

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. Y KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DERIVADOS DE 1-(1H-INDOL-3-IL)-2-(4-CLORO-2-(2-METOXIFENIL)-2-((3-METOXI-5(METILSULFONIL)FENIL)AMINO)ETANONA COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN VIRAL DEL DENGUE".-Clase C07D 471/08.-Expediente número NC2017/0012381.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación en línea el 5 de diciembre de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **14437** en relación con el título de la solicitud, el sustento del capítulo reivindicatorio y la descripción, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y 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. TÍTULO DE LA SOLICITUD.

En primer lugar, la Señora Examinadora señala que el título de la presente solicitud es muy general y no hace referencia a los compuestos objeto de la invención.

En respuesta a la anterior objeción, me permito expresar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE 1-(1H-INDOL-3-IL)-2-(4-CLORO-2-(2-METOXIFENIL)-2-((3-METOXI-5(METILSULFONIL)FENIL)AMINO)ETANONA COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN VIRAL DEL DENGUE"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención pues hace referencia a los compuestos de la misma, junto sus características técnicas funcionales como lo es su actividad biológica. Por consiguiente, este nuevo título supera la objeción presentada por la Señora Examinadora.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

En segundo 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 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:

- ✓ **Reivindicación 1**: tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, en la cual se ha eliminado la referencia de los solvatos y polimorfos de los compuestos reclamados.
- ✓ **Reivindicación 2**: corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada, en la cual se ha eliminado el compuesto #10 de la lista de compuestos reclamados y la referencia de los solvatos y polimorfos de los mismos.
- ✓ **Reivindicaciones 3, 4 y 5**: corresponden a nuevas reivindicaciones, las cuales reclaman compuestos específicos de la presente invención. Estas nuevas reivindicaciones presentan sustento en las páginas 4, 5, 41 y 42 de la solicitud PCT.
- ✓ **Reivindicaciones 6, 7 y 8**: corresponden a nuevas reivindicaciones que reclaman respectivamente compuestos de la presente invención en una forma cristalina, amorfa y no solvatada. Estas nuevas reivindicaciones presentan sustento en las páginas 6 y 7 de la solicitud PCT.
- ✓ **Reivindicación 9**: corresponde a una nueva reivindicación que reclama solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 8. Esta nueva reivindicación presenta sustento en las páginas 4, 6 y 7 y en los ejemplos de síntesis de los compuestos de la solicitud PCT.

- ✓ **Reivindicación 10:** corresponde a una nueva reivindicación que reclama polimorfos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 6 y 8. Esta nueva reivindicación presenta sustento en las páginas 4, 6, 7, y en los ejemplos de síntesis de los compuestos 4 y 8 de la solicitud PCT.
- ✓ **Reivindicación 11:** tiene como base la reivindicación 3 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para ser ahora dependiente de las nuevas reivindicaciones 1 a 10.

De esta forma, el **capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por 11 reivindicaciones**, el cual cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la memoria descriptiva y se refiere de manera clara y concisa a compuestos derivados de 1-(1H-indol-3-il)-2-(4-cloro-2-(2-metoxifenil)-2-((3-metoxi-5(metilsulfonil)fenil)amino)etanona, objeto de la presente solicitud.

4.2 **Sustento del capítulo reivindicatorio.**

Frente al sustento del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la Señora Examinadora menciona lo siguiente:

- *"Las Reivindicaciones 1-3 no están enteramente sustentadas en la Descripción porque menciona los «solvatos o polimorfos» de los cuales no hay evidencia del desarrollo de compuestos donde se incorporan solventes dentro de ellos, o de formas cristalinas, o de la obtención de formas cristalinas donde se incorporen solventes dentro de ella. Se sugiere realizar las respectivas aclaraciones."*

Frente a dicho señalamiento, en primer lugar me remito a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde en las reivindicaciones citadas por la Examinadora, la referencia de solvatos y polimorfos se ha eliminado. No obstante, respetuosamente me permito manifestar mi desacuerdo con la Señora Examinadora por los motivos que se expondrán a continuación.

Con respecto a los polimorfos de los compuestos reclamados, me permito llamar la atención de la Examinadora al hecho de que la descripción en la página 7 recita que: *"Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como productos amorfos o cristalinos. Se pueden obtener, por ejemplo, como masas compactas sólidas, polvos o películas mediante métodos tales como la precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación."*

Adicionalmente, me permito dirigirme al ejemplo de síntesis de los compuestos 4 y 8 en donde textualmente se indica:

- "El compuesto se **cristalizó en CH₃CN/diisopropiléter** para dar 2-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)amino)-1-(6-metoxi-5-metil-1H-indol-3-il)etanona"
- "El compuesto se **cristalizó en diisopropiléter/CH₃CN** para dar 2-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-((3-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)amino)-1-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)etanona".

De esta forma, resulta evidente que los polimorfos de los compuestos de la invención presentan pleno sustento en la descripción.

Ahora bien, con respecto a los solvatos de los compuestos reclamados, me permito indicar que la página 6 de la descripción recita lo siguiente: "Los compuestos de la invención también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol".

Asimismo, me permito afirmar que una persona versada en la materia conoce cómo se lleva a cabo la obtención de un compuesto orgánico en forma de un solvato. Así pues, resulta que **cuando la síntesis de un compuesto se lleva a cabo en un solvente** (como es el caso en la presente solicitud), el producto se obtiene en forma de solvato del solvente empleado en la síntesis. Por lo tanto, los solvatos reclamados presentan pleno sustento en la descripción de la invención en los ejemplos de síntesis de los compuestos (e.g, Ejemplos 2 a 6 de la descripción).

Aunado a lo anterior también me permito citar la Guía de Exámenes de Patentes en su numeral 2.6.7.3, el cual indica que:

"Además cuando la descripción divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención, mediante ejemplos debe verificar si con ellos se puede establecer la generalización de las reivindicaciones, con base en la información suministrada en la descripción, y/o usando los métodos de rutina o análisis"

Teniendo en cuenta lo mencionado, me permito afirmar que a lo largo de la descripción se presentan ejemplos en donde los compuestos son obtenidos ya sea en formas cristalinas, en formas amorfas o en solvatos, así mismo, una persona versada en la materia a partir del uso de métodos de rutina o análisis puede obtener la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado (polimorfos/solvatos) sin ningún inconveniente. Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado sí se encuentra debidamente soportado en la descripción.

Presentados estos argumentos, amablemente solicito a esa Oficina dar por superada la objeción presentada a este respecto.

5. **DESCRIPCIÓN.**

Finalmente, frente a la descripción de la solicitud la Señora Examinadora realiza el siguiente comentario:

- *"La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla) ya que no se evidencia la obtención de solvatos ni de polimorfos".*

Teniendo en cuenta la objeción mencionada, me remito a los argumentos presentados en la sección 4.2 del presente memorial. En este sentido, de nuevo me permito afirmar que la descripción presentada permite que una persona versada en la materia pueda reproducir la invención.

Es así como la descripción divulga la obtención de formas cristalinas en la síntesis de los compuestos 4 y 8; de la misma forma, un producto se obtiene en forma de solvato cuando la síntesis de un compuesto orgánico se lleva a cabo en un solvente (como es el caso de la presente solicitud), por lo tanto, la descripción provee ejemplos de formación de solvatos.

Finalmente, respetuosamente me permito señalar que realizar una restricción a la materia basándose únicamente en los ejemplos presentados, sería hacer una limitación injusta de la materia, pues las reivindicaciones, tal como se presentan junto con la descripción, son suficientemente claras para que la persona versada en la materia pueda reproducir la invención.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito afirmar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos derivados de 1-(1H-indol-3-il)-2-(4-cloro-2-(2-metoxifenil)-2-((3-metoxi-5(metilsulfonil)fenil) amino)etanona los cuales presentan pleno sustento en la descripción, cumpliendo así con lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Asimismo, con base en los argumentos presentados se demostró que las enseñanzas de la descripción son suficientes para que una persona versada en la materia

pueda reproducir la materia reclamada sin ningún inconveniente. Por ende, amablemente solicito a esa Oficina conceder el privilegio de patente a la solicitud en referencia.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- (a) Copia de las páginas **62 a 65** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado que consta de **11 reivindicaciones** y que reemplaza al actualmente presentado.

8. Adicionalmente, informamos que el **pago** por la reivindicación **11** se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

9. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

10. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

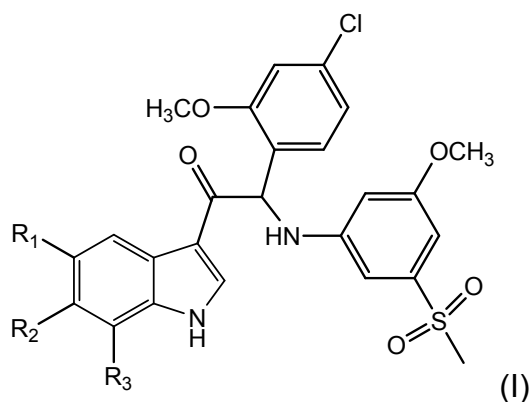
Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

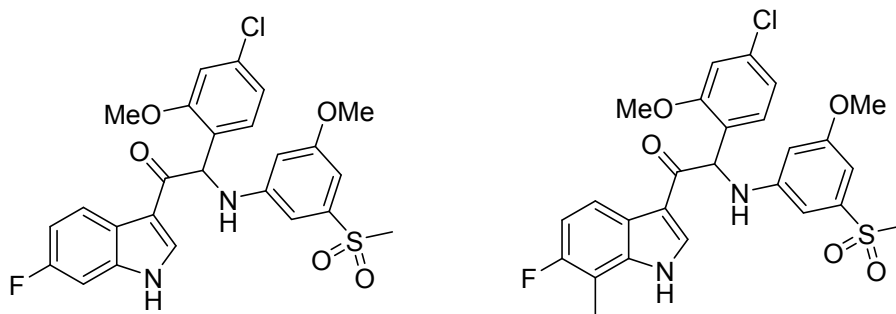
1. Un compuesto de fórmula (I)

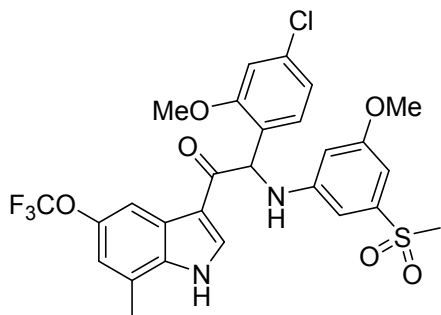
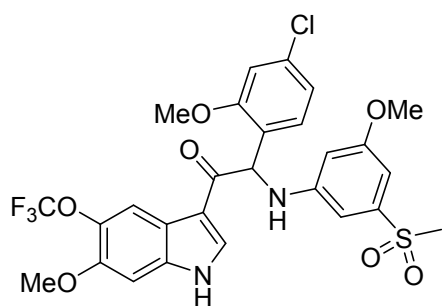
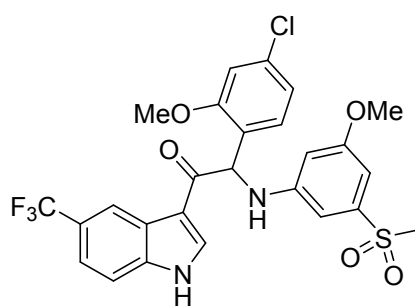
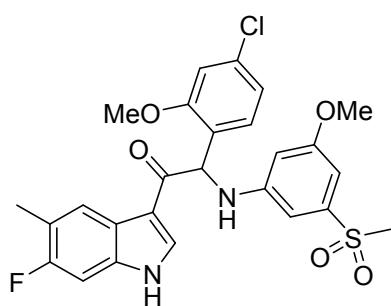
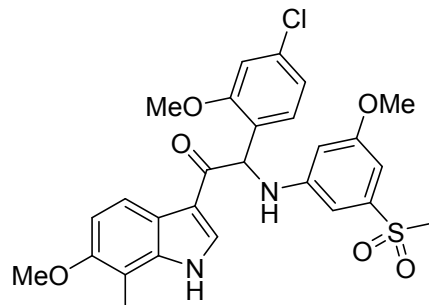
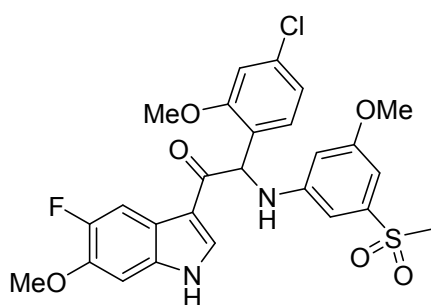
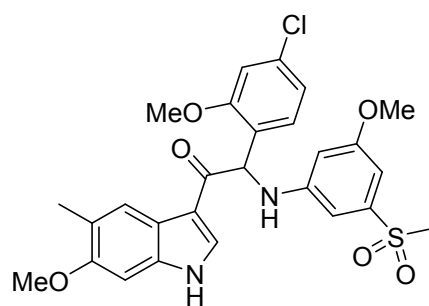
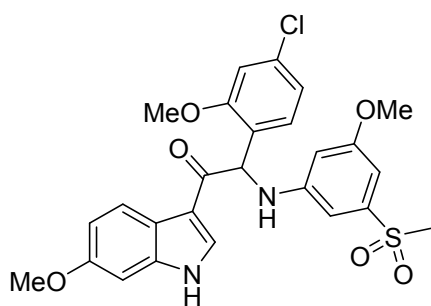


una forma estereoisomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un grupo indol mono o disustituido; dicho compuesto se selecciona del grupo en el que:

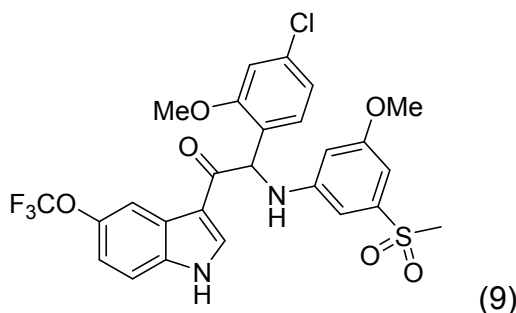
- R_1 es H, R_2 es F y R_3 es H o CH_3 ,
- R_1 es H, CH_3 o F, R_2 es OCH_3 y R_3 es H y
- R_1 es H, R_2 es OCH_3 y R_3 es CH_3 ,
- R_1 es CH_3 , R_2 es F y R_3 es H,
- R_1 es CF_3 o OCF_3 , R_2 es H y R_3 es H,
- R_1 es OCF_3 , R_2 es OCH_3 y R_3 es H y
- R_1 es OCF_3 , R_2 es H y R_3 es CH_3 .

2. Un compuesto o su forma estereoisomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto se selecciona entre el grupo:





3. Un compuesto de fórmula 9



o su forma estereoisomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho compuesto es: Enantiómero 9A,

en donde

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.26 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.55 - 6.62 (m, 2 H) 6.91 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H) 6.98 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1 H) 7.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.21 (dd, $J=8.8$, 1.8 Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 12.29 (br s, 1 H)

LC/MS (método LC-A): R_t 1.20 min, MH^+ 583

$[\alpha]_D^{20}$: +130.3° (c 0.555, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): R_t 3.10 min, MH^+ 583, pureza quiral 100%.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho compuesto es: Enantiómero 9B,

en donde

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.26 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.56 - 6.62 (m, 2 H) 6.92 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H) 6.98 (dd, $J=8.1$, 2.0 Hz, 1 H) 7.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.8$, 1.8 Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 12.30 (br s, 1 H)

LC/MS (método LC-A): R_t 1.20 min, MH^+ 583

$[\alpha]_D^{20}$: -133.2° (c 0.5, DMF)

SFC quiral (método SFC-E): R_t 3.50 min, MH^+ 583, pureza quiral 100%.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho compuesto está en una forma cristalina.
7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho compuesto está en una forma amorfa.
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho compuesto está en una forma no solvatada.
9. Un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Un polimorfo farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una forma estereoisomérica, una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.