa o sugiere cada uno de los elementos estructurales característicos de la invención, y más aún referencia las posibles ventajas derivadas de la misma.

En este punto, antes de abordar el análisis de las ventajas asociadas con la presente invención, cabe resaltar que la modificación estructural de una molécula constituye un campo de desafío permanente en el desarrollo de nuevas y mejores moléculas activas ya que, como bien reconocerá el señor Examinador, cualquier tipo de alteración a nivel del grupo farmacofórico de una molécula puede desencadenar efectos impredecibles como lo son el aumento, conservación e incluso pérdida de la actividad biológica, sin tener en cuenta la posibilidad de que surjan efectos adversos y toxicidad.

Es así como consideramos necesario destacar el hecho de que no existe ninguna modificación estructural que pueda ser tildada de obvia o evidente, ya que es imposible prever el resultado farmacológico derivado de la inclusión, modificación o remoción de radicales o sustituyentes de una molécula teniendo en cuenta el especial rol que juega cada uno de dichos detalles al momento de establecer interacciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacológicas en un sujeto.

Consecuentemente, afirmamos que aún si el versado en la materia optara por llevar a cabo modificaciones aleatorias basándose en las divulgaciones de los documentos D1 y D3, este se enfrentaría a un sinnúmero de posibles modificaciones que evidentemente derivarían en un numeroso y diverso grupo de moléculas que difícilmente se asemejarían a la presente invención, y respecto a las cuales no se

contaría con ninguna expectativa de éxito dada la incertidumbre que rodea el proceso de modificar estructuralmente una molécula activa.

De acuerdo con lo anterior, insistimos en que la decisión tomada por el señor Examinador carece de todo fundamento y solicitamos sea reconsiderada en vista de que no existen enseñanzas o divulgaciones en el campo técnico que insten a la persona normalmente versada en la materia al desarrollo de moléculas como las aquí descritas, o que brinden una expectativa de éxito razonable asociada a su caracterización específica.

Ahora bien, con referencia a la aplicación y utilidad terapéutica de la presente invención, reiteramos que los compuestos de Fórmula (II) objeto de la misma se caracterizan por presentar una **fuerte unión a la proteína bcl-2** que supera cualquier tipo de actividad reportada con anterioridad, como por ejemplo la atribuida a las moléculas del documento D1.

En conocimiento de este hecho, notamos que el señor Examinador afirma lo siguiente:

“(…) los compuestos revelados en el documento D1 incluyen el mismo heteroátomo de nitrógeno en el núcleo bicíclico de pirrolopirrolidina al cual se le atribuye en parte la unión a la proteína Bcl-2 (…)”

Adaptado de la Resolución No. 43049

Contrario a tal apreciación, y de acuerdo con la argumentación precedente, insistimos en que **el documento D1 no revela ningún compuesto provisto de un grupo pirrolopiridina**, por lo cual es claro que el estado de la técnica no anticipa la relación existente entre la caracterización estructural de la presente invención y el efecto favorable que la misma tiene sobre la actividad terapéutica lograda.

Así pues, solicitamos sea reconocido que la presente invención, al manifestar una **fuerte unión a la proteína bcl-2** que no se ve igualada o anticipada de manera alguna por el arte previo, logra un **efecto técnico inesperado** que constituye a su vez un

indicio adicional de nivel inventivo que respalda la argumentación aquí expuesta y ratifica el cabal cumplimiento de los requisitos de patentabilidad.

Adicional a lo ya comentado, es pertinente agregar que según los hallazgos de la presente invención, se determinó que **el tipo de sustituyente (Porción C) unido al fenilo central (Porción A) puede tener un impacto considerable sobre la afinidad de unión de la molécula a la proteína bcl-2**, lo cual no se ve anticipado en ningún momento por las enseñanzas del documento D1 y D3, respaldando así la actividad inventiva que evidencia el desarrollo de los compuestos reivindicados en el actual pliego reivindicatorio.

En este sentido, nos remitimos a los resultados expuestos en la Tabla 5 del capítulo descriptivo, los cuales comparan de manera puntual los valores de valores de K_i alcanzados por pares de moléculas de la presente invención cuya Porción C difiere estructuralmente.

Considerando lo anterior, destacamos que tales resultados demuestran que las moléculas caracterizadas por incluir (i) un grupo pirrolopiridina unido a través de un oxígeno exhiben valores menores de K_i –es decir, **mayor afinidad de unión a la proteína bcl-2**– al compararse con el comportamiento de moléculas provistas de (ii) un grupo indolilo unido igualmente a través de un oxígeno.

Partiendo de esto, es posible concluir que dentro de cada par de moléculas existe una que manifiesta valores menores de K_i , coincidiendo con que aquellas que alcanzaron **mayor afinidad de unión a la proteína bcl-2** contaban con un **átomo de nitrógeno como sustituyente de Z** (grupo pirrolopiridina), en contraste con las demás moléculas que comprenden un átomo de carbono como sustituyente Z (grupo indolilo).

Dado que ambos documentos D1 y D3 ignoran por completo la relación existente entre el tipo de sustituyente unido al fenilo central sobre la afinidad de unión de la molécula a la proteína bcl-2, o dicho de otro modo, el efecto técnico que alcanzan tales moléculas, concluimos nuevamente que dichas referencias no desvirtúan la altura inventiva que la presente invención demuestra.

A la luz de los argumentos y evidencias expuestos a lo largo del presente memorial, y en conjunto con el Recurso de Reposición presentado previamente ante su Despacho, solicitamos respetuosamente sea revocada el acto administrativo que determina la decisión de denegar el privilegio de patente a la presente solicitud.

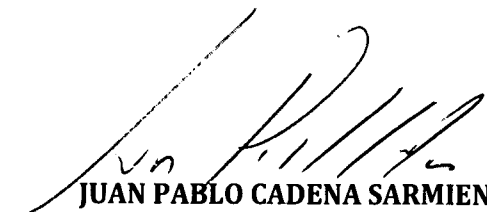
Por último, ponemos a consideración del señor Examinador un nuevo pliego reivindicatorio que consta de 3 reivindicaciones únicamente, las cuales guardan plena concordancia con el concepto inventivo de la materia actualmente reivindicada pero restringen de manera considerable el alcance de la misma a fin de que resulte aún más evidente el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad. **En caso de que el señor examinador no esté dispuesto a aceptar este nuevo pliego reivindicatorio, el solicitante está dispuesto a que se otorguen únicamente las reivindicaciones 5 y 6 presentadas junto con el Recurso de Reposición el 28 de agosto de 2014.**

Con relación a la materia de dicho nuevo pliego reivindicatorio, solicitamos respetuosamente le sea otorgado el privilegio de patente que aquí se solicita en caso de que el señor Examinador encuentre procedentes los argumentos desarrollados a lo largo de este memorial y aun así, considere que el alcance del antiguo pliego reivindicatorio es excesivo.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi oficina de Abogado, situada en la Calle 70ª No. 4-41 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41