

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,4-C]PIRROL Y PIRROLO[3,4-D]AZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO (LPA) Y AUTOTAXINA (ATX)".-Clase C07D 487/04.-Expediente número NC2016/0000455.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 04 de septiembre de 2017 y a mi solicitud de plazo de 09 de noviembre de 2017.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **12980** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, el soporte de la descripción y el nivel inventivo de la invención, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

3.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo.

Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva Reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se ha restringido la definición de R^1 , R^4 , y R^5 .
- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 2, 3, y 4 a 8:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 4, 6, y 8 a 12 actualmente presentadas.
- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 9 a 12:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 13 a 16 actualmente presentadas, en las que se han restringido a los compuestos que cumplen con las definiciones de las reivindicaciones anteriores.
- ✓ **Nueva Reivindicación 13:** Corresponde a la reivindicación 18 actualmente presentada.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que **las reivindicaciones 2,3, 5, 7, 17 y 19** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, la numeración y dependencia ha sido modificada de acuerdo con dicho cambio.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2 **Claridad del Capítulo Reivindicatorio.**

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, la señora Examinadora afirma lo siguiente:

- ✓ Las reivindicaciones 1-12 no son concisas porque las definiciones de los grupos W, R^1 , R^2 , y sus sustituyentes, presentes en la fórmula (I) reclamada, dan lugar a una gran variedad de compuestos para los cuales no se cuenta con sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Respecto a tales afirmaciones me permito señalar que la nueva reivindicación 1 restringe la definición de R^1 a piridinilo sustituido por R^3 , R^4 y R^5 , mientras que el sustituyente R^2 se ha limitado a 14 anillos específicos, para los cuales existen ejemplos representativos en la descripción de la solicitud, de manera que dicha objeción ha sido superada.

- ✓ La reivindicación 1 no es clara porque en la definición del sustituyente R² se incluye la opción "AK" que incluye al sustituyente R¹ por lo que no es claro si este sustituyente es equivalente al sustituyente R1 de la fórmula (I). Se sugiere hacer las aclaraciones correspondientes.

Respecto a tal objeción, me permito señalar que la reivindicación 1 ha sido modificada y el sustituyente AK fue modificado de acuerdo a las enseñanzas de la descripción (Página 4) para incluir un R⁹ tal como se encuentra de finido dentro de la nueva reivindicación 1. De forma que la objeción planteada ha sido superada.

- ✓ Las reivindicaciones 1-13 no están soportadas por la descripción, toda vez que la misma no demuestra el desarrollo de compuestos en los que p,q, m y n son 2 simultaneamente, o aquellos en los que únicamente uno de ellos es 1 o 2, es decir, compuestos en los que el anillo bicíclico central es diferente de pirrolo[3,4-c]pirrol y pirrolo[3,4-d]azepina no se encuentran sustentados. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Contrario a lo afirmado por la examinadora, la descripción proporciona sustento para compuestos que cumplen con la definición para p, q, m y n, tal como ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepina-6(7H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona y 4-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrolo[3,4-d]azepina-2-carbonil)benzenosulfonamida, y, por tanto, la materia actualmente reclamada corresponde a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados cumpliendo así con los requisitos de claridad del Artículo 30 D486.

- ✓ Las reivindicaciones 14-16 no son concisas porque se limitan a repetir materia ya reclamada en reivindicaciones previas, toda vez que los compuestos reclamados en la reivindicación 13 se repiten en las reivindicaciones 14-16. Se sugiere hacer más conciso el capítulo reivindicatorio eliminando las reivindicaciones 14-16.

Respecto a lo anterior, respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con el requerimiento del examinador, puesto que tales reivindicaciones tienen como objeto especificar las modalidades preferidas sobre las cuales se desea la protección, de manera que no restan concisión al capítulo reivindicatorio porque en realidad delimitan el alcance de la materia reclamada.

- ✓ La reivindicación 17 no es clara porque no se definen las etapas que conforman el proceso reclamado y las condiciones en las que estas etapas son llevadas a cabo. Se sugiere definir dichas etapas y condiciones tales como medio de reacción empleado, temperatura, pH, y catalizadores.

- ✓ La reivindicación 19 no es clara porque define un compuesto en términos de su método de obtención, esta definición no es aceptable en este caso, toda vez que el método empleado para la obtención del compuesto no es una característica técnica del mismo. Se sugiere definir los compuestos reclamados en términos de sus estructuras o nombres IUPAC

Respecto a lo anterior, me permito señalar que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del actual pliego reivindicatorio, de manera que se han superado las citadas objeciones.

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

4. **TÍTULO.**

En relación con el título de la solicitud, la Señora Examinadora menciona que no corresponde con el objeto de la solicitud, y sugiere modificarlo teniendo en cuenta que la solicitud se refiere a compuestos derivados de pirrolo[3,4-c]pirrol y pirrolo[3,4-d]azepina como inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) y autotaxina (ATX), por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Teniendo en cuenta esta objeción, me permito expresar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud, de tal forma que se lee como sigue:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,4-C]PIRROL Y PIRROLO[3,4-D]AZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO (LPA) Y AUTOTAXINA (ATX)”

5. **DESCRIPCIÓN.**

En relación con la descripción de la solicitud, la Señora Examinadora refiere que la descripción no proporciona la información necesaria para que la persona del oficio normalmente versada en la materia sea capaz de obtener la gran variedad de compuestos reclamados, puesto que los ejemplos presentados son insuficientes para soportar la totalidad del concepto reivindicado.

Respecto a tales afirmaciones, me permito llamar la atención del examinador al nuevo pliego reivindicatorio, en el cual se ha restringido de manera importante el alcance de la formula Markush reclamada, de manera que R¹ se limita a piridinilo sustituido por R³, R⁴ y R⁵, por su parte el sustituyente R² se ha limitado a 14 anillos específicos, para

los cuales existen ejemplos representativos en la descripción de la solicitud, de manera que dicha objeción ha sido superada.

6. ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, la Señora Examinadora considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 19 carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO2014139978 (D1)** y **WO2014048865 (D2)**.

En conexión con lo anterior, la examinadora inicialmente asegura que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de pirrolo[3,4-c]pirrol y pirrolo[3,4]azepina como inhibidores de autotaxina y composiciones que los comprenden (Resumen; Pág. 1, líneas 1-10).

Teniendo en cuenta lo anterior, la Examinadora asegura que la diferencia entre la presente invención y los compuestos divulgados en D1 consiste en que en los compuestos reclamados el sustituyente R^2 se selecciona de un grupo específico de sistemas de anillo.

Con respecto a lo anterior, el Señor Examinador argumenta que:

- i) No se evidencia un efecto técnico asociado a la modificación del anillo en el sustituyente R^2 , toda vez que los valores IC_{50} de los compuestos reclamados (Págs. 42) y los del documento D1 se encuentran en el mismo orden de magnitud (Págs. 41-42).
- ii) el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos conocidos en el documento D1 para obtener compuestos inhibidores de autotaxina alternativos

A continuación, la Examinadora señala que el documento D2 enseña la inclusión de sistemas de anillo específicos en la posición del sustituyente R^2 .

En este sentido, la Examinadora concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un sistema de anillo en la posición del sustituyente R^2 de acuerdo a las enseñanzas del documento D2, en los compuestos divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Así entonces y frente al nivel inventivo de la invención reclamada, me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, solos o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) y autotaxina (ATX) reclamados en la presente solicitud de patente, **con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

Por favor note que, como se indicó anteriormente, los compuestos ahora reclamados se caracterizan por comprender un R¹ que se limita a piridinilo sustituido por R³, R⁴ y R⁵, donde R³ es heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquil-C₁₋₆-alcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido, R⁴ es seleccionado entre, dialquilamino-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, o halógeno; R⁵ es H.

Ahora bien, D1 divulga compuestos de Formula I como los señalados por la examinadora, donde R¹ (en posición equivalente a R¹ de la solicitud) puede ser seleccionado de una larga lista que comprende entre muchas otras opciones piridinilo. Sin embargo, D1 no divulga sustituyentes sobre R¹ como los de los compuestos reclamados en la presente solicitud. De hecho, los sustituyentes de R¹ divulgados en D1 no mencionan heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquil-C₁₋₆-alcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido.

De esta manera, contrario a lo afirmado por el examinador, las diferencias entre la materia reclamada y la divulgación de D1 no se limita a los anillos definidos para el sustituyente R², sino que también incluye los sustituyentes encontrados sobre el anillo de piridina correspondiente al sustituyente R¹.

Ahora bien, D2 no proporciona ninguna motivación para superar dichas diferencias, ya que i) no divulga todas las posibles variaciones para R² y ii) no divulga que R¹ es piridinilo sustituido con R³, R⁴ y R⁵, donde R³ es heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquil-C₁₋₆-alcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido, R⁴ es seleccionado entre, dialquilamino-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, o halógeno; y en donde R⁵ es H.

Ahora bien, la persona normalmente versada en la materia no hubiera encontrado ninguna motivación en D1 o D2 para seleccionar particularmente una piridina en posición R¹ con los sustituyentes específicos reclamados dado que los compuestos con mayor actividad reportados en dichos documentos no contienen dichas características:

Tabla 1. Compuestos más activos D1 de acuerdo con la tabla de la página 42 (IC₅₀ de 0.001 uM)

Compuesto en D1	Estructura
1.11	
1.13	
1.16	
7.01	
8.07	
8.09	

Tabla 2. Compuestos más activos D2 de acuerdo con la tabla de la página 78 (IC₅₀ de 0.001-0.002 uM)

Compuesto en D2	Estructura
1.15	

1.41	
1.46	
1.47	
17.20	
19.22	
19.35	
19.32	
19.28	

De esta manera, la persona normalmente versada en la materia no se habría visto motivada a seleccionar un anillo de piridina como sustituyente en la posición R¹, dado que el estado de la técnica señalaba que los compuestos con la mejor actividad presentan sustituyentes distintos en dicha posición, de la misma manera, no existe motivación en dichos documentos para seleccionar los sustituyentes sobre el anillo de piridina característicos de R¹.

Así entonces, no habría ningún indicio de obviedad en la materia reivindicada teniendo en cuenta las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2. Dicho de otra manera, la persona normalmente versada en la materia que combine las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no llegaría de manera obvia a los compuestos reclamados con todas y cada una de las características esenciales descritas en la presente invención.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al **Oficio N° 12980**.

8. **CONCLUSIÓN.**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso y que, teniendo en cuenta los argumentos técnicos proporcionados en el presente escrito, es claro que los documentos del arte previo señalados por ese Despacho en el Concepto Técnico en cuestión de ninguna manera pueden afectar el nivel inventivo de la formulación farmacéutica de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión.

9. Anexo me permito presentar una copia de las páginas **82 a 90** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **13 reivindicaciones** y que reemplaza al documento presentado actualmente ante ese Despacho.

10. Adicionalmente, informamos que el respectivo nuevo pago de Examen de Patentabilidad para la solicitud se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI

11. 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 LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

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