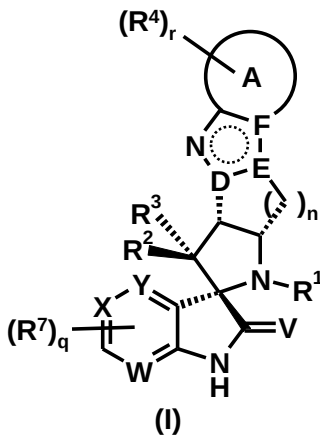


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



en donde:

- R^1 es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^{b1} y/o R^{c1} idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;
- cada R^{b1} se selecciona independientemente de $-OR^{c1}$ y $-S(O)_2R^{c1}$;
- cada R^{c1} , independientemente entre sí, es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^{d1} y/o R^{e1} idénticos o diferentes, seleccionados de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y arilo C_{6-10} ;
- cada R^{d1} se selecciona independientemente de $-OR^{e1}$, halógeno y $-CN$;
- cada R^{e1} , independientemente entre sí, es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} ;
- uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{b2} y/o R^{c2} idénticos o diferentes;
- cada R^{b2} se selecciona independientemente de $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, halógeno, $-CN$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$ y $-N(\text{alquil } C_{1-4})C(O)R^{c2}$;
- cada R^{c2} , independientemente entre sí, indica hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{4-6} , fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 3 a 7 miembros;
- A se selecciona de fenilo y piridilo si F es carbono o
- A es piridilo si F es nitrógeno;
- cada R^4 se selecciona independientemente de R^{a4} y R^{b4} ;
- cada R^{a4} , independientemente entre sí, es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{b4} idénticos o diferentes;
- cada R^{b4} se selecciona independientemente de $-OR^{c4}$, $-NR^{c4}R^{c4}$, halógeno, $-CN$, $-C(O)R^{c4}$, $-C(O)OR^{c4}$, $-C(O)NR^{c4}R^{c4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{c4}$, $-S(O)_2R^{c4}$, $-S(O)_2NR^{c4}R^{c4}$, $-NHSO_2R^{c4}$, $-N(\text{alquil } C_{1-4})SO_2R^{c4}$, $-NHC(O)R^{c4}$ y $-N(\text{alquil } C_{1-4})C(O)R^{c4}$;
- cada R^{c4} , independientemente entre sí, se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

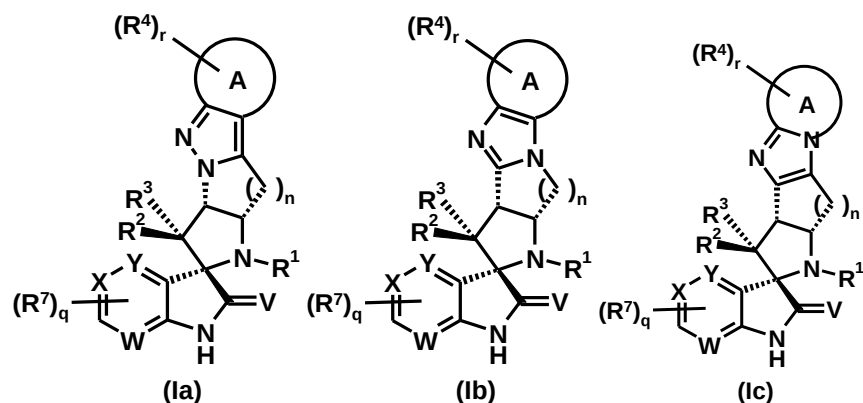
r indica el número 0, 1, 2 o 3;

cada R^7 es independientemente halógeno o -CN;

q es 1 o 2;

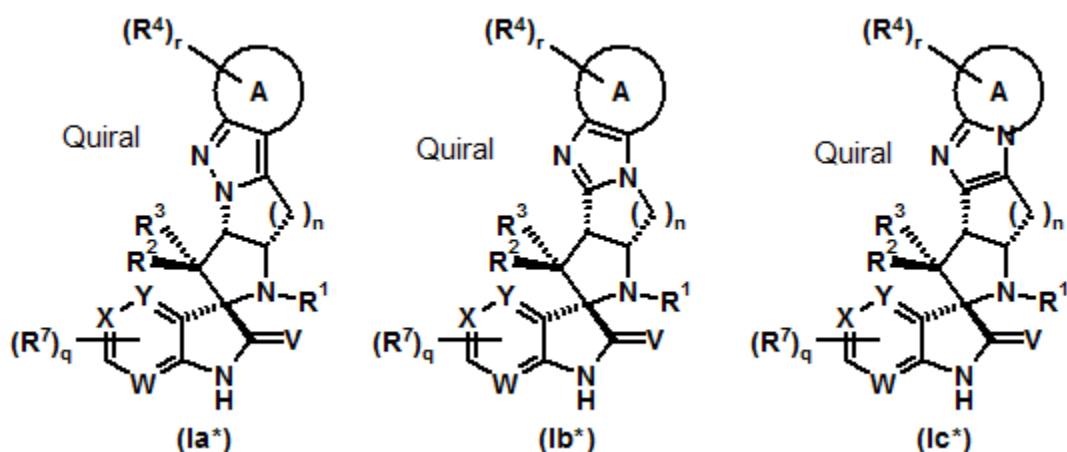
o una sal del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de la Fórmula (Ia) o (Ib) o (Ic)



o una sal del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 de la Fórmula (Ia*) o (Ib*) o (Ic*)



o una sal del mismo.

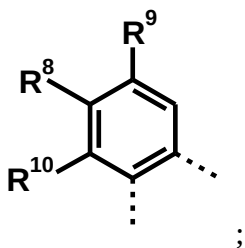
4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de -O- alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

o una sal del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^3 es hidrógeno; o una sal del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A junto con los r sustituyentes R^4 es



R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(alquil C₁₋₆)₂ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(alquil C₁₋₆)₂ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -C(O)N(alquil C₁₋₆)₂ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆;

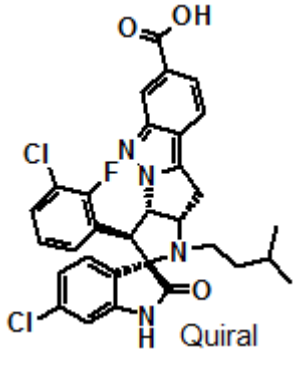
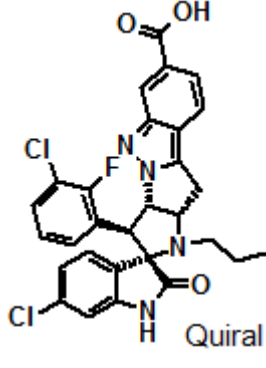
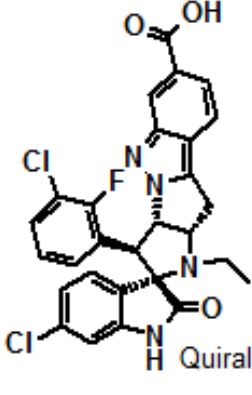
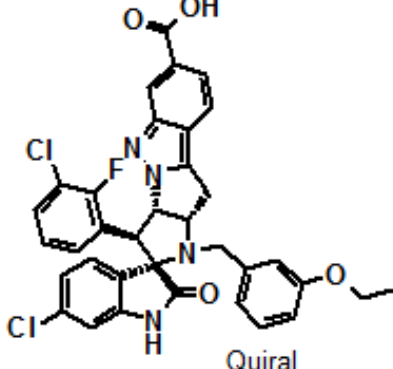
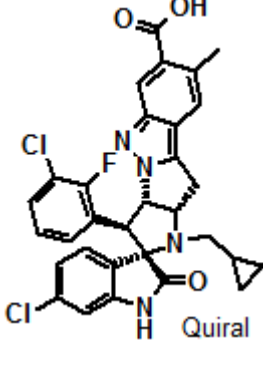
siempre que al menos uno de **R⁸** a **R¹⁰** pero no todos los de **R⁸** a **R¹⁰** sean hidrógeno; o una sal del mismo.

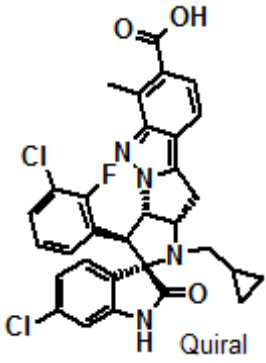
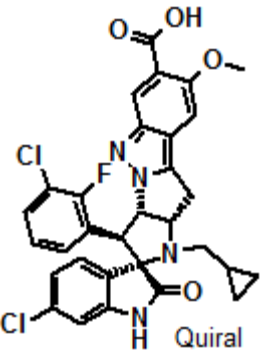
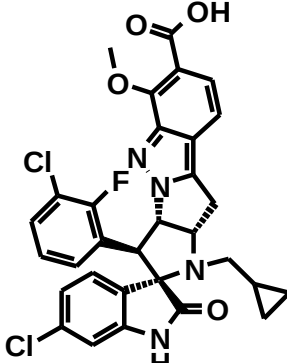
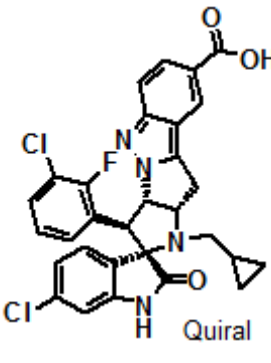
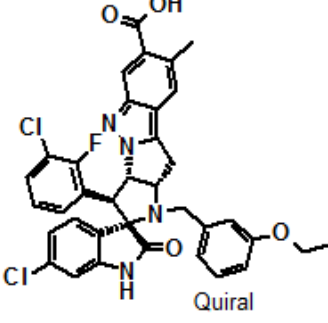
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde **n** indica el número 1 o 2; o una sal del mismo.

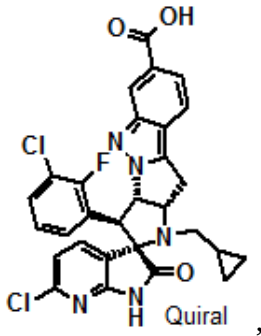
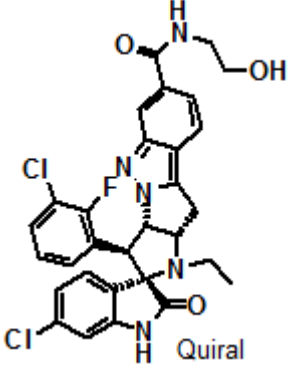
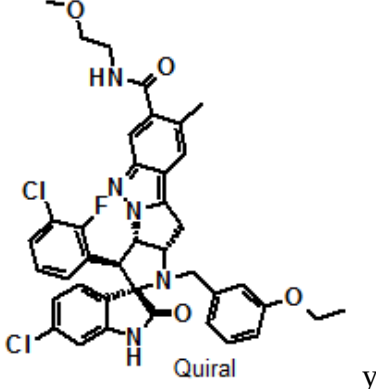
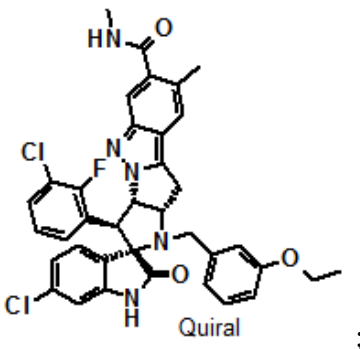
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde **W**, **X** e **Y** son -CH= siempre que el hidrógeno en cada -CH= se pueda reemplazar por un sustituyente **R⁷** si está presente; o una sal del mismo.

9. Un compuesto seleccionado de

Ia-25	
Ia-27	

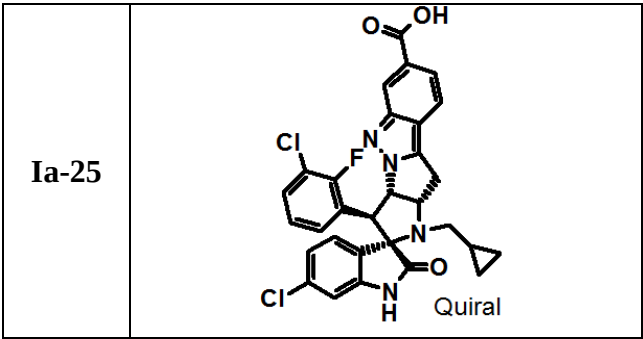
Ia-28	 Quiral
Ia-29	 Quiral
Ia-30	 Quiral
Ia-32	 Quiral
Ia-33	 Quiral

Ia-34	
Ia-35	
Ia-36	
Ia-38	
Ia-40	

Ia-43	
Ia-50	
Ia-55	
Ia-56	

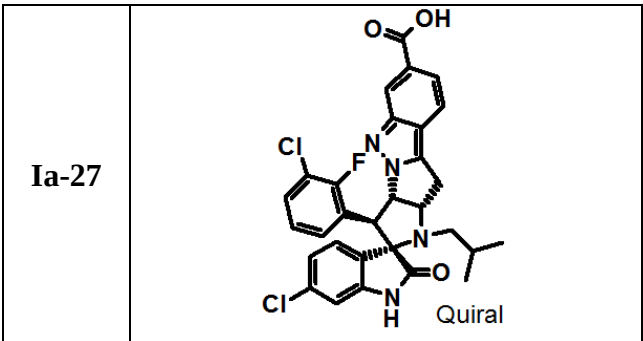
o una sal del mismo.

10. Un compuesto de Fórmula:



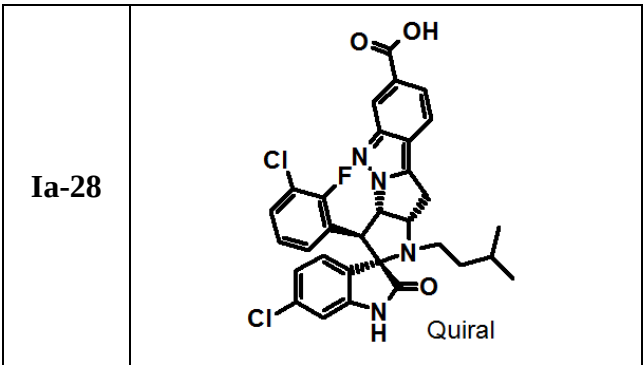
o una sal del mismo.

11. Un compuesto de Fórmula:



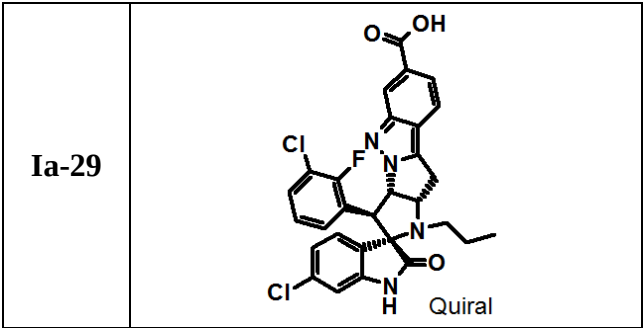
o una sal del mismo.

12. Un compuesto de Fórmula:



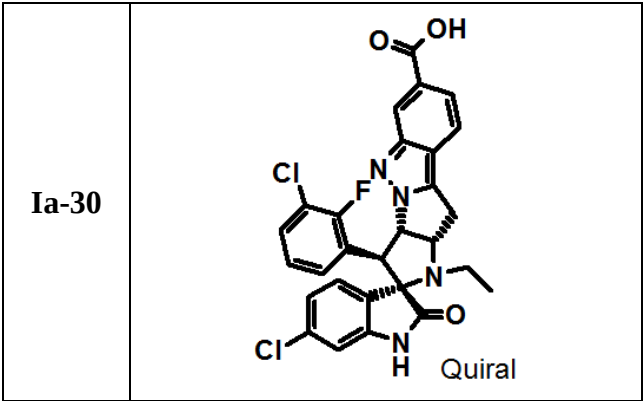
o una sal del mismo.

13. Un compuesto de Fórmula:



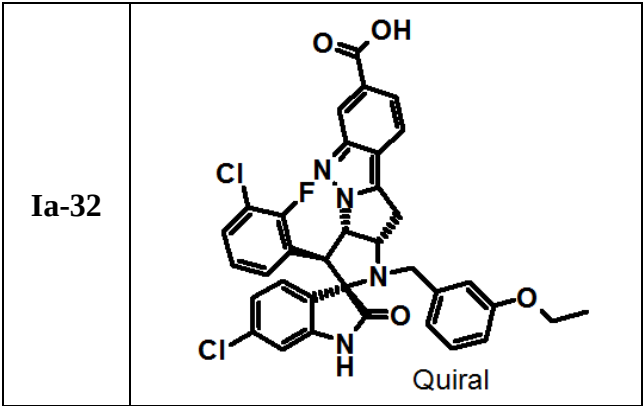
o una sal del mismo.

14. Un compuesto de Fórmula:



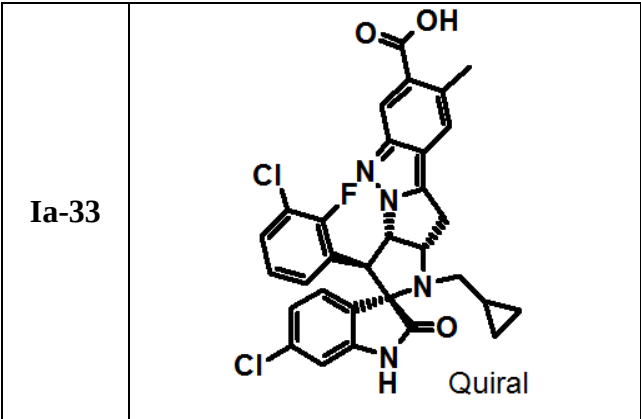
o una sal del mismo.

15. Un compuesto de Fórmula:



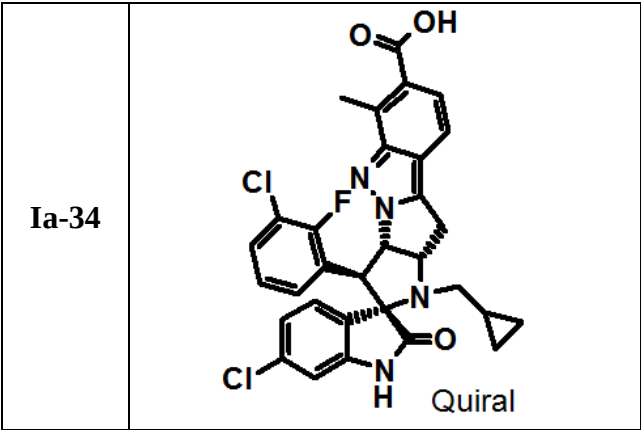
o una sal del mismo.

16. Un compuesto de Fórmula:



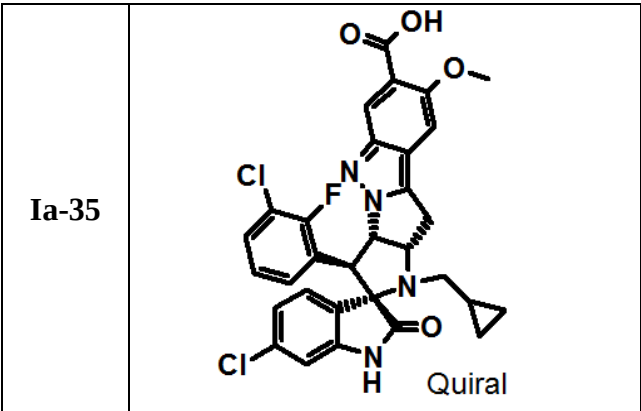
o una sal del mismo.

17. Un compuesto de Fórmula:



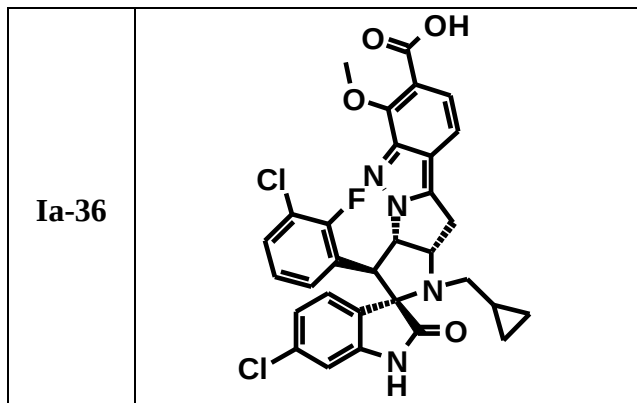
o una sal del mismo.

18. Un compuesto de Fórmula:



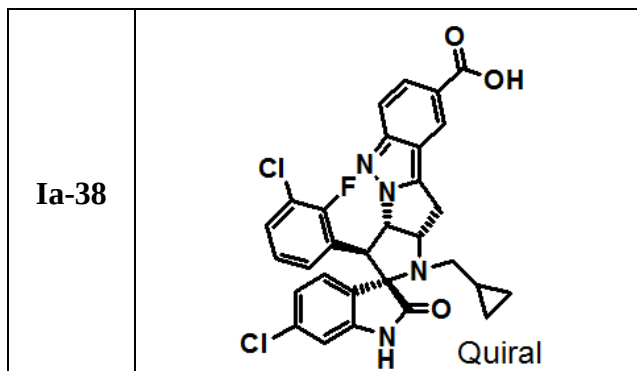
o una sal del mismo.

19. Un compuesto de Fórmula:



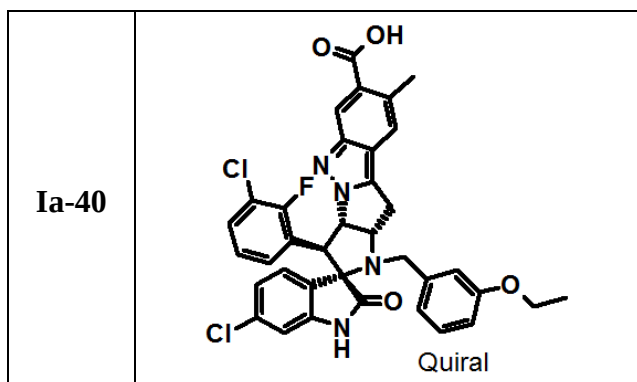
o una sal del mismo.

20. Un compuesto de Fórmula:



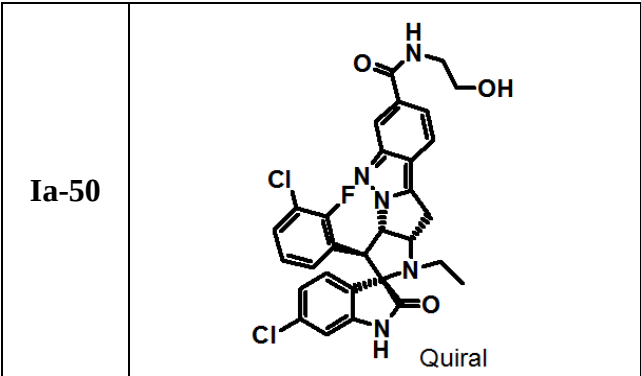
o una sal del mismo.

21. Un compuesto de Fórmula:



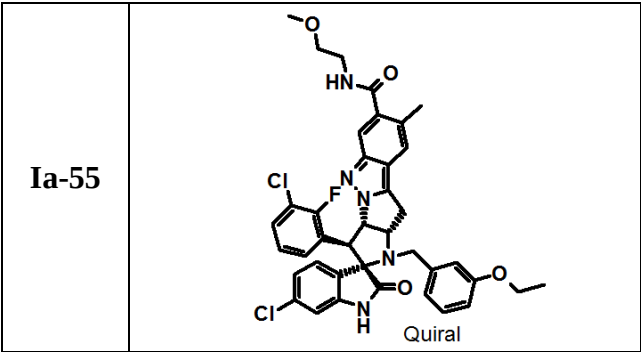
o una sal del mismo.

22. Un compuesto de Fórmula:



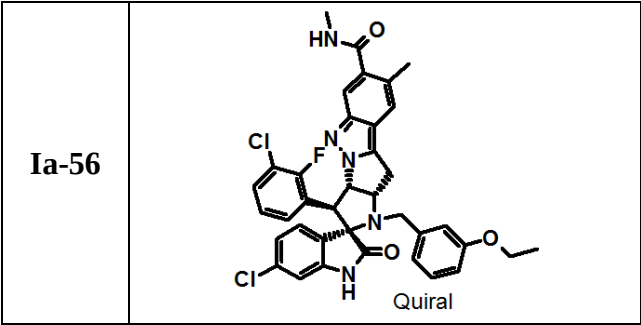
o una sal del mismo.

23. Un compuesto de Fórmula:



o una sal del mismo.

24. Un compuesto de Fórmula:



o una sal mismo.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2018/0003565

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DE ESPIRO[3H-INDOL-3,2’-PIRROLIDIN]-2(1H)-ONA Y DERIVADOS COMO INHIBIDORES DE MDM2-P53”

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2018/000049

RESPUESTA AL OFICIO No. 5273, NOTIFICADO EL 27 DE JUNIO DE 2019
(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 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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado con la respuesta al examen de forma el 21 de junio de 2018. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

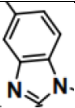
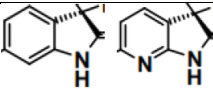
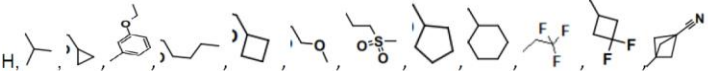
- se eliminan las Reivindicaciones 4 a 6, 9, 10, 13 y 17;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 10 a 24, que tienen soporte en el listado de compuestos de la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 15);
- las nuevas Reivindicaciones 4 a 9 y 25 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7, 8, 11, 12 y 14 a 16, respectivamente;
- se modifica la Reivindicación 1, en donde se limitaron los sustituyentes R^1 , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} , R^2 y R^3 , R^{b2} , R^{c2} , A , R^{a4} , R^{c4} , R^7 y q y se eliminaron los sustituyentes R^{f1} , R^{g1} , R^{d2} , R^{e2} , R^{c4} , R^{d4} , R^{e4} , R^{f4} , R^{g4} , n , W , X , Y , V , D , E y F ;

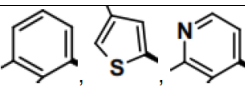
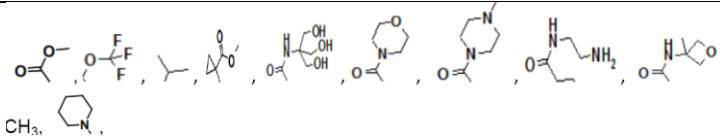
- la nueva Reivindicación 25 (antigua Reivindicación 16) ahora es dependiente de las Reivindicaciones 1 a 24;
- se reemplaza el término “una sal de este” por “una sal del mismo” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio.

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 estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- La SIC eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad, concisión y soporte del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara, ya que el término “opcionalmente” no es limitativo e impide definir el alcance de la materia reclamada. La SIC sugiere reemplazar dicho término o incluir las características opcionales en una reivindicación dependiente;
- las Reivindicaciones 1 a 14 carecen de concisión, ya que las definiciones de los sustituyentes A, F, C, E, R₁-R₄, R₇, V, X, Y y W incluyen expresiones generales y grupos funcionales tales como “alquilo C₁₋₆”, “cicloalquilo C₃₋₇” y “arilo C₆₋₁₀”, abarcando una cantidad excesiva de compuestos posibles. La SIC sugiere restringir las reivindicaciones a una generalización razonable del tipo de sustituyentes que han sido probados, es decir, aquellos que se encuentran debidamente sustentados en el Capítulo Descriptivo. El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo solo proporciona sustento para los siguientes sustituyentes:

Sustituyentes	Definiciones sustentadas en los Ejemplos
V	O
A-F-E-D	
X, Y, W	
R ¹	

R ²	H
R ³	 sustituido con halógenos or H
R ⁴	
R ⁷	Cl, CN
n	1 o 2

- las Reivindicaciones 16 y 17, carecen de soporte parcial y total en el Capítulo Descriptivo, respectivamente, dado que en este no se desarrollan composiciones por combinación de dos o más ingredientes. Adicionalmente, para las composiciones farmacéuticas por combinación es indispensable demostrar el efecto sinérgico de la combinación y no simplemente la yuxtaposición de los ingredientes o una mera expectativa del efecto.

Adicionalmente, el Despacho objeta la suficiencia del Capítulo Descriptivo y argumenta que una persona medianamente versada en la materia no estaría en la capacidad de reproducir la invención reclamada, puesto que no se desarrollan compuestos que contengan las definiciones de:

- Y = N;
- X = N;
- V = S;
- D = nitrógeno;
- E = carbono
- n = 3;
- q = 2 o 3;
- R³ = arilo C₇₋₁₀, heteroarilo de 5 y 7-10 miembros;
- A-F = heteroarilo de 5 a miembros.

b- i) En respuesta a las objeciones de la SIC, me permito en primer lugar llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito, en donde se eliminan las Reivindicaciones 4 a 6, 9, 10, 13 y 17. Por lo tanto, considero superada cualquier objeción en relación con dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, respecto a las objeciones de concisión, me permito resaltar las limitaciones introducidas en la Fórmula I de la Reivindicación 1. Particularmente, se limitaron los sustituyentes R¹ según la modalidad [A4] del Capítulo Descriptivo, R² y R³ según el alcance de la antigua Reivindicación 6, A, F y R⁴ según la modalidad [C5] del Capítulo Descriptivo, R⁷ y q según el alcance de la antigua Reivindicación 13 y se eliminaron los sustituyentes n, W, X, Y, V, D, E y F. Por lo tanto, teniendo en cuenta las drásticas limitaciones realizadas, la materia reclamada en la Reivindicación 1, constituye una generalización razonable del concepto inventivo que se encuentra divulgado y sustentado de manera clara y suficiente para que la persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, incluyendo todas las definiciones de los sustituyentes reclamados.

En adición a lo anterior, dada la relación de dependencia con la Reivindicación 1, las Reivindicaciones 2, 3 y las nuevas Reivindicaciones 4 a 9 (antiguas Reivindicaciones 7, 8, 11, 12, 14 y 15, respectivamente) también incluyen las respectivas limitaciones para los sustituyentes que abarca el compuesto de Formula (I) aquí reclamado. De esta manera, la materia reclamada fue drásticamente limitada a una generalización razonable y muy restrictiva respecto de la materia reclamada originalmente, de tal forma que para cualquier persona medianamente versada en la materia resultan claros, y comprensibles los límites y el alcance de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

No obstante y sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar 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, tal y como sucede en el presente caso. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y dicha amplitud no necesariamente implica falta de claridad.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva. Así entonces, se consideran superadas las objeciones de concisión y soporte con respecto al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

iii) Por otro lado, en relación con el término “*opcionalmente*” de la Reivindicación 1, me permito señalar que el mismo es válido en tanto es claro para cualquier experto en la materia y normalmente es aceptado en la práctica de patentes a nivel mundial. Adicionalmente, me permito reiterar que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, y no solamente para las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, el uso de dicha expresión únicamente pretende proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente están dirigidos a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender que tales expresiones son alusivas a ciertas modalidades de la invención. En el presente caso, el término “*opcionalmente*” se refiere a modalidades en las que algunos sustituyentes de la fórmula reivindicada podrían estar presentes o ausentes, particularmente, un experto en la materia entendería claramente que dicha expresión hace referencia a la presencia o ausencia de un grupo R^{b1} y/o R^{c1} como sustituyente del radical R^1 en compuestos de la Fórmula I. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia entendería que el alcance de la invención incluye compuestos ya sea con la presencia o ausencia de un grupo R^{b1} y/o R^{c1} , o que la molécula puede estar sustituida por uno o más sustituyentes, como cualquier libro de química orgánica básica lo enseña.

iv) Respecto a la objeción sobre la nueva Reivindicación 25 (antigua Reivindicación 16), me permito resaltar que dicha reivindicación se encuentra dirigida a una composición farmacéutica, no una combinación de dos o más ingredientes tal y como lo afirma la SIC. Por lo tanto, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo es completamente clara para la persona medianamente versada en la materia en tanto su característica esencial es que comprende los compuestos reclamados en la presente solicitud, es decir, la definición específica de otros ingredientes y de sus cantidades limitaría injustamente la materia reclamada, en tanto lo que hace inventiva a la composición es el agente activo que comprende, no los excipientes adicionales. Es decir, la patentabilidad de una composición en general radica en que los compuestos de la invención

revistan de novedad y nivel inventivo. De hecho, las modalidades que contienen elementos adicionales (por ejemplo, cualquier combinación de excipientes, vehículos, cantidades, etc.), caen dentro del alcance de la invención y deberían estar cubiertas de igual manera por las reivindicaciones. En consecuencia, dicha reivindicación resulta clara y concisa, pues se encuentra definida en función de las características que la distinguen del arte previo y encuentra soporte en las páginas 54 a 56 del Capítulo Descriptivo.

v) En vista de lo anteriormente expuesto y en relación con el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero que este cumple con los requisitos de claridad y concisión y se encuentra debidamente soportado en el Capítulo Descriptivo, de acuerdo con las limitaciones realizadas a los sustituyentes y el significado de las expresiones utilizadas. Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por la SIC con respecto a falta de claridad, concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo, del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

vi) Finalmente, en relación con el Capítulo Descriptivo, me permito nuevamente señalar que teniendo en cuenta las drásticas limitaciones sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el Capítulo Descriptivo sí divulga la invención de manera suficiente y completa. Particularmente, los compuestos e intermediarios ejemplificados en las Tablas 1 a 48 presentan el sustento adecuado para los compuestos aquí reclamados, lo que permitiría que una persona versada en la materia desarrollara la invención sin necesidad de acudir a información adicional o experimentación excesiva por lo que las divulgaciones del Capítulo Descriptivo resultan suficientes para dar soporte a todo el alcance reclamado.

Adicionalmente, y respecto a la afirmación de la SIC sobre el hecho de que una persona medianamente versada en la materia no estaría en capacidad de reproducir la invención reclamada en tanto no se desarrollan compuestos con las definiciones particulares que cita para determinados sustituyentes, me permito resaltar en cuanto a los sustituyentes A y F, que el grupo A representa un anillo, mientras que D, E y F representan carbono o nitrógeno, de tal manera que, contrario a las afirmaciones del Despacho, D, E y F no pueden ser un heteroarilo de 5 miembros, y todas las opciones para D, E y F están representadas en las Fórmulas Ia, Ib y Ic y en los ejemplos.

Por otra parte, el Capítulo Descriptivo ilustra la actividad biológica exhibida por los compuestos aquí reclamados que los caracteriza como inhibidores de la interacción entre MDM2 y p53, lo que resulta en una restauración de la función de p53 y consecuentemente una inhibición sobre la proliferación de células tumorales. Por lo tanto, el efecto mostrado por los compuestos ejemplificados, puede ser perfectamente extrapolado a todo el alcance reivindicado, en vista de las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. Agradezco la opinión favorable de la SIC en cuanto al reconocimiento de la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de la presente invención, en vista de que no fue encontrado arte previo que anticipe el objeto de la solicitud.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por 8 reivindicaciones adicionales;
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.