

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2018/0006527

Asunto: Solicitud de patente para: COMPUESTOS DEPSIPEPTÍDICOS
CÍCLICOS CON ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA

Solicitante: Merial INC.

Fecha de solicitud: 25 DE JUNIO DE 2018

RESPUESTA A TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 2912 notificado el 02 de marzo de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 49 reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se eliminó la expresión “*uno o más*” de las Reivindicaciones 1, 4, 10, 12, 34 a 44;
- se eliminó la expresión “*opcionalmente sustituido*” de las Reivindicaciones 43, 44 y 48; y
- se eliminó la palabra “*juntos*” de frases en que no se pierdo el sentido a comunicar en la Reivindicación 1;

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. EN CUANTO AL TÍTULO

El Examinador señala que el título de la presente invención no corresponde con el objeto de la solicitud y sugiere modificarlo a “COMPUESTOS DEPSIPEPTÍDICOS CÍCLICOS CON ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA”. Respetuosamente llamo la atención del Examinador en que el título de la presente invención fue así modificado en el radicado del 4 de diciembre de 2019 en respuesta al anterior Oficio (8300 del 15 de agosto de 2019) que corresponde al segundo examen de fondo. Por lo tanto, deseo solicitar que la modificación del título presentada el 4 de diciembre de 2019 se vea reflejada, de tal forma que ahora lea:

“COMPUESTOS DEPSIPEPTÍDICOS CÍCLICOS CON ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA”

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD O CONCISIÓN DE LAS REIVINDICACIONES

En primer lugar, respetuosamente llamo la atención del Examinador en que, en el radicado del 4 de diciembre de 2019, en respuesta al segundo examen de fondo, se modificó el Capítulo Reivindicatorio según lo sugerido en dicho examen de fondo y se dio respuesta a las objeciones de claridad y concisión que son las mismas objeciones del examen de fondo al que responde el presente memorial. De esta manera, contrario a lo que el Examinador afirma, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado el 4 de diciembre de 2019, se observa que:

- las Reivindicaciones 2 a 48 no presentan la expresión “*depsipéptido cíclico antihelmíntico*”;
- la Reivindicación 10 sí incluye el residuo haloalquilo C₁-C₃ dando claridad a las Reivindicaciones 11 y 12;
- la Reivindicación 12 no incluye el término “*cicloalquilo*”, pues fue sustituido por el término “*carbocíclico no-aromático*”. Esta reivindicación no presenta los grupos alquilo C₁-₄, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃ como sustituyentes;

- las Reivindicaciones 16 y 17 sí presentan modalidades que no se encuentran en otras reivindicaciones, pues expresan su dependencia de las Reivindicaciones 4 a 13 y 10 a 16, respectivamente;
- la Reivindicación 34 no presenta las estructuras C7, C8, C10, C11 a C13, C17 y C21 a C26;
- las Reivindicaciones 35 a 38 están recitadas de manera que resulta claro que únicamente el grupo 2-metilpropil es sustituido;
- la Reivindicación 39 no presenta las estructuras C10 y C23;
- las Reivindicaciones 43, 44, 45 y 47 no son dependientes de la Reivindicación 39;
- la Reivindicación 46 no incluye el grupo ciano y sí recita que el heterociclilo de 6 miembros es el que puede estar sustituido con fluoro o trifluorometilo; y
- las Reivindicaciones 47 y 48 dependen de la 44, pero esta última no depende de la 39.

En segundo lugar, llamo la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado junto con el presente memorial, el cual contiene las modificaciones del Capítulo Reivindicatorio radicado el 4 de diciembre de 2019 e incluye las modificaciones adicionales mencionadas en el numeral I del presente memorial. Con este último Capítulo Reivindicatorio modificado, amablemente solicito al Examinador considerar como superadas las objeciones a las Reivindicaciones 1, 4, 10, 11, 12 y 34 a 44, pues la expresión “*uno o más*” fue eliminada; así como a las Reivindicaciones 43 y 44, pues la expresión “*opcionalmente sustituido*” fue eliminada.

Ahora bien, en cuanto a la objeción a la Reivindicación 1 porque supuestamente la expresión “*juntos*” es redundante, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador, pues, de ser eliminada esta palabra de la redacción en frases como “ R^1 y $R^{1'}$ juntos y/o R^2 y $R^{2'}$ juntos en forma independiente forman una cadena carbonada de 2-6 miembros para formar un anillo”, la frase quedaría ambigua y no sería claro por cuáles grupos es formado el anillo. No obstante, a pesar de no concordar con la opinión del Examinador y con la intención de facilitar el trámite de la presente solicitud, la palabra “*juntos*” fue eliminada de frases donde esta modificación no implica la pérdida del sentido requerido. Así entonces, respetuosamente solicito al Examinador considerar superada la objeción al respecto.

Finalmente, en respuesta a la objeción en la que el Examinador considera que el Capítulo Reivindicatorio no es claro porque presente una “*excesiva cantidad de preferencias*”, deseo aclarar que al Solicitante le asiste el derecho de reclamar la protección para la

totalidad del concepto inventivo desarrollado, que en la presente invención comprende los compuestos de Fórmula (I), los cuales están adecuadamente soportados por los más 2500 compuestos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo.

A este respecto, vale la pena resaltar que, dentro del ámbito de las patentes es un hecho conocido que los ejemplos específicos son únicamente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la invención desarrollada. Así entonces, no existe obligación alguna de realizar una limitación exclusivamente a las modalidades o compuestos que se encuentren probados o sustentados en los ejemplos. Más específicamente, la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (Guía de la SIC) en su numeral 2.7.2 establece que:

“...la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción.”¹

Por lo tanto, restringir adicionalmente el número de sustituyentes en el compuesto reclamado, limitaría injustificadamente el alcance de la protección al cual el inventor tiene derecho.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D5	ES2211558	“COMBINACIÓN ENDOPARASITICIDA SINÉRGICA QUE CONTIENE DISPÉPTIDO	27 de marzo de 2002

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.7.2.

		CÍCLICOS Y PEDRAZINAS”	
D7	EP0626375A1	“OCTACYCLODEPSIPEPTIDES HAVING ENDOPARASITICIDAL ACTIVITY”	16 de mayo de 1994

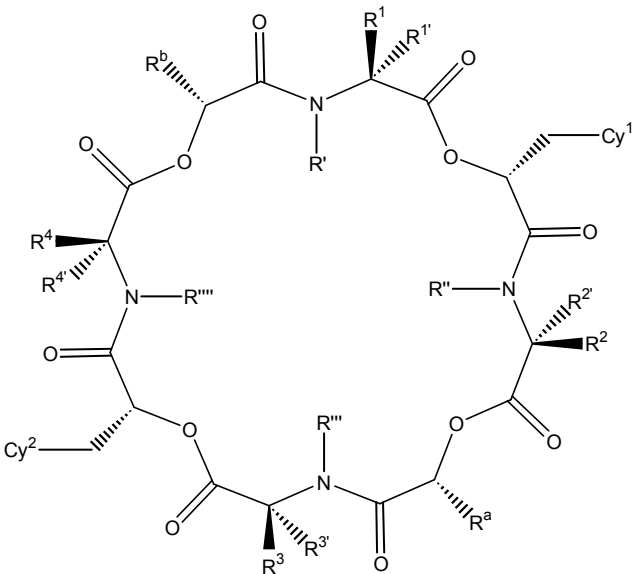
V.

EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Antes de abordar la argumentación a favor del nivel inventivo de los compuestos de la presente invención, deseo llamar la atención del Examinador en que el Oficio al que este memorial da respuesta es confuso, porque, en primer lugar, analiza las reivindicaciones radicadas el 30 de abril de 2019, cuando el último capítulo que había sido radicado y debió ser estudiado corresponde al radicado el 4 de diciembre de 2019; y, en segundo lugar, a pesar de que el estado de la técnica citado corresponde a los documentos D5 y D7, el Examinador se refiere a un documento D1 en el primer párrafo siguiente a la Tabla1, a unos documentos D1 y D2 en el segundo párrafo siguiente a la Tabla1 y, a un documento D6 en el tercer párrafo siguiente a la Tabla1.

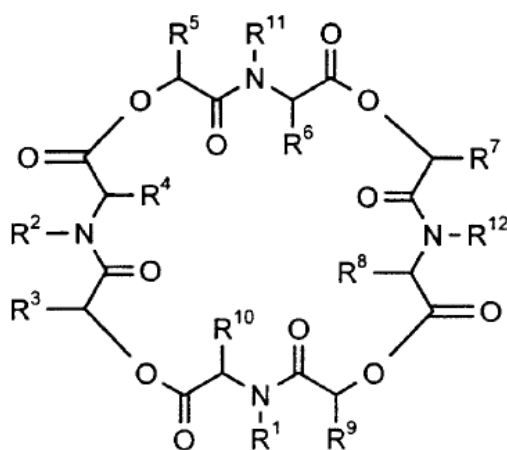
Sin embargo, con el fin de facilitar el trámite de la presente invención, respecto a la objeción por nivel inventivo, quisiera señalar que se interpreta que el Examinador concluye que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D5 y D7. Respecto a lo cual, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador debido a lo siguiente:

En primer lugar, me permito señalar que la presente invención se refiere en la Reivindicación 1 a un compuesto depsipéptido cíclico de fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico o veterinario del mismo:



en donde Cy¹, Cy², R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R', R'', R''', R''', R''', R^a y R^b son definidos como se presenta en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial. Particularmente, el compuesto de la presente invención tiene actividad antihelmíntica, que también puede ser entendida como actividad parasiticida.

Con el ánimo de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Examinador, considero a D5 como el arte previo más cercano a la presente invención, el cual divulga la combinación de piperazinas para aumentar el efecto endoparasiticida de depsipéptidos cíclicos (página 2, líneas 3 a 6), donde el compuesto depsipeptido tiene fórmula (I):



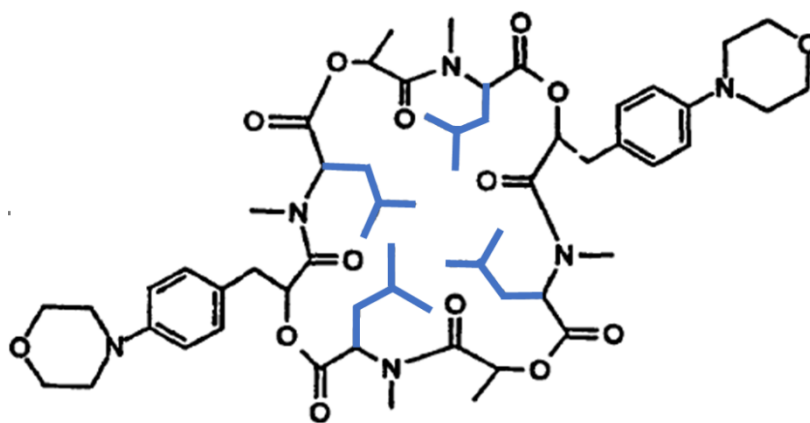
Fórmula I de D1.

Así, la principal diferencia entre los compuestos depsipéptido de la presente invención y el depsipéptido en D5 es que R¹ a R⁴ son cadenas de alquilo sustituidas con un carbociclo no aromático.

Particularmente, D5 enseña que R⁴, R⁶, R⁸ y R¹⁰, que corresponden a R¹ a R⁴ en la presente invención, pueden ser “(...) alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, de cadena lineal, alqueno con 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, que pueden estar substituidos, en caso dado, por hidroxilo, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi, por carboxamida, por imidazolilo, por indolilo, por guanidino, por SH o por alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, así como significan arilo o aralquilo que pueden estar substituidos por halógeno, por hidroxilo, por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (...)” subrayado fuera del texto (página 2, líneas 62 a 67). Es decir que, D5 revela que R⁴, R⁶, R⁸ y R¹⁰, que corresponden a R¹ a R⁴ en la presente invención, pueden ser un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos o un cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, pero no revela que tales sustituciones correspondan a una

cadena lineal de 1 a 5 carbonos unida a un cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, como lo requieren los compuestos de la presente invención.

Más allá de esto, el compuesto “depsipéptido I” probado en los ejemplos de actividad biológica de D5 (página 13, líneas 4 a 22) es el conocido en el campo técnico como emodepsido. Este compuesto incluye grupos isobutilo no sustituidos en las posiciones R⁴, R⁶, R⁸ y R¹⁰ del depsipéptido de D5, como se puede observar a continuación:



Depsipéptido I de D5

Es decir, que tales posiciones (equivalentes a las posiciones R¹ a R⁴ en la presente invención) no tienen un alquilo C₁₋₃ o un haloalquilo C₁₋₃ que estén sustituidos con un anillo cicloalquilo de 3 a 8 carbonos como los compuestos de la presente invención lo requieren.

Aunado a esto, D5 tampoco revela compuestos en los que haya, de forma equivalente a los compuestos de la presente invención, un grupo R que forme un espirociclo de 2 a 6 miembros con su respectivo R' adyacente.

De esta manera, deseo resaltar que, en primer lugar, las enseñanzas de D5 están orientadas a mejorar la actividad parasitica de un depsipéptido mediante el empleo de un segundo fármaco como una piperazina; y, en segundo lugar, el depsipéptido de D5 enseña que las posiciones R⁴, R⁶, R⁸ y R¹⁰, que corresponden a R¹ a R⁴ en la presente invención, son isobutilo. Es decir, las enseñanzas de D5 revelan que la sustitución con isobutilo influencia la actividad parasitica y no enseña el efecto sobre esta actividad por introducirse una modificación de dicha sustitución a una estructura alquilo C₁₋₃ o un haloalquilo C₁₋₃ que estén sustituidos con un anillo cicloalquilo de 3 a 8 carbonos, como en la presente invención.

En otras palabras, la sustitución con isobutilo es esencial para el depsipéptido de D5 y, por lo tanto, la persona versada en la materia no hubiera estado motivada a cambiar esta sustitución, por ejemplo, a una estructura alquilo C_{1-3} o un haloalquilo C_{1-3} que particularmente estén sustituidos con un anillo cicloalquilo de 3 a 8 carbonos.

El efecto técnico asociado a las diferencias mencionadas anteriormente es que los compuestos de la presente invención tienen una actividad antihelmíntica incrementada contra *Haemonchus contortus* y *Dirofilaria immitis*, como se evidencia en los ejemplos de actividad biológica en el Capítulo Descriptivo (desde la página 537). De manera que, los compuestos que incluyen la sustitución de R^1 a R^4 con una cadena de alquilo sustituida con un carbociclo no aromático de la presente invención tienen actividades antihelmínticas menores a $0.1\mu M$ contra dichos parásitos particularmente evaluados.

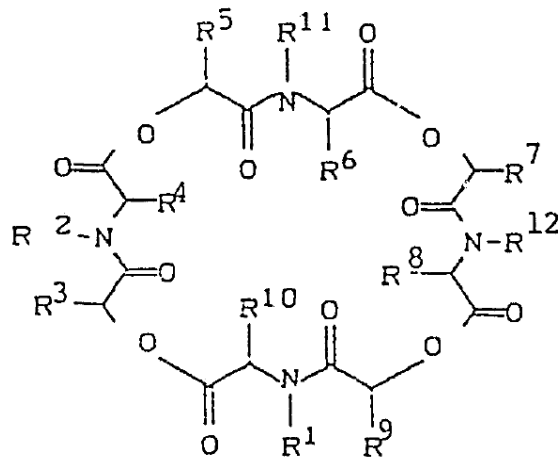
Teniendo en cuenta lo anterior, según la Guía de la SIC, el problema técnico debería plantearse como: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*²

Así entonces, el problema técnico a ser resuelto por la presente invención debe formularse de la siguiente manera: *“¿Cómo modificar el depsipéptido de D5 para obtener mayor actividad antihelmíntica contra Haemonchus contortus y Dirofilaria immitis?”*

Sin embargo, D5 no revela que el depsipéptido presente actividad antihelmíntica contra *Haemonchus contortus* y *Dirofilaria immitis*. Adicionalmente, este documento no sugiere una motivación para modificar los sustituyentes en las posiciones R^4 , R^6 , R^8 y R^{10} para obtener el depsipéptido de la presente invención sustituido en R^1 a R^4 (relativas a R^4 , R^6 , R^8 y R^{10} en D5) con un alquilo C_1-C_3 o un haloalquilo C_1-C_3 sustituidos con un carbociclo no aromático C_3-C_8 o un espirociclo en las posiciones de los grupos R y R'. De manera que, la persona versada en la materia no encontraría en las enseñanzas de D5 alguna motivación para modificar estas sustituciones con el fin de aumentar la actividad antihelmíntica de un depsipéptido.

Ahora bien, en cuanto a D7 como documento complementario, este se refiere a compuestos depsipeptídicos cíclicos de fórmula (I)

² Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», 2014, sec. 2.13.5.1.



Fórmula (I) de D7,

en donde R^4 , R^6 , R^8 y R^{10} son equivalentes a las posiciones de R^1 a R^4 de la presente invención y; R^3 , R^5 , R^7 y R^9 equivalen en la presente invención a Cy^1 , R^a , Cy^2 y R^b , respectivamente.

En particular, D7 define que los sustituyentes que corresponden a las posiciones de R^1 a R^4 de la presente invención pueden ser alquilo C_1-C_5 , alquenilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 que están directamente unidos al anillo de depsipéptido o pueden ser arilo (esto es, aromático) o heteroarilo unido al anillo a través de un grupo alquilo (es decir, aralquilo o heteroarilmetilo) (Reivindicación 1). Sin embargo, los compuestos de D7 no abarcan los compuestos reclamados en la presente invención, porque las variables R^4 , R^6 , R^8 y R^{10} no son alquilo C_1-C_3 sustituido con un carbociclo no aromático de 3 a 8 miembros. Así entonces, D7 no describe ni sugiere los compuestos reclamados en la presente invención y la persona versada en la materia no se podría guiar en las enseñanzas de D7 para llegar a los compuestos reclamados, porque D7 describe compuestos en los que las variables R^4 , R^6 , R^8 y R^{10} , correspondientes a R^1 a R^4 en la presente invención, son completamente diferentes.

Respecto al efecto técnico, D7 tampoco anticipa el efecto obtenido por los compuestos de la presente invención. Así, la actividad contra *Haemonchus contortus* que muestran los compuestos de D7 no es susceptible de ser comparada con la actividad de los compuestos reclamados en la presente invención, pues este documento no revela la actividad *in vitro* contra *Haemonchus contortus*. Del mismo modo, D7 no prueba ninguna actividad adicional contra *Dirofilaria*, mientras que en la presente invención fueron probados los compuestos reclamados tanto *in vitro* como en un modelo *in vivo* en perros. En otras palabras, las enseñanzas de D7 no resuelven y ni siquiera revelan o sugieren el problema técnico que la presente invención plantea.

Por lo tanto, contrario a la opinión del examinador, ni D5 ni D7 describen o sugieren compuestos en los que las variables correspondientes a R¹ a R⁴ de la presente invención sean un alquilo C₁-C₃ o un haloalquilo C₁-C₃ sustituido con un carbocíclico no aromático de 3-8 miembros o donde cualquiera de R¹ a R⁴ junto con el correspondiente R^{1'} a R^{4'} forma un anillo espirociclo.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando

“(…) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”.³

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de Patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que un compuesto químico tiene nivel inventivo cuando tiene una estructura inesperada o cuando presenta un efecto técnico inesperado⁴.

En el caso de la presente invención, la persona versada en la materia no tendría expectativas razonables de que la incorporación de los grupos mencionados en la definición de R¹ a R⁴ resultaría en una sorprendente eficacia contra *Haemonchus contortus* y *Dirofilaria immitis*, como se demuestra en los Ejemplos de eficacia biológica de la presente invención.

Adicionalmente, quisiera llamar respetuosamente la atención del Examinador al documento “PF1022A - A novel anthelmintic cyclooctadepsipeptide. Modification and exchange of the N-methyl leucine residues”⁵ (Anexo A), en donde se indica que los residuos (L)-N-metil-leucina (presente en posiciones equivalentes a R¹-R⁴ de la presente invención) en el depsipéptido PF1022A (que presenta las sustituciones reveladas en D7)

³ Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.13.5.1

⁴ Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

⁵ Jürgen Scherckenbeck et al., «PF1022A — A Novel Anthelmintic Cyclooctadepsipeptide. Modification and Exchange of the N-Methyl Leucine Residues», *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8, n.º 9 (mayo de 1998): 1035-40, [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00156-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00156-5).

son una parte crítica del farmacóforo y son esenciales para la actividad *in vivo*. A este respecto, el Solicitante señala las enseñanzas del Anexo A, que se analiza en la página 329, párrafo 2 de la presente solicitud, revelan que el reemplazo de las cadenas laterales (L)-N-metil leucina con cadenas laterales de los aminoácidos N-metilados relacionados isoleucina, valina, norvalina, alanina o fenilalanina resultó en una pérdida casi completa de la eficacia antihelmíntica después de la administración oral en ovejas. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a hacer ninguna modificación en los sustituyentes alquilo en las posiciones R¹, R², R³ o R⁴ correspondientes en las moléculas divulgadas en D5 o D7, ya que dichos documentos no proporcionan enseñanza alguna para realizar dichas modificaciones.

Particularmente, quisiera resaltar que la eficacia o toxicidad de los compuestos químicos no son predecibles, y cambiar el patrón de sustitución en un compuesto puede conducir a propiedades drásticamente diferentes. Hay muchos ejemplos en la técnica donde los cambios aparentemente pequeños en los patrones de sustitución dan como resultado diferentes propiedades. Así, la persona versada en la materia sólo puede encontrar una motivación para modificar de una determinada manera un compuesto si se conoce o se hace una investigación del impacto de dicha modificación sobre la actividad biológica del compuesto. Por lo tanto, los compuestos biológicamente activos que tienen diferentes patrones de sustitución no pueden considerarse obvios en ausencia de una sugerencia o motivación para realizar la modificación requerida. Por consiguiente, respetuosamente considero que los compuestos reclamados en la Reivindicación 1 son inventivos a la luz de D5 y D7.

Adicionalmente, considero que las Reivindicaciones 2 a 49 también son inventivas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1, presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, presentan nivel inventivo.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un

cuarto examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **49** reivindicaciones;
2. Anexo A - Scherkenbeck *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8 (9), 1035-1040;
3. Pago por concepto de cuarto examen de patentabilidad.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908