

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-028271-A-00003-0000

Fecha: 2013-12-03 14:47:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E.

S.

D.

Re.: Expediente No. **11 028271 A**

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

**“METODO PARA LA OBTENCIÓN DE INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE SERINA
PROTEASAS DE HEPATITIS C”** (Nuevo Título)

Solicitante: **ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. – ABBVIE, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente me permito dar repuesta a su oficio No. 18484 notificado el 30 de julio de 2013 y estando dentro de la prórroga solicitada de la siguiente manera:

Título de la Solicitud

Con el fin de superar la objeción sobre el título, presento en su reemplazo el siguiente título que define de manera más clara el objeto de la invención:

**“METODO PARA LA OBTENCIÓN DE INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE SERINA
PROTEASAS DE HEPATITIS C”**

Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 1 y 2, argumentando que el método allí reclamado no describe de manera clara las etapas que lo comprenden. Por otro lado, el

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 3 a 9, argumentando que las mismas tampoco aportan características al método de la reivindicación 1 y, en su lugar, reclaman compuestos que ya fueron concedidos en la solicitud parental.

Al respecto, el solicitante quisiera anotar, en primer lugar, que se adjunta un nuevo pliego de reivindicaciones, en el cual la reivindicación 2 se modificó de manera de describir la secuencia de síntesis representada en el Esquema 2 de la página 66 de la memoria descriptiva.

Así mismo, las reivindicaciones 3-9 se modificaron para depender de la reivindicación 2.

Además, se incluyó la nueva reivindicación 10, la cual es idéntica a la reivindicación 2, excepto que en la secuencia de pasos, las etapas de desprotección de PGN y PGC están invertidas respecto de la secuencia descrita en la reivindicación 2. La nueva reivindicación 10 se encuentra fundamentada en la reivindicación original 2 y en las páginas 69-70 de la memoria descriptiva donde se indica que: *"Además, los diferentes pasos de síntesis se pueden llevar a cabo en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados."*

Por otro lado, en cuanto a las reivindicaciones 1-9, las cuales fueron rechazadas por carecer supuestamente de claridad al no definir la invención por sus características estructurales o funcionales, los Solicitantes disienten.

Los Solicitantes señalan que las reivindicaciones 1 y 2, tal como fueron modificadas, definen adecuadamente la invención, habilitando por lo tanto a una persona versada en la materia, a poner en práctica los métodos descritos en las mismas.

Con respecto a las reivindicaciones 3-9, los solicitantes disienten de lo señalado por el examinador en el sentido de que estas reivindicaciones caracterizan compuestos ya reclamados, ya que dichas reivindicaciones son reivindicaciones dependientes, luego no se puede decir que se caracterizan por el compuesto, ya que contienen además todas las características del método de la reivindicación 2 del cual dependen. Definen adicionalmente los compuestos específicos de fórmula I descritos en la reivindicación 2, y, por lo tanto, contienen todas las características y limitaciones de la reivindicación 2.

De esta manera, debido a que se supera el rechazo por falta de claridad de la reivindicación 2, al menos a la luz de las modificaciones realizadas a las reivindicaciones, también se supera el rechazo de las reivindicaciones 3-9, en virtud de su dependencia sobre la reivindicación 2. Los Solicitantes solicitan que se retire el rechazo.

Los solicitantes enfatizan el hecho que las nuevas reivindicaciones 3 a 9 contienen todas las condiciones del método divulgado en la nueva reivindicación 2 y definen de manera específica los compuestos que se obtienen mediante dicho método, limitando así el alcance de la invención.

Al respecto, resulta conveniente recordarle al examinador lo establecido en la página 37 del INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD respecto a las reivindicaciones dependientes, donde dice:

“El examinador debe tener en cuenta que la dependencia está dada porque todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente.

Las características esenciales son el conjunto de elementos que soluciona el problema técnico.

En consecuencia, una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger.

La reivindicación dependiente puede referirse a una o más reivindicaciones independientes o dependientes o a reivindicaciones de los dos tipos simultáneamente, siempre que la dependencia sea clara y no haya contradicciones.

Las reivindicaciones dependientes pueden referirse a características particulares de algún elemento de la reivindicación independiente bien sea que se encuentre en el preámbulo o en la parte caracterizadora de dicha reivindicación independiente.

Una reivindicación dependiente es patentable, si la reivindicación independiente de la cual se deriva es patentable, por lo cual, en este caso, no hay que hacer búsqueda para la reivindicación dependiente.” (Resaltado fuera del texto)

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

En vista de lo anterior, puesto que la materia objeto de la nueva reivindicación es patentable, las reivindicaciones 3 a 9 que dependen de ésta son patentables.

Así entonces, el nuevo pliego reivindicatorio cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

Novedad

El examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 1 y 2, argumentando que las características esenciales del método allí reclamado ya habían sido divulgadas por la anterioridad WO 2004/093798 (en adelante D1).

Los Solicitantes señalan que el Ejemplo 2 del D1 (y todos los Ejemplos del D1) corresponden a $Y = N$, de acuerdo a la nomenclatura utilizada por los Solicitantes. Debido a que las reivindicaciones de los Solicitantes (las presentadas previamente y las actualmente modificadas) se refieren a $Y = -C(R')-$ (es decir, NO $Y=N$), los Solicitantes señalan que las reivindicaciones modificadas 1 y 2 no abarcan al Ejemplo 2 del D1 (ni a cualquier otro Ejemplo del D1). Por lo tanto, los Solicitantes señalan que la materia de las reivindicaciones 1 y 2 es distinta y distinguible del Ejemplo citado del D1. Los Solicitantes señalan que se supera el rechazo por lo que se solicita que se retire el mismo.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.

Señor Director,

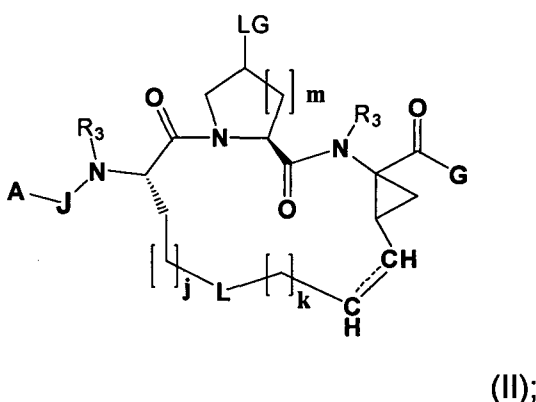

Margarita Castellanos Abondano


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Teléfono: 756 0770

Bogotá, D.C. **3 DIC. 2013**
MCAV

NUVO CAPITULO REIVINDICATORIO RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

1. Un método para producir un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADA PORQUE comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II bajo condiciones básicas:



donde,

J es -C(O)-;

A es heteroarilo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, donde al menos uno de dichos átomos se selecciona entre N, S y O, y donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R₆;

G es -E-R₅;

donde E es -N(R₃)S(O_p)-;

p es 2;

R₅ es C₃-C₁₀ carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más R₇;

Cada R₃ es hidrógeno;

L se encuentra ausente

j = 2;

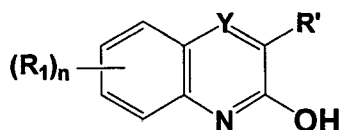
k = 2;

m = 1; y

==== denota una unión carbono-carbono doble; y

LG es un grupo saliente;

con un compuesto de fórmula III:



(III);

donde:

cada R_1 se selecciona independientemente entre

- (i) halógeno, hidroxilo, amino, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_4$, $-\text{SR}_4$, $-\text{SOR}_4$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$, $-\text{N}(\text{R}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$, o $-\text{N}(\text{R}_3)\text{C}(\text{O})\text{R}_4$;
- (ii) $\text{C}_6\text{-C}_{16}$ arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;
- (iii) heteroarilo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, donde al menos uno de dichos átomos se selecciona entre N, S y O, y donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R_7 ;
- (iv) heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, donde al menos uno de dichos átomos se selecciona entre N, S y O, y donde dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más R_7 ;
- (v) $\text{C}_6\text{-C}_{16}$ carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;
- (vi) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilo, o $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;
- (vii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ haloalquenilo, o $\text{C}_2\text{-C}_6$ haloalquinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo o hidrógeno;

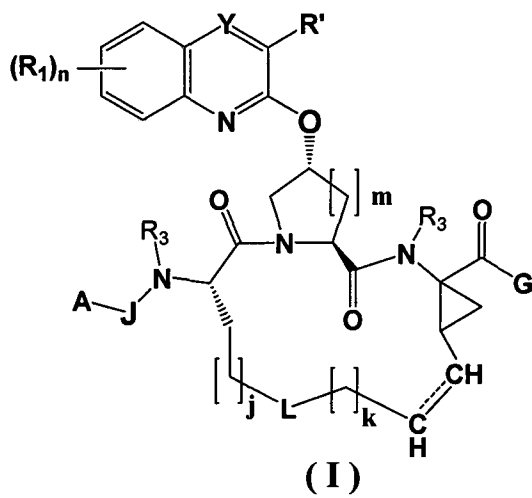
cada R_6 y R_7 se selecciona independientemente en cada oportunidad entre halógeno, hidroxilo, amino, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ haloalquenilo, o $\text{C}_2\text{-C}_6$ haloalquinilo;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

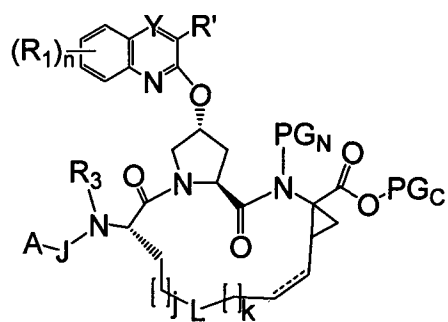
Y es CR'' ;

donde R' y R'' juntos forman un anillo $\text{C}_6\text{-C}_{16}$ arilo;

para de esa manera producir un compuesto de fórmula I

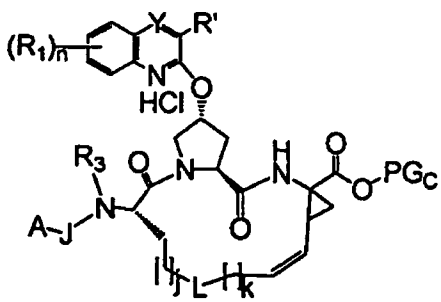


2. Un método para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE comprende:



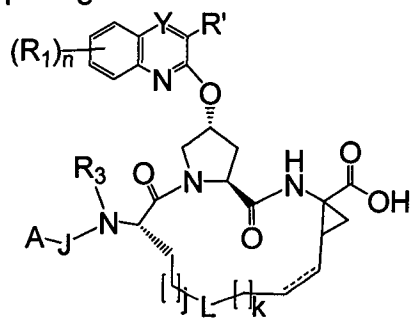
a) desproteger la molécula de PG_N de

para formar



b) desproteger la molécula de PG_C de

para

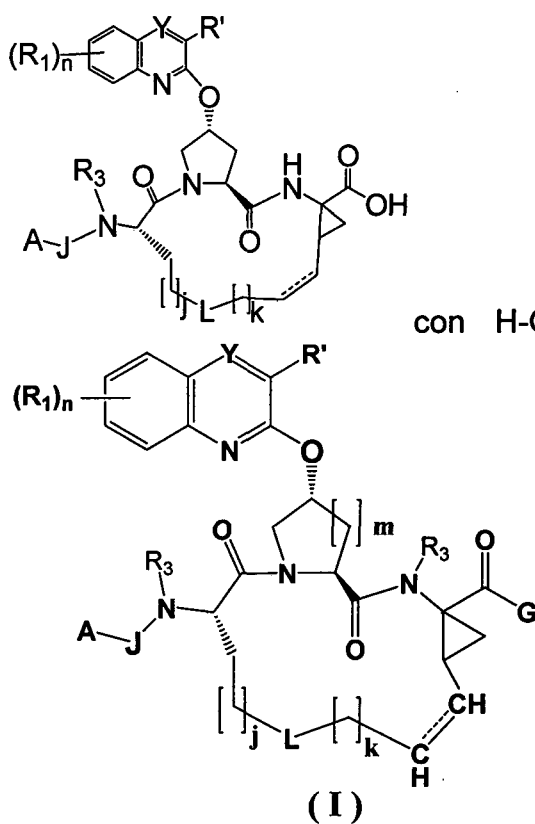


formar

; y

c) hacer reaccionar

con H-G para formar un



compuesto de fórmula I,

; donde J es -

C(O)-;

A es heteroarilo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, donde al menos uno de dichos átomos se selecciona entre N, S y O, y donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R_6 ;

G es $-E-R_5$;

donde E es $-N(R_3)S(O_p)-$;

p es 2;

R_5 es C_3-C_{10} carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

L se encuentra ausente

j = 2;

k = 2;

m = 1;

== denota una unión carbono-carbono doble;

cada R_1 se selecciona independientemente entre

(i) halógeno, hidroxilo, amino, $-CN$, $-CF_3$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR_4$, $-SR_4$, $-SOR_4$, $-SO_2R_4$, $-N(R_3)S(O)_2-R_4$, $-N(R_3)S(O)_2NR_3R_4$, $-NR_3R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)R_4$, $-C(O)NR_3R_4$, o $-N(R_3)C(O)R_4$;

(ii) C_6-C_{16} arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

(iii) heteroarilo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, donde al

menos uno de dichos átomos se selecciona entre N, S y O, y donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R_7 ;

(iv) heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, donde al menos uno de dichos átomos se selecciona entre N, S y O, y donde dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más R_7 ;

(v) C_6-C_{16} carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

(vi) C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, o C_2-C_6 alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

(vii) C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_6 haloalquenilo, o C_2-C_6 haloalquinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo o C_2-C_6 alquinilo;

cada R_6 y R_7 se selecciona independientemente en cada oportunidad entre halógeno, hidroxilo, amino, $-CF_3$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-C_1-C_6$ alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_6 haloalquenilo, o C_2-C_6 haloalquinilo;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

Y es CR'' ;

donde R' y R'' juntos forman un anillo C_6-C_{16} arilo;

PG_N es grupo protector de amino; y

PG_C es un grupo protector de ácido carboxílico.

3. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(pirazin-2-carbozamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-

1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es N-((2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-6-il)tiazol-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-6-(piridazin-4-carboxamido)-

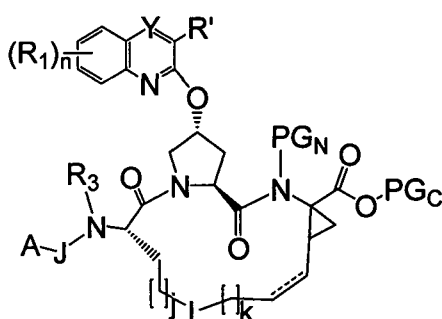
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-

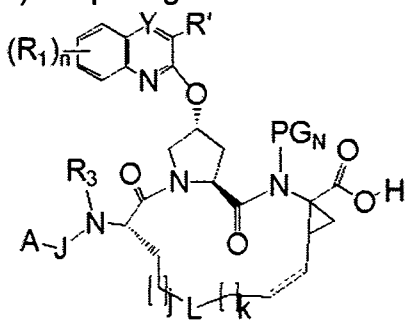
1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de fórmula I es (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

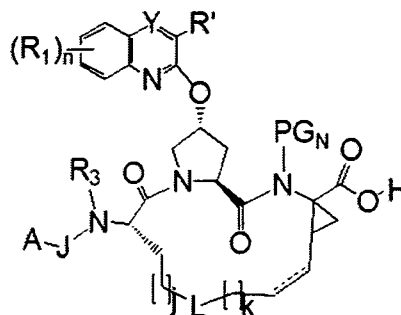
10. Un método para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO PORQUE comprende:



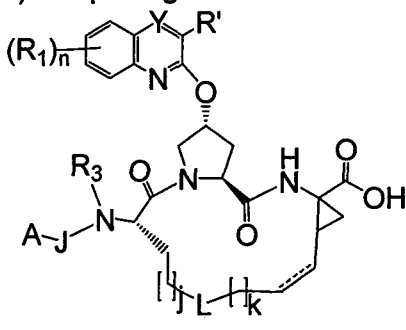
a) desproteger la molécula de PG_c de



para formar



b) desproteger la molécula de PG_n de

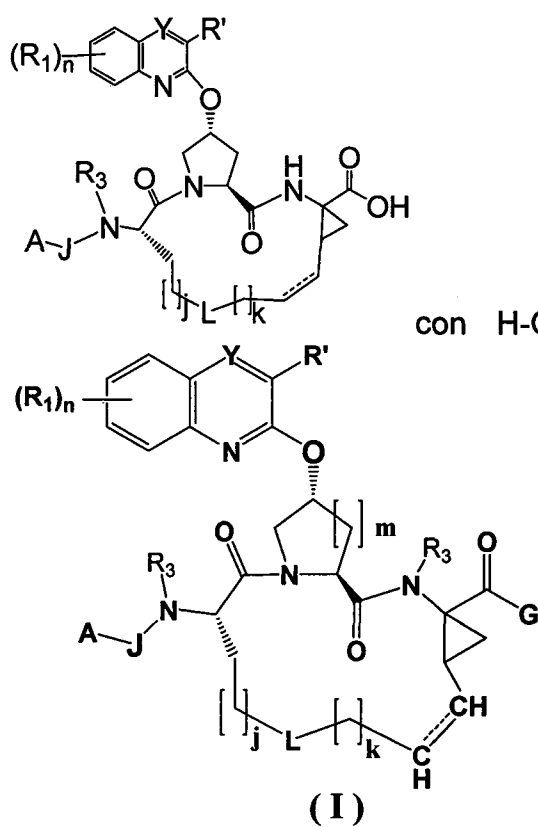


para formar

; y

c) hacer reaccionar

con H-G para formar un



compuesto de fórmula I,

donde J es -C(O)-;

A es heteroarilo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, donde al menos uno de dichos átomos se selecciona entre N, S y O, y donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R_6 ;

G es -E- R_5 ;

donde E es -N(R_3)S(O_p)-;

p es 2;

R_5 es C_3 - C_{10} carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

L se encuentra ausente

j = 2;

k = 2;

m = 1;

== denota una unión carbono-carbono doble;

cada R_1 se selecciona independientemente entre

(i) halógeno, hidroxilo, amino, -CN, -CF₃, -N₃, -NO₂, -OR₄, -SR₄, -SOR₄, -SO₂R₄, -N(R_3)S(O)₂-R₄, -N(R_3)S(O₂)NR₃R₄, -NR₃R₄, -C(O)OR₄, -C(O)R₄, -C(O)NR₃R₄, o -N(R_3)C(O)R₄;

(ii) C_6 - C_{16} arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

(iii) heteroarilo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, donde al

menos uno de dichos átomos se selecciona entre N, S y O, y donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más R_7 ;

(iv) heterociclo que comprende entre 5 y 10 átomos del anillo, donde al menos uno de dichos átomos se selecciona entre N, S y O, y donde dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con uno o más R_7 ;

(v) C_6-C_{16} carbociclo opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

(vi) C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, o C_2-C_6 alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

(vii) C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_6 haloalquenilo, o C_2-C_6 haloalquinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R_7 ;

R_3 y R_4 cada uno se selecciona independientemente en cada oportunidad entre los siguientes: hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo o C_2-C_6 alquinilo;

cada R_6 y R_7 se selecciona independientemente en cada oportunidad entre halógeno, hidroxilo, amino, $-CF_3$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-C_1-C_6$ alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_2-C_6 haloalquenilo, o C_2-C_6 haloalquinilo;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

Y es CR'' ;

donde R' y R'' juntos forman un anillo C_6-C_{16} arilo;

PG_N es grupo protector de amino; y

PG_C es un grupo protector de ácido carboxílico.