

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108182- -00007-0000

Fecha: 2012-11-26 16:26:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Dangond
Gina Cáceres

Medellín
María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 08-108.182

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS DE
ESPIROCICLOPROLINA PEPTIDOMIMÉTICOS CON ACTIVIDAD
ANTIVIRAL"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2008/000172

RESPUESTA AL OFICIO No. 12542, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 402

DE FECHA 18 DE JULIO DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado de fecha 10 de noviembre de 2008.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 9 y 12 a 27;
- en la Reivindicación 1 se reclama el compuesto de Fórmula I y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde se limitaron los radicales R₁, R₂, R₃, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, V, W, el residuo divalente y los subíndices y, n, p;

- <en las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 (antiguas Reivindicaciones 10 y 11) se limitó el significado de V y W respectivamente;
- se introdujo la nueva Reivindicación 4, que reclama específicamente los compuestos de los Ejemplos A72, A73, A76, A77, A83, A84, A92, A96, A97, A102, A103, A106 a A149 y A151;
- se introdujo la nueva Reivindicación 5, que reclama una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 20 a 27 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las antiguas Reivindicaciones 20 a 27 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora solicita que el título sea modificado de manera que defina de forma más precisa el objeto de la invención.

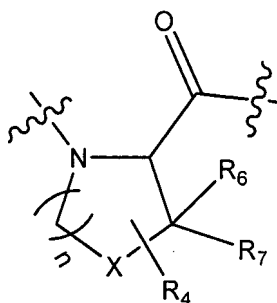
b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“COMPUESTOS DE ESPIROCICLOPROLINA PEPTIDOMIMÉTICOS CON
ACTIVIDAD ANTIVIRAL”

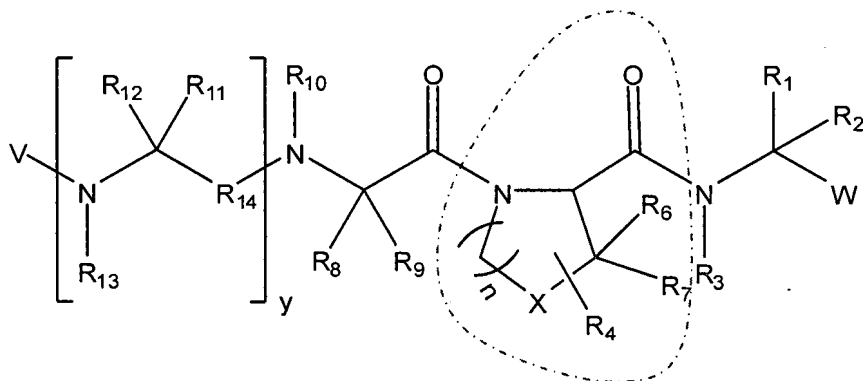
4. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones no son claras porque los términos “germinales”, “residuo divalente”, “insustituido”, “heterociclilo”, “arilo”, y “cicloalquilo”, son excesivamente amplios e indefinidos.

b- Respecto a la anterior objeción, me permito afirmar que los términos “germinales”, “insustituido” y “heterociclilo” han sido eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

De otra parte, el término “residuo divalente” es una expresión química común que cualquier persona del oficio medianamente versada en la materia comprendería. De hecho, en el Capítulo Descriptivo, páginas 39, 40 y 43 se encuentra definido mediante la fórmula:



Así, este residuo es una porción estructural del compuesto de Fórmula I:



Adicionalmente, dicho residuo divalente también se encuentra químicamente definido en la nueva Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Ahora bien, en cuanto al término “arilo”, una persona del oficio medianamente versada en la materia conoce que dicho término corresponde al grupo funcional que resulta de abstraer un átomo de hidrógeno del anillo bencénico.

Finalmente, en cuanto al término “cicloalquilo”, se modificó la Reivindicación 1 de manera que dicho término se encuentra acompañado del número de átomos de carbono. Esta modificación encuentra sustento en el Capítulo Descriptivo, páginas 228, líneas 11 a 24.

5. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio es excesivamente amplio, ya que los sustituyentes R_1 , R_2 , R_{13} , W , V , X abarcan muchos grupos funcionales, comprendiendo compuestos que no están sustentados en el Capítulo Descriptivo.

La Examinadora indica que el Capítulo Descriptivo sólo provee sustento apropiado para los compuestos donde X es CR₅, donde R₅ es H; R₈ o R₉ son terbutilo o H; R₃ y R₁₀ son H, R₁₄ es carbonilo y n es 1. Por lo tanto, la Examinadora sugiere limitar la materia reclamada a los compuestos ilustrados en los ejemplos.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la materia se ha limitado drásticamente a la definición de los sustituyentes del compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con una generalización razonable de los compuestos ejemplificados, como a continuación se resume:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 9 y 12 a 27;
- en la nueva Reivindicación 1 se limitó:

el significado de R₁ y R₂, así: ahora R₁ puede ser hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R₂ puede ser alquilo C₁₋₄, C(O)-alquiloC₁₋₄, C(O)O-alquiloC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₀₋₄; o R₁ y R₂ forman juntos un anillo ciclopropano;

el significado de R₃, de modo que ahora puede ser hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

el significado de R₈, R₉ y R₁₀, así ahora, cada uno independientemente se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₀₋₄;

el significado de R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄, de modo que ahora R₁₁ y R₁₃ son hidrógeno, R₁₂ es cicloalquilo C₃₋₆ y R₁₄ es C(O);

el significado de los subíndices y, n, p, así ahora, tanto y como n son 1, y p es 0, 1 o 2;

el significado de V, así ahora, V es R²⁰ o C(O)-R²⁰, en donde R²⁰ se selecciona a partir del grupo que consiste de cicloalquilo C₃₋₆, mono y dialquilamino C₁₋₄, fenil, pirazina, benzooxazol, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, benzoimidazol, pirimidina, 1,1-dióxido de benzotiazol y quinazolina, cada uno de los cuales puede estar además independientemente sustituido con un átomo de halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄ ó cicloalquiloC₃₋₆;

el significado de W, así ahora, W se selecciona a partir del grupo que consiste en C(O)-C(O)NH₂, C(O)-C(O)N(H)-ciclopropilo, C(O)-benzotiazol, C(O)-benzoimidazol, C(O)-oxazol, C(O)-imidazol, y C(O)-

oxadiazol, donde los grupos benzotiazol, benzoimidazol, oxazol y oxadiazol pueden estar independientemente sustituidos una o más veces con un átomo halógeno, arilo, trihalometilo, cicloalquilo C₃₋₆ ó alquilo C₁₋₄;

el significado del **residuo divalente** de acuerdo con las antiguas Reivindicaciones 6 y 17;

- en las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 (antiguas Reivindicaciones 10 y 11) se especifica el significado de **V** y **W** respectivamente. Esta modificación encuentra sustento en las antiguas Reivindicaciones 7, 18 y 19;
- se introdujo la nueva Reivindicación 4, que reclama los compuestos de los Ejemplos A72, A73, A76, A77, A83, A84, A92, A96, A97, A102, A103, A106 a A149 y A151;
- se introdujo la nueva Reivindicación 5, que reclama una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención.

ii) En este punto, vale la pena llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

En el presente caso, el Capítulo Descriptivo incluye las Tablas A y B con ejemplos de los compuestos de la invención y además, 23 ejemplos de métodos generales de síntesis, los cuales permiten de manera clara e inequívoca a cualquier persona medianamente versada en la materia reproducir la invención.

Así, y de acuerdo con las limitaciones realizadas, considero respetuosamente que las objeciones de la Examinadora han sido superadas en tanto que la materia del Capítulo Reivindicatorio

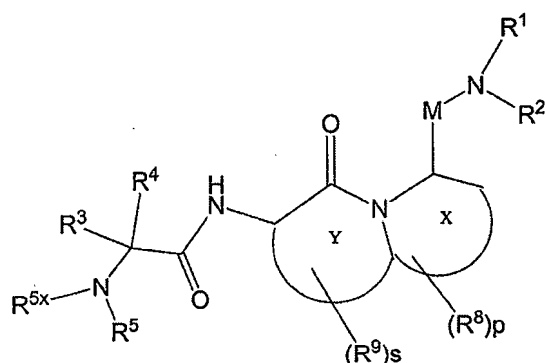
Modificado adjunto delimita de manera clara el alcance de la presente invención y corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos.

6. a- La Examinadora señala que la presente solicitud carece de unidad de invención porque comprende invenciones no relacionadas entre sí, dependiendo del significado de X (O, S, N, NR₅, CR₅) y R₅. La Examinadora considera que no existe una característica común a todas las invenciones y además indica que los compuestos que incluyen X=CR₅ y R₅=H están anticipados por D1.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Fórmula Markush de la Reivindicación 1 está claramente limitada según los compuestos ejemplificados. Adicionalmente, la definición del residuo divalente que incluye el sustituyente X se ha limitado estrictamente a las estructuras especificadas en la nueva Reivindicación 1, donde X es CH, y el sustituyente R₅ fue eliminado, con lo cual el Capítulo Reivindicatorio Modificado reclama un único concepto común inventivo.

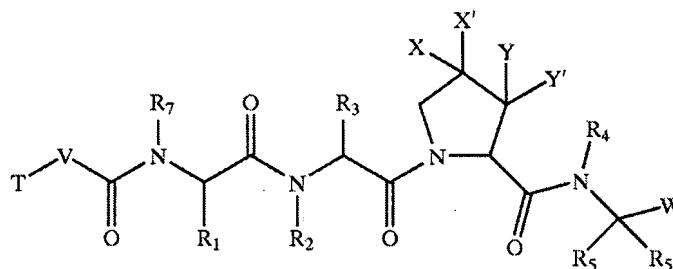
7. a- La Examinadora afirma que las patentes WO2006/017295 (D1) y US2005107304 (D2) afectan la novedad de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 divulga compuestos de fórmula general:



La Examinadora concluye que D1 anticipa los compuestos de las Reivindicaciones 1 a 6, 8, 9, 12 a 14, 16 y 17 de la presente solicitud.

De manera semejante, la Examinadora argumenta que D2 divulga un compuesto con la siguiente fórmula general:



La Examinadora concluye que D2 divulga compuestos que anticipan los definidos en las Reivindicaciones 1 a 7, 9 a 13, 15 a 17 y 19 de la presente solicitud.

b- i) Respetuosamente llamo la atención de la Examinadora sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde los compuestos reclamados específicamente corresponde al compuesto de la Fórmula I con un alcance francamente restringido.

ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado, D1 ni D2 de ninguna manera divulgan compuestos idénticos y tan específicos como los aquí reclamados, sino que por el contrario, simplemente contienen las siguientes enseñanzas generales:

- D1 y D2 divulgan amplias listas para la definición de cada uno de los sustituyentes de las Fórmulas respectivas;
- D1 ni D2 describen o sugieren un resto prolina con dos espirocíclicos en secuencia tal como en los compuestos de Fórmula I de la presente invención.

iii) En este punto, vale la pena recordar para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, es claro que ni D1 ni D2 afectan la novedad de la presente solicitud, pues de ninguna manera revelan específicamente

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 9.4.

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

compuestos con un resto de prolina con dos espirocíclicos en secuencia, y cuyos sustituyentes sean de preferencia aquellos señalados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

En conclusión, la materia objeto de la presente invención es novedosa sobre D1 o D2.

iv) Ahora bien, aprovecho la oportunidad para el principio establecido por la SIC en su instructivo sobre Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, en cuanto a que para el análisis de nivel inventivo no basta con la existencia de los elementos que constituyen la invención de manera aislada o individualmente considerados, sino que ellos en su totalidad e integridad deben enseñar de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico.³

Bajo esta premisa, en el presente caso, el estado de la técnica citado por la SIC precisamente constituye documentos que simplemente corresponden a una divulgación general de algunos de los elementos incluidos en la presente invención. D1 y D2 contienen información relacionada con fórmulas generales y amplias listas de sustituyentes, que no constituirían enseñanzas o motivaciones suficientes para desarrollar los compuestos aquí reclamados.

Teniendo en cuenta lo anterior, D1 y D2 no constituyen divulgaciones que motiven la síntesis de los compuestos de la invención y proporcionen una expectativa razonable sobre los resultados de actividad farmacológica alcanzados, tal como se ilustra en el Capítulo Descriptivo. En el campo de la química, una divulgación apropiada, junto con los conocimientos generales disponibles, debería hacer posible la preparación de la materia reivindicada y necesariamente proporcionar los efectos técnicos previstos.

En el presente caso, compuestos de la Tabla A fueron probados en por lo menos uno de los ensayos de proteasa NS3-4A de HCV (donde se determinó la actividad inhibidora de compuestos de la Tabla A contra la proteasa de serina NS3-4A del virus de hepatitis C), y de replicón de HCV basado en Luciferasa, donde se determinó su actividad antiviral y citotoxicidad. Los resultados indicaron que los compuestos de la presente invención exhiben una IC₅₀ de menos de 10 µM (Ver Capítulo Descriptivo, páginas 403 y 404).

³ INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD. 2.13 Nivel inventivo. (http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-106.pdf)

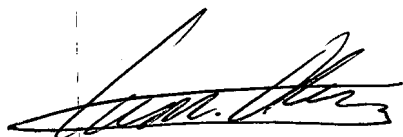
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Evidentemente, una simple combinación de enseñanzas generales del estado de la técnica, no motivarían a la persona medianamente versada en la materia a utilizar un compuesto con un grupo de sustituyentes tan específico, tal como se reclama en las reivindicaciones de la presente solicitud, compuestos con efectos técnicos particulares tales como los señalados.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

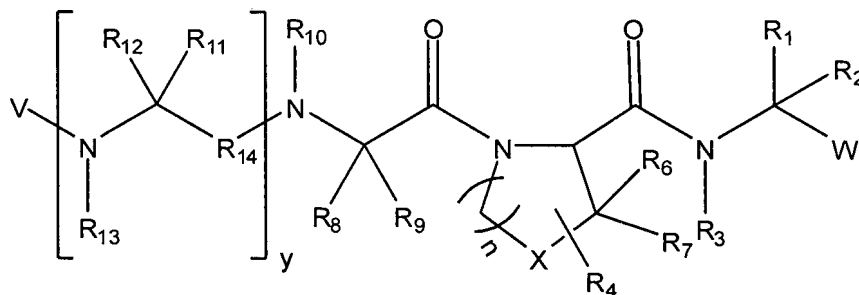
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

10

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula I:



I

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

y es 1;

n es 1;

R₁₄ es C(O);

15 **R₁** se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R₂ se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, C(O)-alquilo C₁₋₄, C(O)O-alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₀₋₄;

ó **R₁** y **R₂** forman juntos un anillo ciclopropano;

20 **W** se selecciona a partir del grupo que consiste en C(O)-C(O)NH₂, C(O)-C(O)N(H)-ciclopropilo, C(O)-benzotiazol, C(O)-benzoimidazol, C(O)-oxazol, C(O)-imidazol, y C(O)-oxadiazol, donde los grupos benzotiazol, benzoimidazol, oxazol y oxadiazol pueden estar independientemente sustituidos una o más veces con un átomo halógeno, arilo, trihalometilo, cicloalquilo C₃₋₆ ó alquilo C₁₋₄;

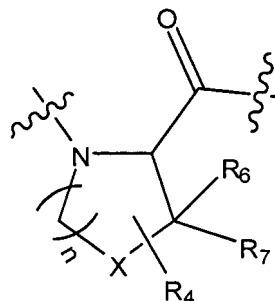
25 **V** es **R²⁰** ó C(O)-**R²⁰**, en donde **R²⁰** se selecciona a partir del grupo que consiste de cicloalquilo C₃₋₆, mono y dialquilamino C₁₋₄, fenil, pirazina, benzooxazol, 4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol, benzoimidazol, pirimidina, 1,1-dióxido de benzotiazol y quinazolina, cada uno de los cuales puede estar además independientemente sustituido

con un átomo de halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-4} ó cicloalquilo C_{3-6} ;

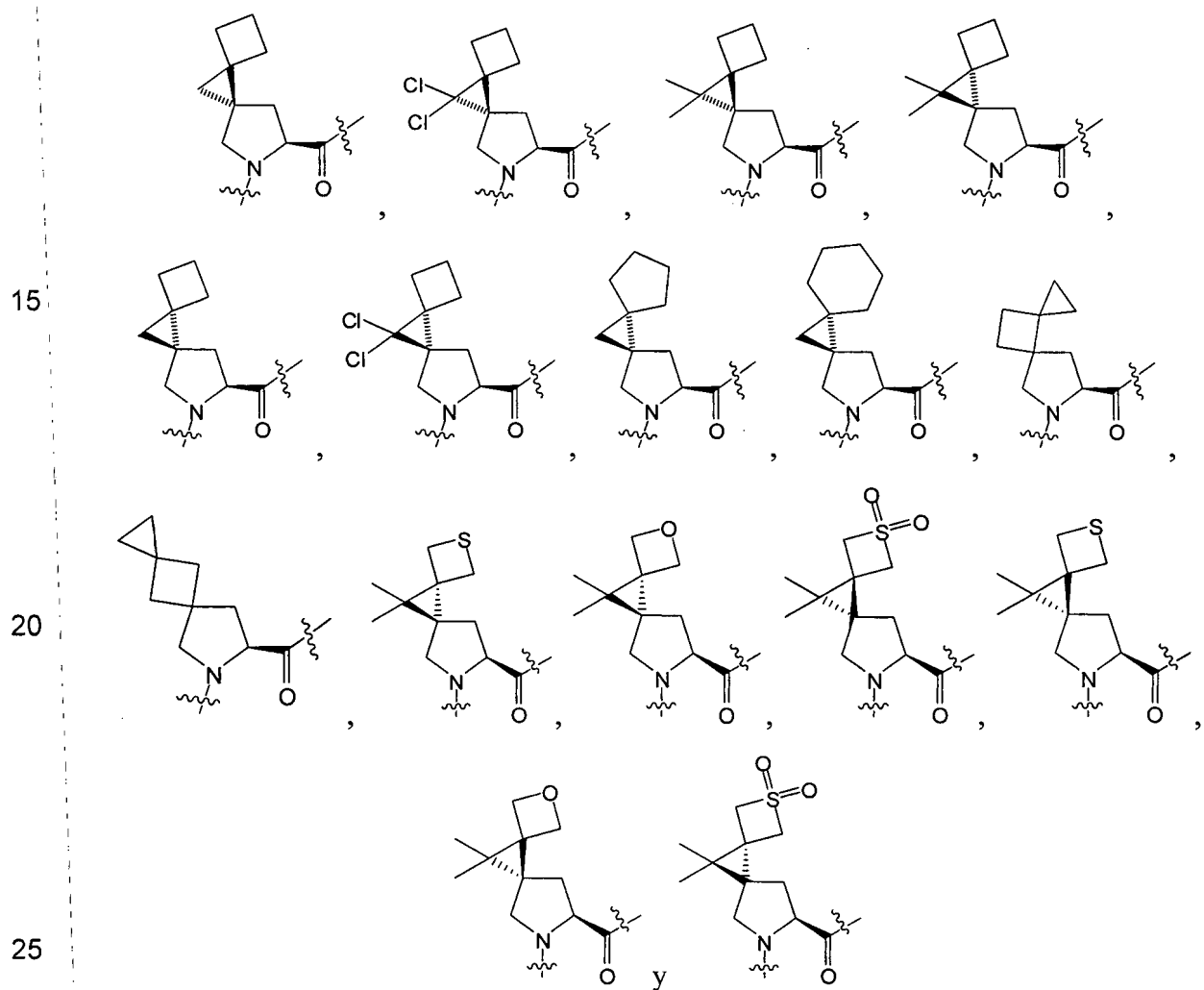
p es 0, 1, ó 2;

R₃ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

el residuo divalente:



se selecciona a partir del grupo que consiste en:



12

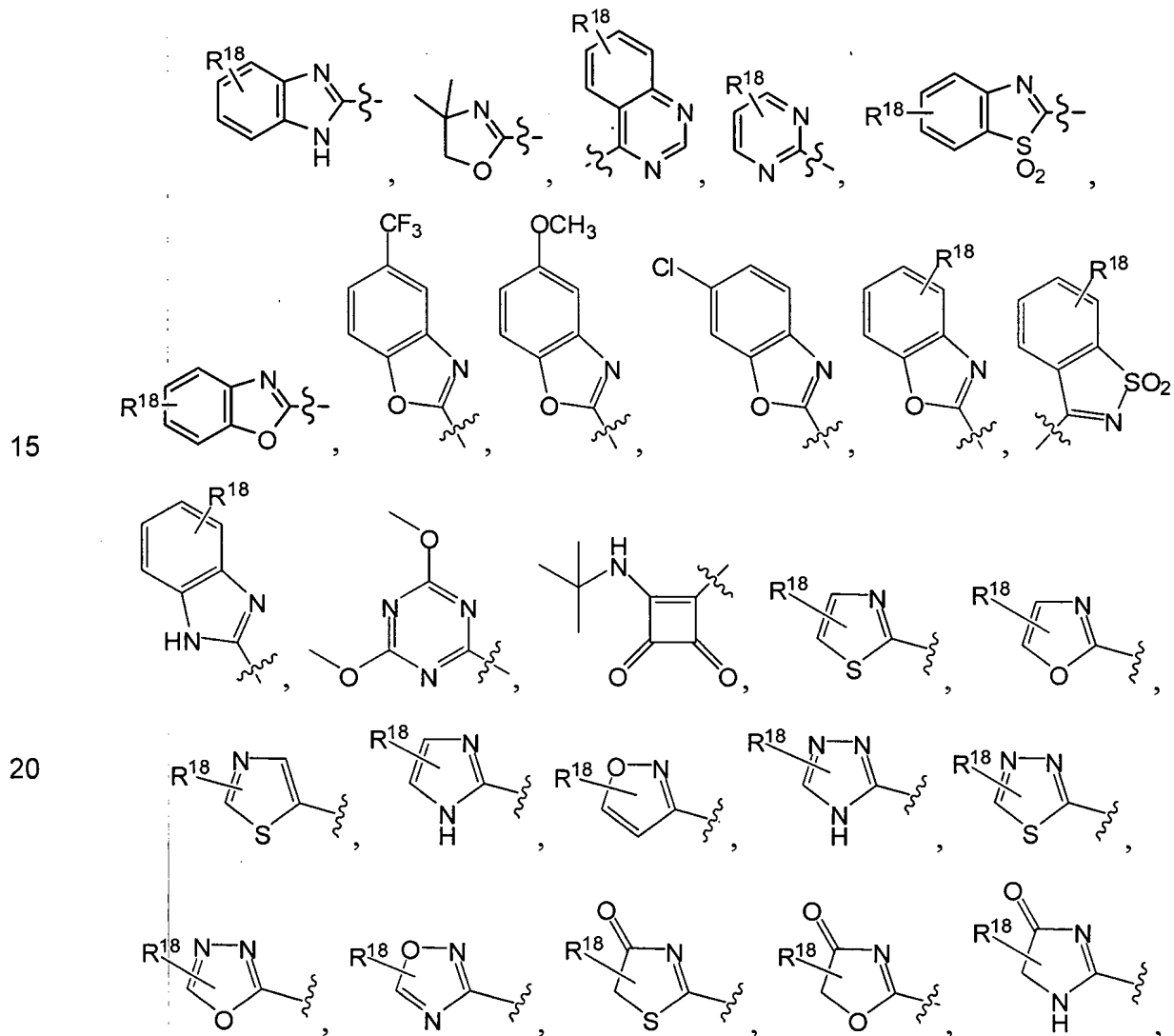
R_8 , R_9 y R_{10} son cada uno, independientemente, seleccionados a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-4} ;

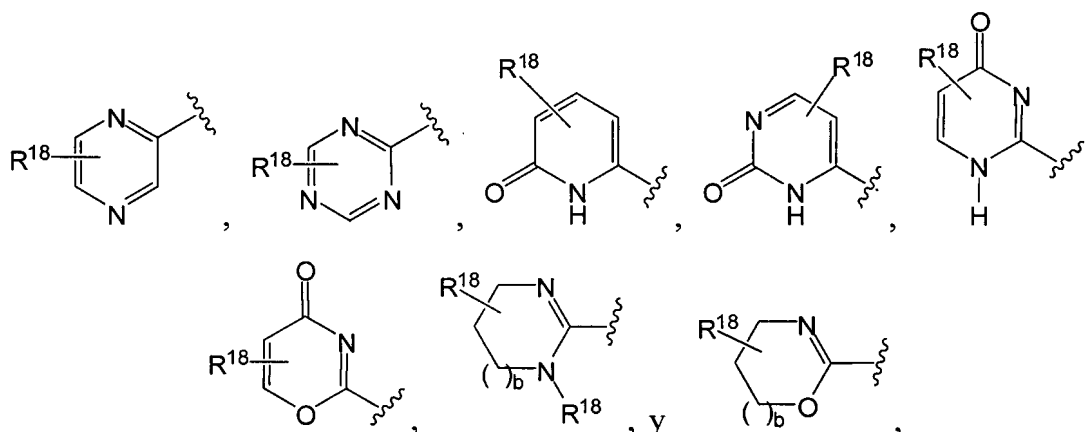
R_{11} es hidrógeno;

R_{12} es cicloalquilo C_{3-6} ; y

R_{13} es hidrógeno.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde V se selecciona a partir de R^{20} o $C(O)-R^{20}$, en donde R^{20} se selecciona a partir del grupo que consiste en:



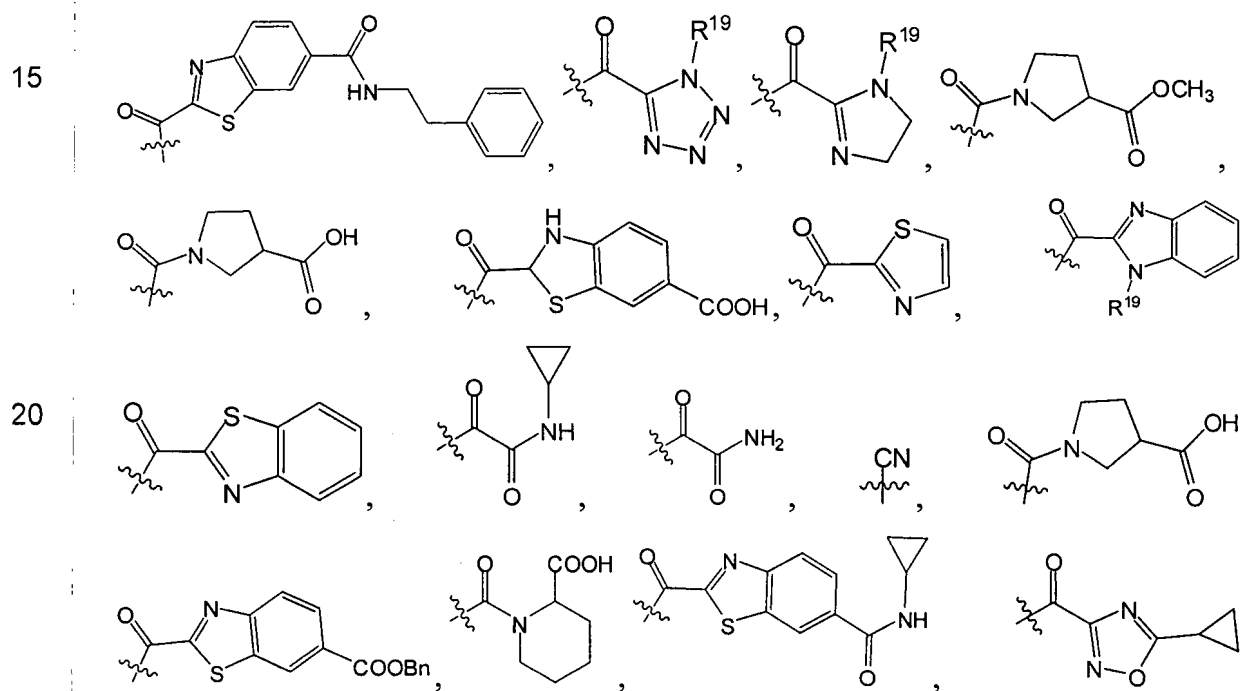


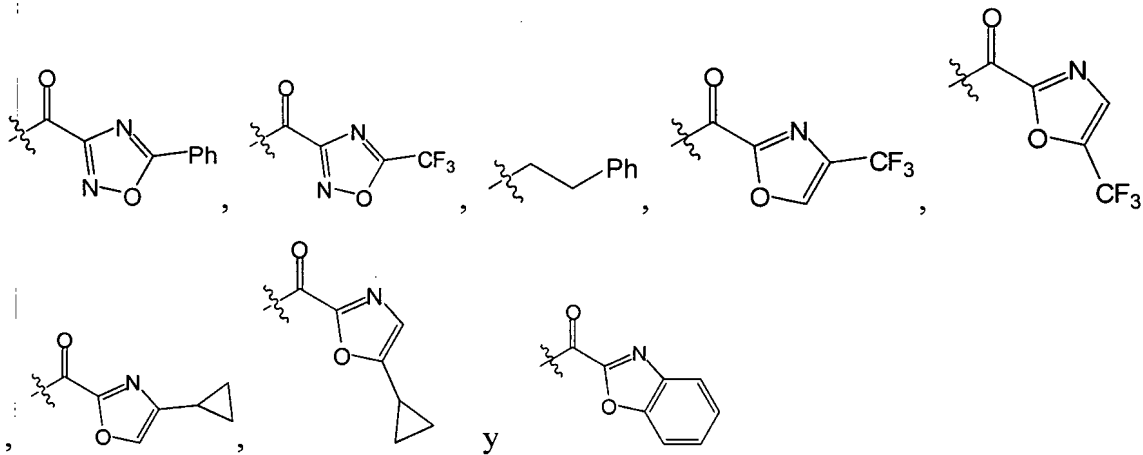
en donde

b es 0, 1, ó 2; y

R^{18} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, un átomo de halógeno, arilo, trihalo-metilo, y alquilo C_{1-4} .

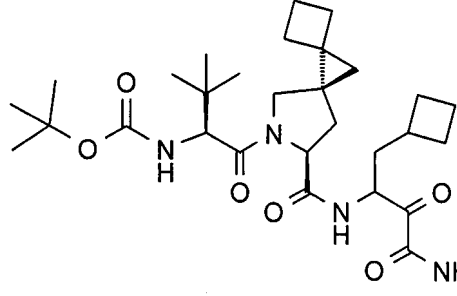
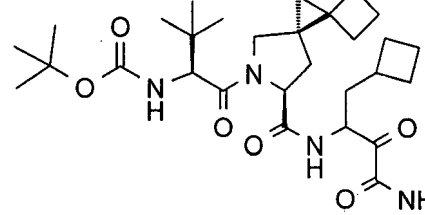
3. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 ó 3 en donde W se selecciona a partir del grupo que consiste en:





en donde R^{19} se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, arilo, trihalometilo, y alquilo C_{1-4} .

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se selecciona a partir de:

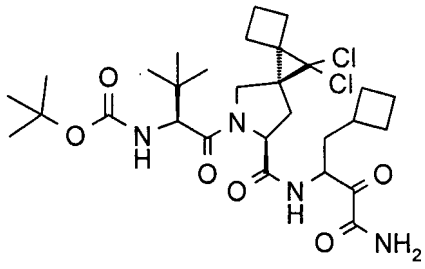
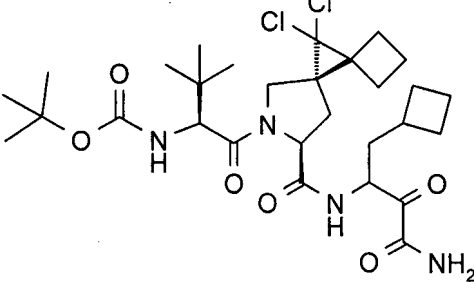
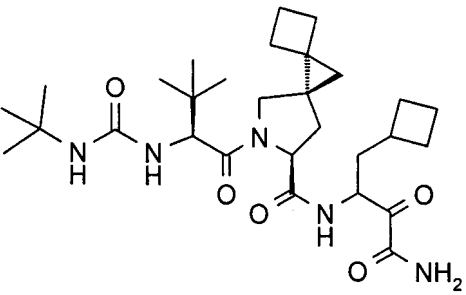
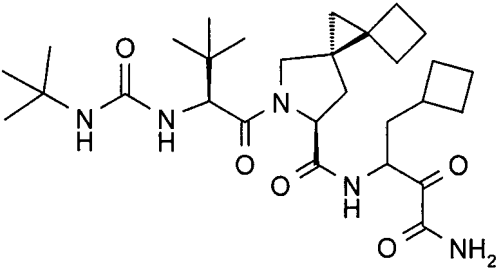
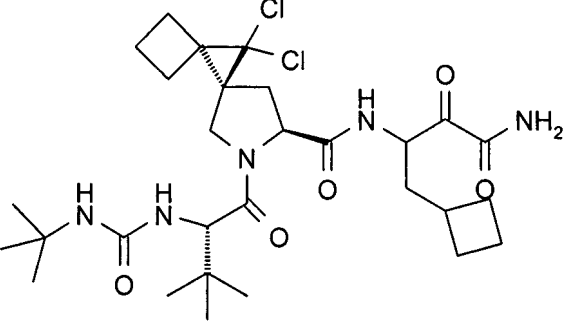
Estructura	Compuesto No.
	A-72
	A-73

18

15

20

25

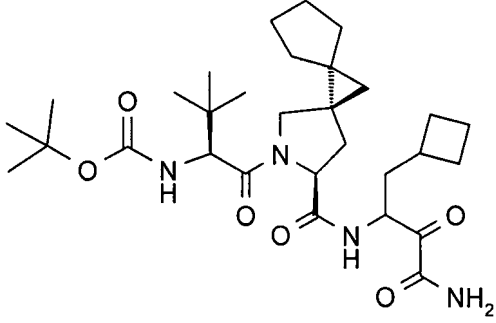
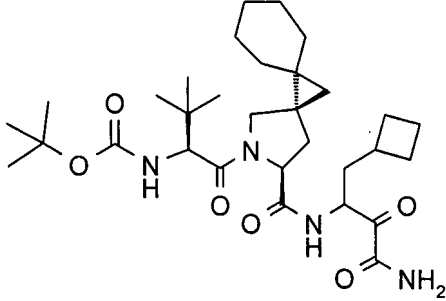
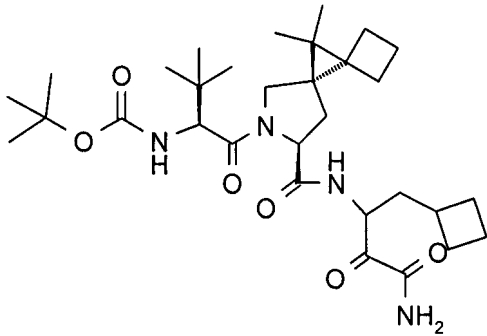
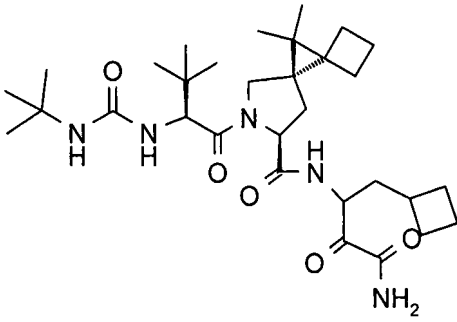
	A-76
	A-77
	A-83
	A-84
	A-92

16

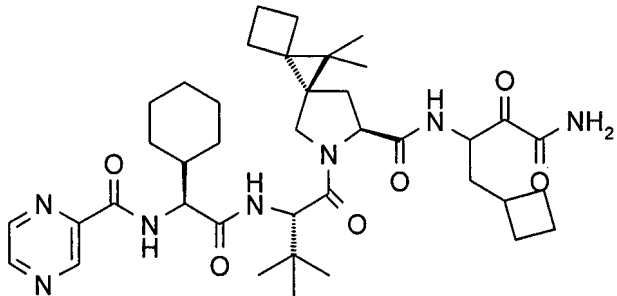
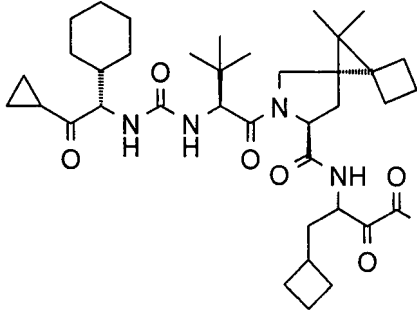
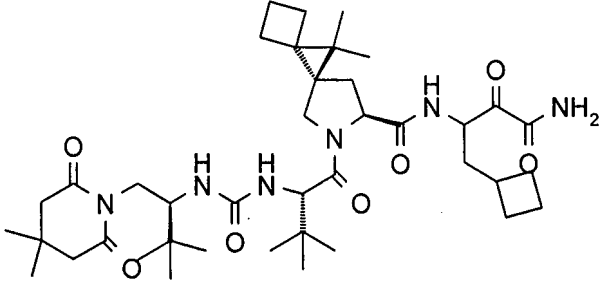
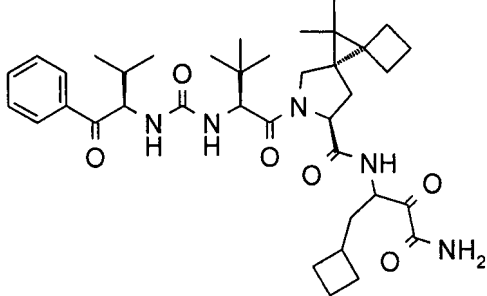
15

20

25

	A-96
	A-97
	A-102
	A-103

17

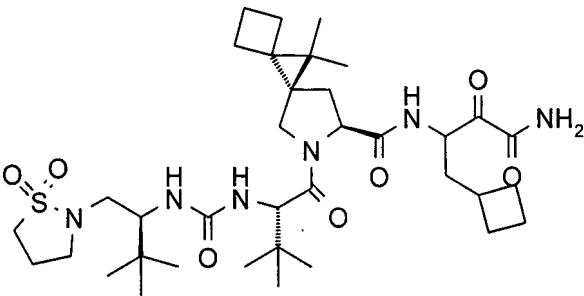
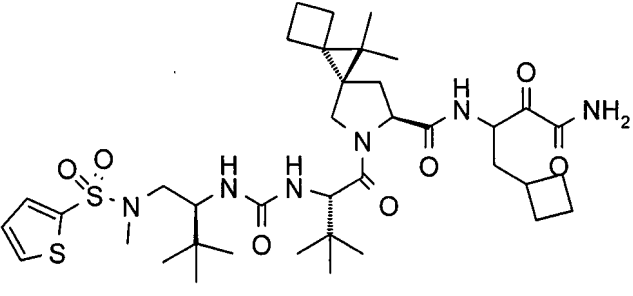
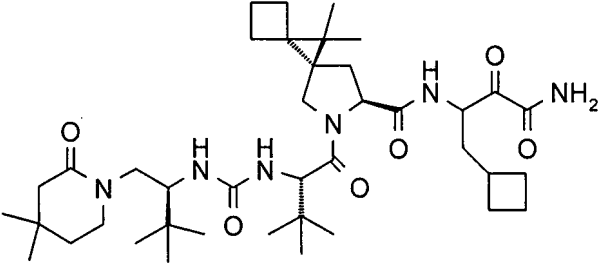
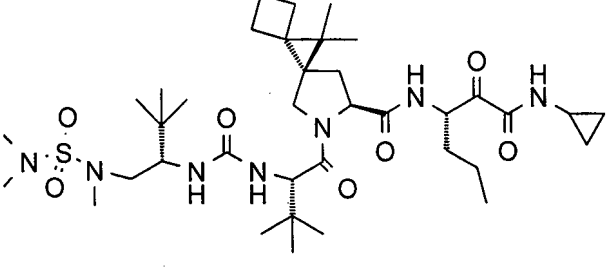
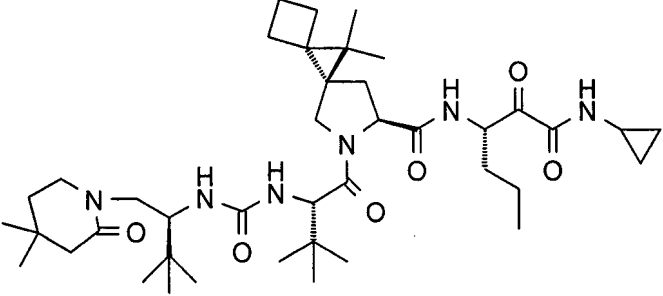
	A-106
	A-107
	A-108
	A-109

16

15

20

25

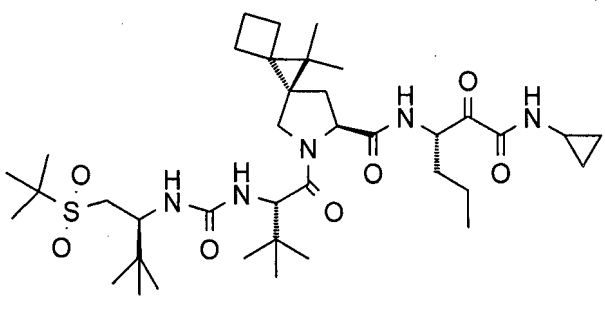
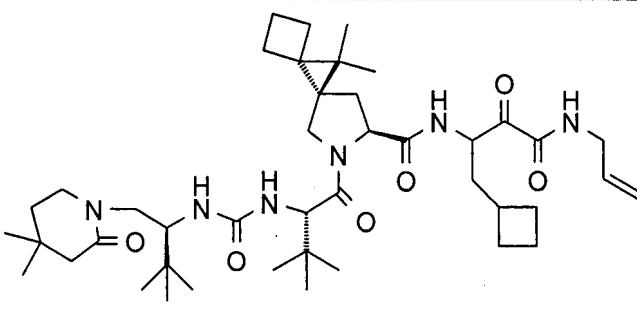
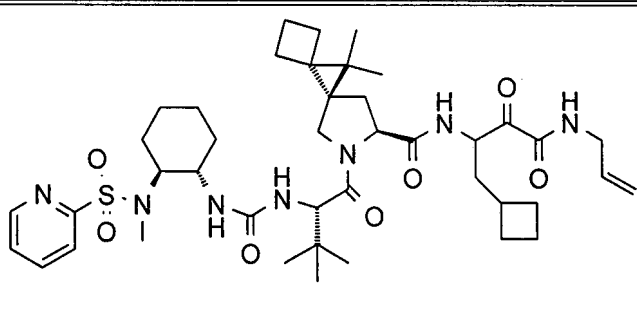
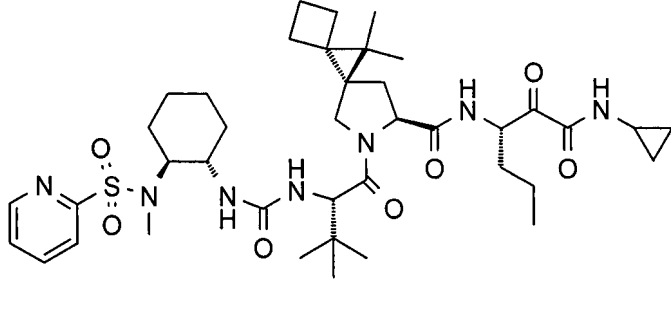
	A-110
	A-111
	A-112
	A-113
	A-114

10

15

20

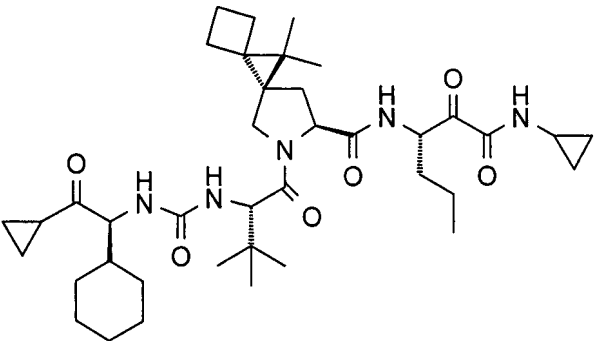
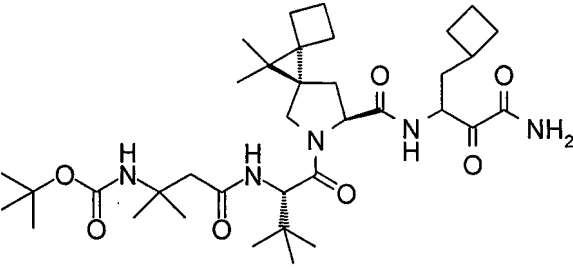
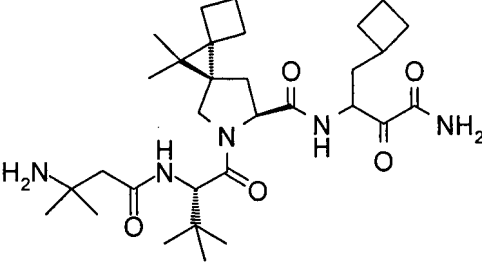
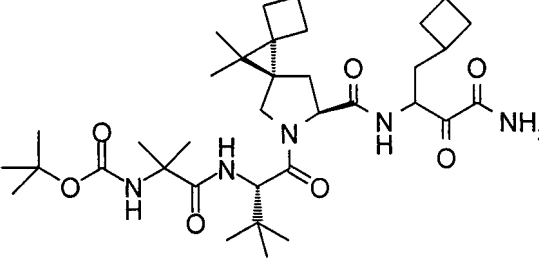
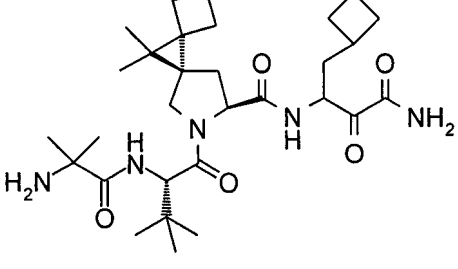
25

	A-115
	A-116
	A-117
	A-118

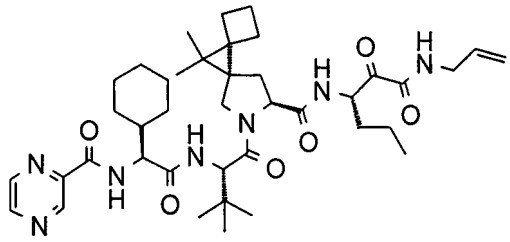
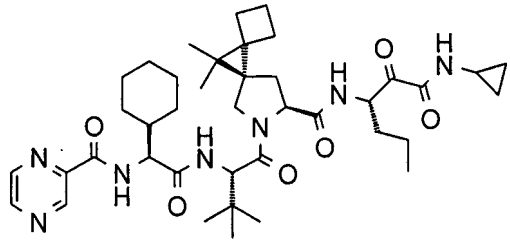
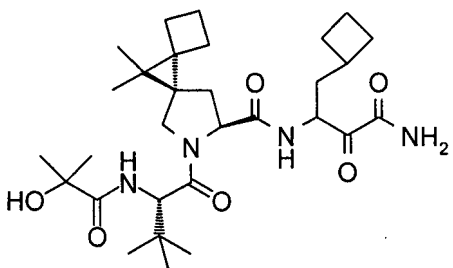
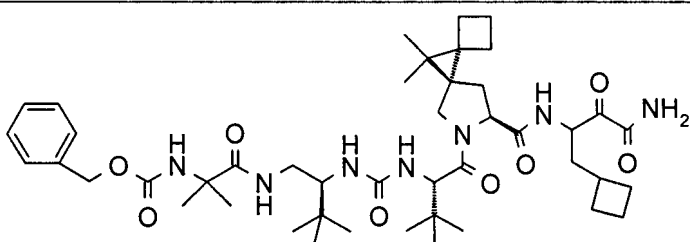
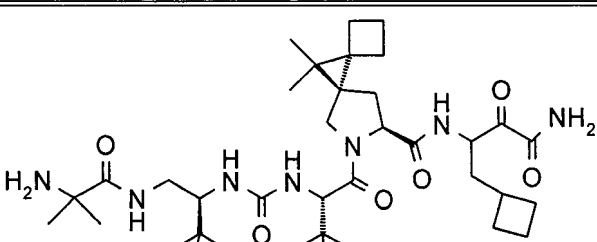
15

20

25

	A-119
	A-120
	A-121
	A-122
	A-123

21

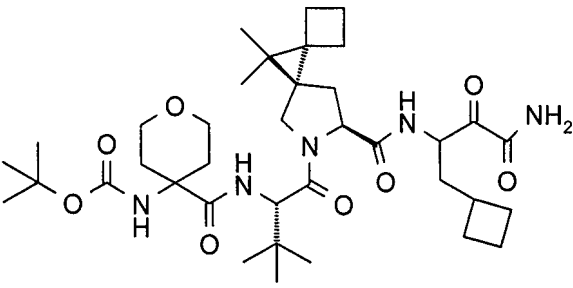
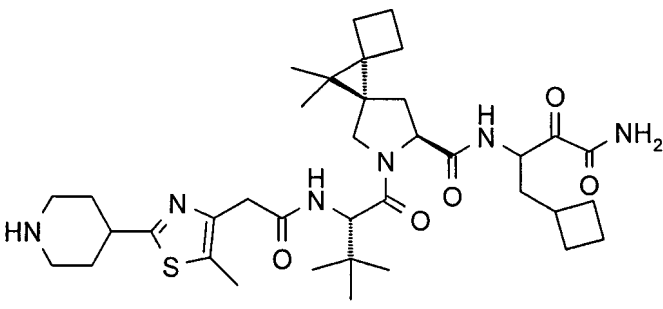
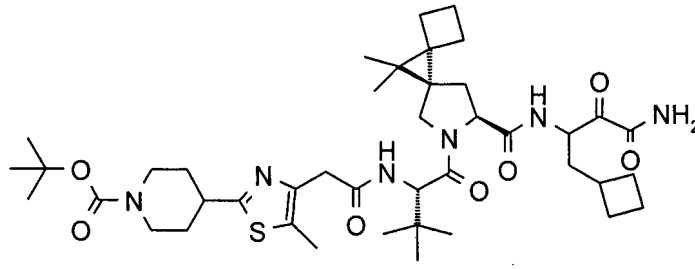
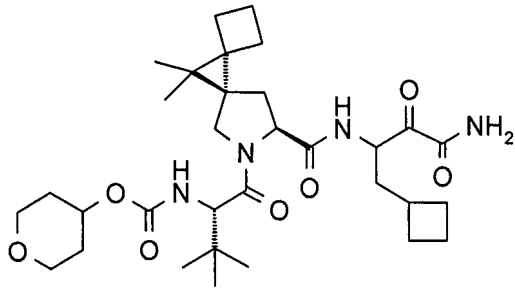
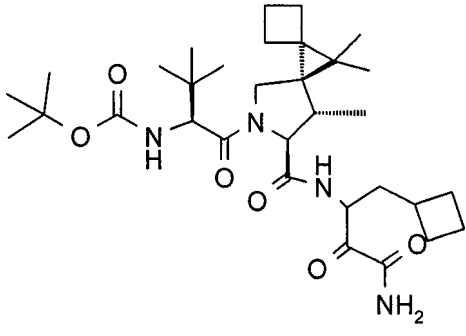
	A-124
	A-125
	A-126
	A-127
	A-128

72

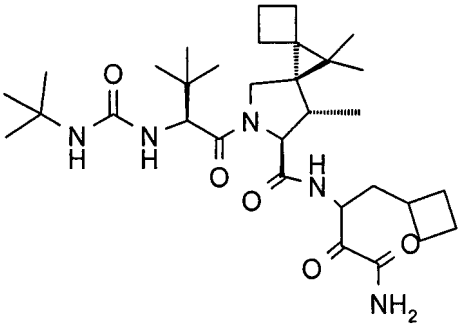
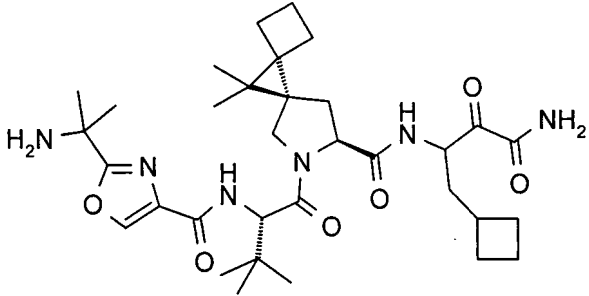
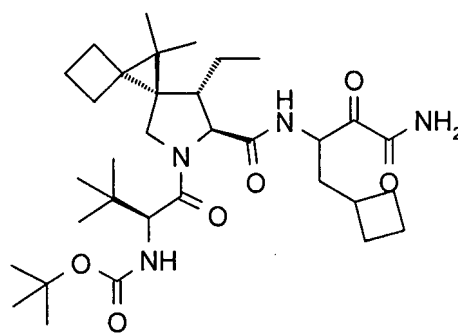
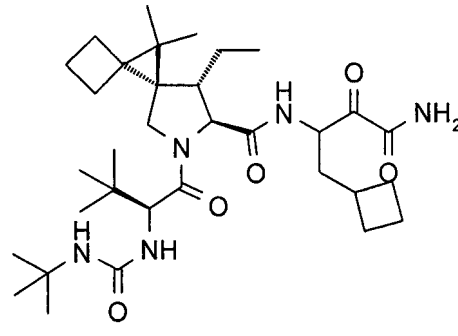
15

20

25

	A-129
	A-130
	A-131
	A-132
	A-133

73

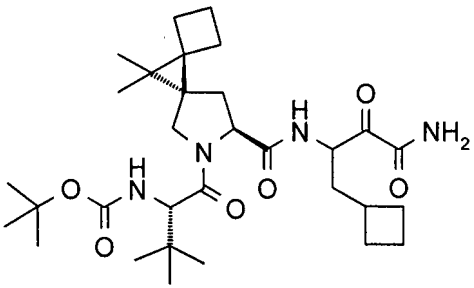
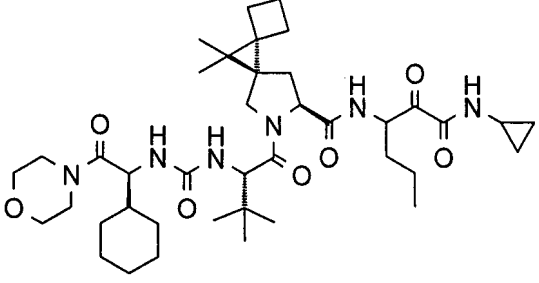
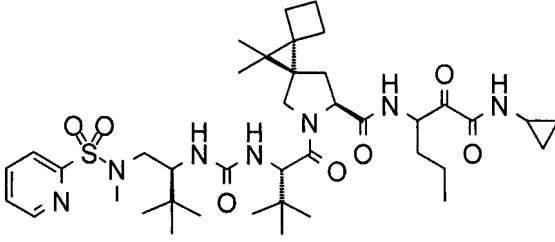
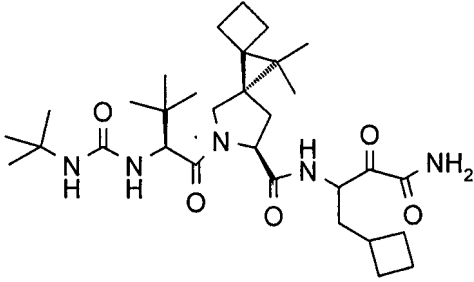
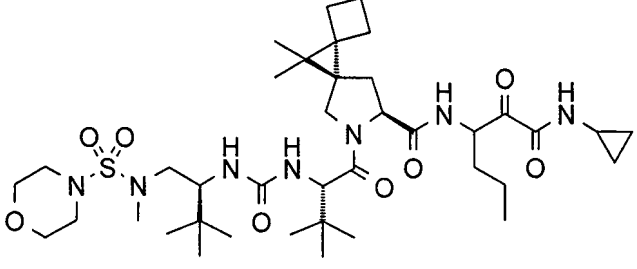
	A-134
	A-135
	A-136
	A-137

24

15

20

25

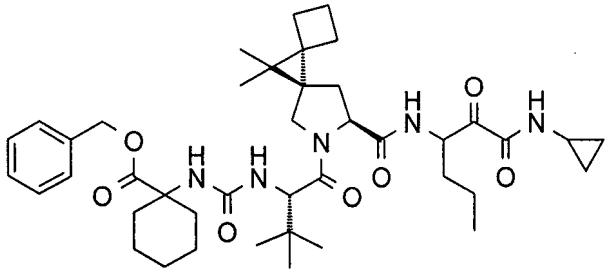
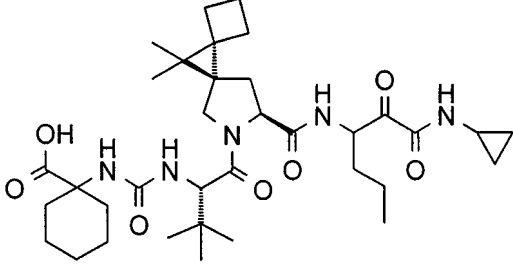
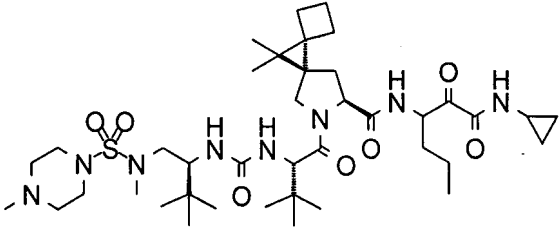
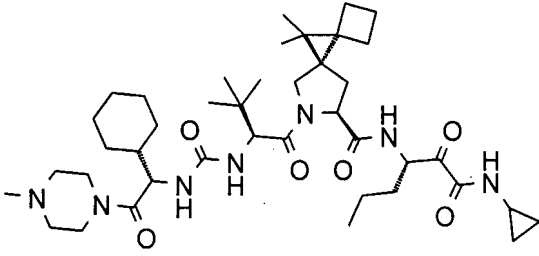
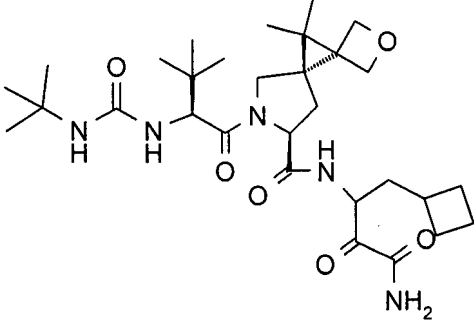
	A-138
	A-139
	A-140
	A-141
	A-142

25

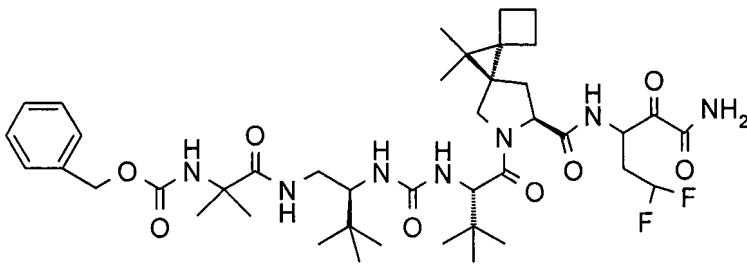
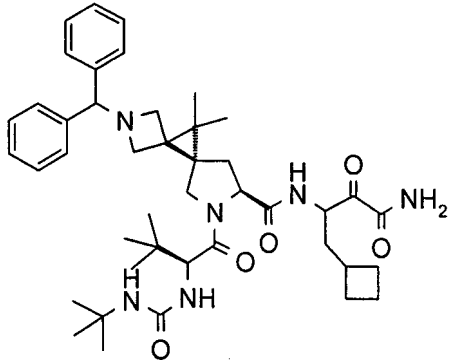
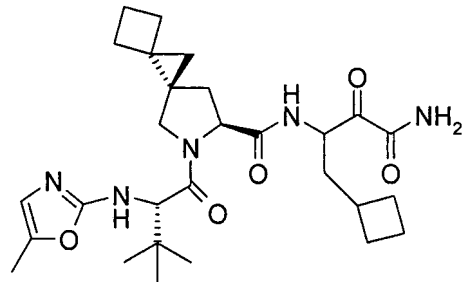
15

20

25

	A-143
	A-144
	A-145
	A-146
	A-147

26

	A-148
	A-149
	A-151

15

20

25

5. Una composición farmacéutica para inhibir la actividad de la proteasa de serina de NS3-4 de HCV o inhibir la replicación de HCV, que comprende:
- un compuesto de las Reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 y
- un excipiente farmacéuticamente aceptable.
