

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-ORYZON GENOMICS, S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1".- Clase C07D 213/74.-Expediente número 15-257.606.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 08 de Septiembre de 2016.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al **Oficio No. 9348** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones:

3. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar una modificación al **capítulo reivindicatorio** presentado junto con este memorial, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

- **Nueva Reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se han modificado las variables de la Fórmula I, específicamente ahora menciona que:

A es fenilo, sustituido con 0,1 o 2 sustituyentes R^1 y B es -L-E;o

A es naftilo, piridilo, tiazolilo, o tiofenilo, en donde dicho naftilo, piridilo, tiazolilo o tiofenilo esta sustituido con 0,1 o 2 sustituyentes R^1 , y B es hidrógeno o -L-E;

E es fenilo, piridinilo, pirazolilo o indazolilo, en donde el fenilo, el piridinilo, el pirazolilo o el indazolilo están sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^2 .

L es un enlace, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, donde los grupos -CH₂-NH- y -CH₂-O- están unidos al anillo A a través del átomo de N o el átomo de O, respectivamente, y están unidos al anillo E a través del grupo -CH₂- comprendido en dichos grupos -CH₂-NH- o -CH₂-O-.

D es un grupo cicloalquilo que tiene 4, 5 o 6 átomos de C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R³ y además no está o está sustituido con un R⁴, y en donde el grupo cicloalquilo tiene 5 átomos de C y el grupo cicloalquilo tiene 6 átomos de C que está o no está fusionado a un fenilo;

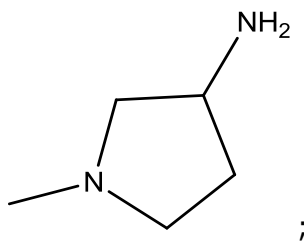
cada R¹ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄ y ciclopropilo.

cada R² se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, piperazinilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo, ciano, -NHSO₂R y alcoxi C₁₋₄, donde R es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, piperazin-1-il, 3-piridilo o 6-amino-3-piridilo;

R³ se selecciona de -NR⁷R⁸, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹SO₂R¹⁰, -NR⁹COOR¹⁰, -NR⁹CONR⁷R⁸, -OH, -CONR⁷R⁸ o -alquileo C₁₋₄-NR⁷R⁸;

R⁴ es metilo o etilo;

cada R⁷ y cada R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₈, o R⁷ y R⁸ están unidos entre sí para formar, junto con el átomo N al que están unidos, morfolinilo o un grupo de fórmula



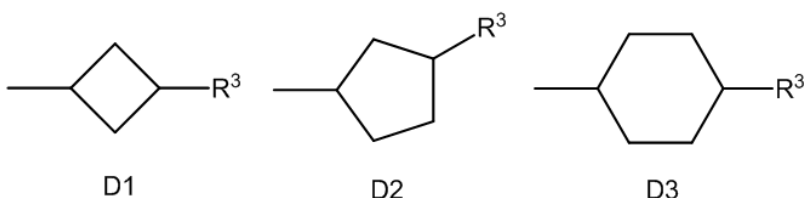
cada R⁹ es hidrógeno;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; y

R^W se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo, y R^x, R^y y R^z es hidrógeno;

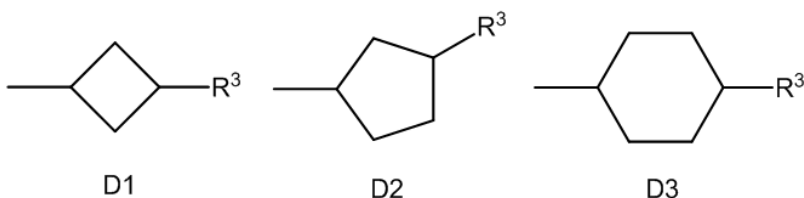
Esta modificación presenta sustento en las páginas 25-29, 119-121, 128 y 129 de la memoria descriptiva de la solicitud.

- **Nueva Reivindicación 2:** Corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada.
- **Nueva Reivindicación 3:** Corresponde a la reivindicación 3 actualmente e presentada, la cual ha sido modificada y ahora menciona que D se selecciona de D1, D2 y D3:



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, y el anillo ciclohexilo comprendido en D3 además no está o está sustituido con un R^4 ; y donde el anillo ciclopentilo comprendido en D2, y el anillo ciclohexilo comprendido en D3 está o no está fusionado a un fenilo.

- **Nueva Reivindicación 4:** Corresponde a la reivindicación 4 actualmente presentada, la cual ha sido modificada y ahora menciona que D se selecciona de D1, D2 y D3:



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, y el anillo ciclohexilo comprendido en D3 además no está o está sustituido con un R^4 .

- **Nuevas Reivindicaciones 5-7:** Corresponden a las reivindicaciones 5, 6 y 7 actualmente presentadas, en donde se ha modificado su redacción con el fin de dar más claridad a la materia reclamada.
- **Nuevas Reivindicaciones 8-9:** Corresponden a las reivindicaciones 8 y 9 actualmente presentadas, en donde ahora se especifica que D corresponde a un grupo cicloalquilo que tiene 4, 5 o 6 átomos de carbono. Adicionalmente, se ha modificado la redacción de las mismas.

Esta modificación tiene sustento, por ejemplo, en las páginas 6 y 29 de la memoria descriptiva de la solicitud.

- **Nueva Reivindicación 10:** Corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada, en donde ahora se especifica concretamente que el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 8 o 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, 8 o 9, en donde el grupo cicloalquilo que forma parte de D es un grupo ciclohexilo.
- **Nuevas Reivindicaciones 11-12:** Corresponden a las reivindicaciones 11-12 actualmente presentadas, en donde se ha modificado su redacción con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada.
- **Nuevas Reivindicaciones 13-18:** Corresponden a las reivindicaciones 13-18 actualmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 19-26:** Corresponden a las reivindicaciones 19-26 actualmente presentadas, las cuales han sido modificadas para expresar que la variable A se encuentra sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes R¹.

Esta modificación presenta sustento en las páginas 26 y 27 de la memoria descriptiva de la solicitud.

- **Nuevas Reivindicaciones 27-34:** Corresponden a las reivindicaciones 27-34 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 35:** Corresponde a la reivindicación 35 actualmente presentada, la cual ha sido modificada y ahora menciona que la variable E se encuentra sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R².

Esta modificación presenta sustento en las páginas 26 y 27 de la memoria descriptiva de la solicitud.

- **Nuevas Reivindicaciones 36-39:** Corresponden a las reivindicaciones 36-39 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 40:** Corresponde a la reivindicación 40 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para eliminar la referencia de haloalquilo C₁₋₈ y haloalcoxi C₁₋₈,

Adicionalmente, se ha reemplazado alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈ por alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ respectivamente.

- **Nuevas Reivindicaciones 41 y 42:** Corresponden a las reivindicaciones 41 y 42, las cuales han sido modificadas para sustituir la referencia de haloalquilo C₁₋₈ por trifluorometilo.
- **Nuevas Reivindicaciones 43-47:** Corresponden a las reivindicaciones 43-47 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 48:** Corresponde a la reivindicación 48 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para eliminar la referencia a "*un estereoisómero ópticamente activo del mismo*".
- **Nuevas Reivindicaciones 49 y 50:** Corresponden a las reivindicaciones 49 y 50 actualmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 51- 54:** Corresponden a las reivindicaciones 51-54 actualmente presentadas, la cual ha sido modificada para eliminar la referencia a "*un estereoisómero ópticamente activo del mismo*".

En adición a lo anterior, me permito resaltar que el término "*opcionalmente*" ha sido eliminado a lo largo del capítulo reivindicatorio.

En este sentido, me permito señalar que la reivindicación **55** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fue **eliminada** del documento modificado.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 54 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los Compuestos de (Hetero)arilciclopropilamina como Inhibidores de LSD1 objeto de la presente solicitud, los cuales cuentan con pleno sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

4. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, frente a las objeciones de claridad planteadas por el Señor Examinador, atentamente me permito señalar lo siguiente:

- ✓ "*La reivindicación 1 no es clara porque el término: "opcionalmente" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.*"

Con referencia al anterior señalamiento, me permito resaltar que el término "*opcionalmente*" ha sido eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, de manera atenta solicito que la objeción a este respecto.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1, 3, 4, 8, 9, 40, no son concisas, porque las definiciones de L, D, R, R¹, R², R⁴ y R¹⁰ son generales puesto que se refieren a géneros funcionales, y por lo tanto conllevan a un número indeterminado de compuestos que no se encuentran sustentados en la descripción. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido Oficio N° 9348 Ref. Expediente N° 15257606 Página 3 de 4 sintetizados y probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados".*

Con referencia a la anterior objeción, me permito resaltar que tal y como se mencionó en el numeral 3 del presente memorial, la reivindicación 1 fue modificada y ahora menciona de manera específica que el sustituyente L es un enlace, -NH-, -CH₂-NH- o -CH₂-O-, los cuales presentan sustento según lo expuesto en la tabla citada por el Señor Examinador en su oficio 9348.

Adicionalmente, R¹ ha sido limitado y ahora se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y ciclopropilo, en donde todas estas opciones corresponden a una generalización razonable de los sustituyentes mencionados y que se encuentran contenidos en los compuestos ejemplificados dentro de la presente invención, incluyendo "halo" (ver ejemplo 26 que contiene bromo como sustituyente R¹, y los ejemplos 31, 32, 78, 79 y 89 a 92 que contienen Flúor como R¹), "alquilo C₁₋₄" (ver ejemplos 27 y 75 que contienen metilo como R¹), "trifluorometilo" (ver ejemplos 28 y 76), "alcoxi C₁₋₄" (Ver ejemplos 29 y 77 que contienen metoxilo como R¹) y "ciclopropilo" (ver ejemplo 40). Así entonces, es claro que cada una de las definiciones dadas, presentan total soporte en la memoria descriptiva de la presente solicitud.

A este respecto, me permito manifestar que debería considerarse que R¹ es únicamente un sustituyente opcional (el cual puede o no estar presente) en el anillo A de los compuestos de la presente invención, de los cuales se ha hecho una generalización permisible a lo que aquí se encuentra sustentado.

Al igual que para R¹, me permito manifestar que los sustituyentes R² y R⁴ también presentan soporte en la descripción de la presente invención, por lo tanto, el grupo R², el cual corresponde a un sustituyente opcional en el grupo E, ha sido limitado para ser seleccionado independientemente de "alquilo C₁₋₄, piperazinilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo, ciano, -NHSO₂R y alcoxi C₁₋₄, donde R es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, piperazin-1-il, 3-piridilo o 6-amino-3-piridilo".

Adicionalmente, me permito llamar la atención al Señor examinador, en el hecho que las opciones para R^2 son "hidroxilo", "halo", "trifluorometilo" o "-NHSO₂R" (con R tal y como se definió anteriormente), las cuales son iguales a (o incluso más restringidas) aquellas mencionadas para R^2 en la reivindicación dependiente 41, la cual no fue objetada en la Acción Oficial. Por lo tanto, se considera que la materia limitada y ahora consignada en la nueva reivindicación 1 es totalmente clara y concisa, al igual que lo que se encuentra en las reivindicaciones dependientes.

En este sentido, es claro que al tener soporte en la memoria descriptiva de la solicitud, el Señor examinador reconozca que esta modificación representa una generalización razonable de los grupos contenidos en los ejemplos (Ver ejemplos 44, 45, 47 y 62 que contiene hidroxilo como R^2 ; ejemplos 57, 60, 61, 64, 65 y 105 a 108 que contienen fluoro o cloro como R^2 ; ejemplos 8, 9, 11 a 14, 35 a 39, 66, 68 y 70 que contienen trifluorometilo como R^2 ; ejemplos 48 a 52, 63 y 101 a 104 que contienen el grupo sulfonamida -NH-SO₂ como R^2 , en particular el Ejemplo 48¹ y 63 que contienen -NH-SO₂-CH₃ como R^2 ; Ejemplos 49 y 50 contienen -NH-SO₂-fenilo-CN como R^2 ; Ejemplo 51 que contiene -NH-SO₂-piridinil-NH₂ como R^2 , y ejemplos 52 y 101 a 104 que contienen -NH-SO₂-piperazinilo como R^2).

De igual manera, me permito resaltar que las opciones adicionales de R^2 mencionadas en la nueva reivindicación 1, que no se encuentran reclamadas en la reivindicación 41 actualmente presentada, es decir, "alquilo C₁₋₄, piperazilo, ciano y alcoxi C₁₋₄" también presentan sustento en los compuestos de los ejemplos de la descripción de la presente solicitud (Ejemplo 47 y 58 que contiene metilo como R^2 ; Ejemplo 55 que contiene piperazinilo como R^2 ; Ejemplos 46 y 59 que contienen ciano como R^2 , y ejemplos 46 y 48 que contienen metoxilo como R^2).

Ahora, con respecto al grupo D, este de igual forma ha sido limitado en la nueva reivindicación 1 a un cicloalquilo que tiene 4, 5 o 6 átomos de Carbono, en donde el grupo cicloalquilo tiene 5 átomos de Carbono y el grupo cicloalquilo tiene 6 átomos de Carbono que adicionalmente se encuentran fusionados a un fenilo. Así, el grupo D tal y como ahora se encuentra definido puede ser butilo, pentilo, hexilo, indanilo (corresponden a pentilo fusionado con fenilo), o tetranilo (corresponde a hexilo fusionado con un fenilo). Estas opciones son realmente parecidas a los grupos D contenidos en los compuestos de los ejemplos, los cuales comprenden un grupo ciclobutilo (ver ejemplos 19, 68, 69 y 85 a 88), un grupo pentilo fusionado a un fenilo (es decir, un grupo indanilo; ver ejemplos 20, 70 y 71) o un grupo ciclohexilo (ver ejemplos 1 a 18, 21 a 67, 72 a 84 y 89 a 108) como su respectivo grupo D.

¹ En el ejemplo 48 (ver página 174), la abreviación "-NHMs" usado en la formula estructural se refiere a -NH-mesilo (el cual es pequeño para -NH-metanosulfonilo), es decir, para un grupo metanosulfonamido (-NH-SO₂-CH₃).

Adicionalmente, el grupo R^4 , el cual corresponde a un sustituyente opcional (*el cual puede o no ser presentado*) en el grupo D, debe ser limitado a un "metilo o etilo", en donde estos grupos también presentan soporte en los ejemplos de la presente invención, incluyendo particularmente el compuesto del ejemplo 16 el cual incluye un metilo como R^4 .

Finalmente, me permito resaltar que el sustituyente R^{10} ha sido limitado para ser seleccionado independientemente de "metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo", los cuales están debidamente soportados por los compuestos de los ejemplos, incluyendo particularmente los ejemplos 13 y 14 (*que contienen metilo como R^{10}*) y el ejemplo 23 (*que contienen tert-butilo como R^{10}*).

Entonces, en vista de que es evidente que las definiciones de los grupos L, D, R, R^1 , R^2 , R^4 y R^{10} en la nueva reivindicación 1 han sido modificados y además se encuentran debidamente soportados por los ejemplos, es claro que la reivindicación 1 al ser restringida considerablemente y con el sólo hecho de que ahora se asemeje muy de cerca a las estructuras de los compuestos específicos ejemplificados en la presente solicitud, el capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial es totalmente claro y conciso.

A este respecto, también debe apreciarse que la presente solicitud contiene, de hecho, un gran número de ejemplos de trabajo y por lo tanto no hay pruebas que puedan poner en duda la idoneidad de los compuestos reivindicados que se van a utilizar como inhibidores de LSD1 de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, de manera atenta solicito que se reconozca el sustento de las reivindicaciones, tal y como están modificadas.

Por todo lo anterior, y en vista de que las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio se encuentran debidamente sustentadas por la memoria descriptiva de la presente solicitud, de manera atenta solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1, 19-26 y 35, no son claras porque el término: "uno o más", es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso."*

Con base en la anterior objeción, me permito resaltar que la expresión "uno o más" ha sido reemplazada por la indicación de un número preciso de los sustituyentes respectivos. Por lo tanto, se considera que esta objeción es superada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 48, 51 - 55, no son claras porque reclaman estereoisómeros ópticamente activos. Se sugiere reclamar los compuestos por sus nombres IUPAC específicos."*

Con base en esta objeción, me permito resaltar que la reivindicación 55 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

Por otro lado, de igual manera me permito manifestar que la expresión "*un estereoisómero ópticamente activo del mismo*" de las reivindicaciones objetadas ha sido eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

En vista de todo lo anterior, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar los Compuestos de (Hetero)arilciclopropilamina como inhibidores de LSD1, lo cual es objeto de la presente solicitud. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar Compuestos de (Hetero)arilciclopropilamina como Inhibidores de LSD1y que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar copia de las páginas **246 a 257** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **54 reivindicaciones**.

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com