

P-2019/47300

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0011708**

Solicitud de patente a nombre de **SEAL ROCK THERAPEUTICS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad SEAL ROCK THERAPEUTICS, INC., domiciliada en Seattle, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **14292**, notificado electrónicamente el 19 de noviembre de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual se solicitó una prórroga de 30 días el 15 de febrero de 2021, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al Título de la Solicitud

Respecto al requerimiento del examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE (4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL) - PIRIDIN-2,3- DIHIDRO-1H-ISOINDOL-1-ONA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

2. Modificaciones a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de catorce (14) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1** Se han modificado las reivindicaciones 1 y 4, reemplazando el término "opcionalmente" por la expresión "sustituido o no sustituido", con el fin de dar claridad a la materia a proteger y superar las objeciones del examinador.
- 2.2** Se ha eliminado el término "solvato" de las reivindicaciones 1 a 14 siguiendo las sugerencias del examinador.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de reivindicaciones a las presentadas previamente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020**.

4. Claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que la nueva reivindicación proporciona claridad y concisión a la invención reclamada, cuenta con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además sigue las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

- 4.1** El examinador ha indicado "*Las reivindicaciones 1 y 4 no son claras porque mencionan el término: "opcionalmente" que no es limitativo, porque hace opcional la característica a la que se refiere. (...)*". En este respecto y como se informó en el numeral anterior, se han modificado las reivindicaciones 1 y 4, reemplazando el término "opcionalmente" por la expresión "sustituido o no sustituido, con el fin de dar mayor claridad a la presente invención y superar las objeciones del examinador.

4.2 El examinador ha establecido *"Las reivindicaciones: 1 a 14 tiene el término "solvato", el cual no está debidamente sustentado en la descripción porque los solvatos no están desarrollados ni ejemplificados en el capítulo descriptivo"*. En este respecto, se informa que dicho término ha sido eliminado del pliego reivindicatorio. Por lo cual, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye catorce (14) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 14 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos US2016/0130251 (D1) y US2013/0143863 (D2).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

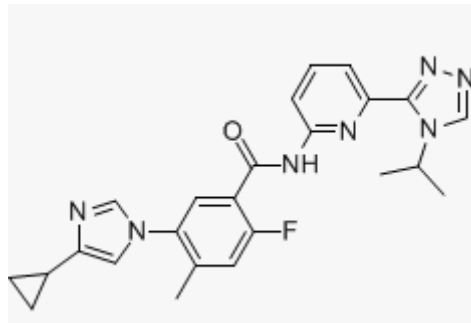
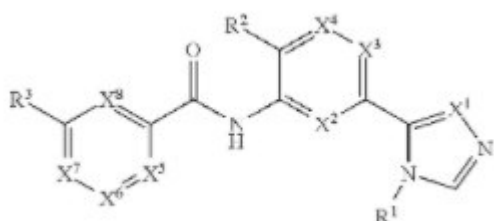
Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en los documentos citados por el examinador**, y de acuerdo con los argumentos presentados a continuación:

El examinador ha alegado la falta de actividad inventiva sobre las enseñanzas del documento D1 (US20160130251), que describe compuestos que tienen actividad

inhibidora y uso en el tratamiento de afecciones mediadas por ASK1, en vista de D2 (US20130143863), que describe compuestos orgánicos útiles para terapia en mamíferos, particularmente inhibidores de la aldosterona sintetasa. Se indica que la diferencia entre el documento D1 y las presentes reivindicaciones es el anillo isoindol-1-ona sustituido, y que no hay ningún efecto técnico asociado al incluir dicho anillo. Por tanto, la Oficina afirma que el experto en la técnica estaría motivado para incluir el anillo isoindol-1-ona sustituido de D2 en el compuesto de D1, haciendo obvias las presentes reivindicaciones.

En este respecto, el solicitante no está de acuerdo con las afirmaciones de la Acción Oficial que se contesta, en que no hay ningún efecto técnico asociado con el anillo de isoindol-1-ona sustituido. El solicitante señala que los compuestos descritos en D1 contienen numerosas similitudes estructurales con selonsertib/GS-4997, un inhibidor de ASK1 que ha demostrado utilidad en ensayos de fase II contra la esteatohepatitis no alcohólica, que también está cubierta por las reivindicaciones de D1. (Véase el párrafo [0074] de la presente solicitud). El género de compuestos de D1 (izquierda) y la estructura de GS-4997 (derecha) se repiten a continuación como referencia.



Si bien se ha demostrado que GS-4997 es un potente inhibidor de ASK1, también se ha demostrado que posee una unión al canal de potasio hERG fuera del objetivo. Al ver la FIGURA 1 de la presente solicitud, que muestra que GS-4997 también presenta una inhibición sustancial de hERG a 10 micromolar ($\sim 40\%$ de inhibición) y 30 micromolar ($\sim 80\%$ de inhibición).

Las interacciones farmacológicas y la inhibición del canal de potasio hERG están relacionadas con consecuencias médicas potencialmente peligrosas, incluido el síndrome de QT largo inducido por fármacos que puede provocar la muerte. Witchell et al., Cardiovascular Therapeutics Volumen 29, Número 4 p. 251-259 en Resumen (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-5922.2010.00154.x>). Esta interacción es tan importante que todos los medicamentos que buscan aprobación en

los Estados Unidos deben abordar los efectos del medicamento en la función de hERG. Id.

En contraste, los compuestos de las presentes reivindicaciones, que contienen un anillo de isoindol-1-ona sustituido, no muestran la inhibición sustancial de hERG observada para GS-4997. Como se muestra en la FIGURA 1 de la presente solicitud, los compuestos 2 y 27 muestran bajos niveles de inhibición de hERG incluso a 30 micromolar (<20% de inhibición). Se pueden encontrar más datos sobre este efecto en la tabla 6 de la presente solicitud, que muestra que la mayoría de los compuestos probados presentaron niveles bajos de inhibición de hERG. Este hallazgo de que los compuestos reclamados actualmente muestran una alta potencia contra ASK1 y una baja inhibición de hERG es inesperado, y no hay ninguna sugerencia en D1 o D2 en que los compuestos de las actuales reivindicaciones tengan estas características.

En vista de los argumentos presentados anteriormente, el solicitante sostiene que el género reclamado actualmente demuestra un nivel inventivo hacia el desarrollo de inhibidores selectivos de ASK1. En consecuencia, se solicita respetuosamente el retiro de los rechazos y la concesión de las reivindicaciones como se presenta actualmente.

De acuerdo con lo anterior y teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren de forma individual o en combinación**, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 14, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones.
- Recibo por concepto de Tasa de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

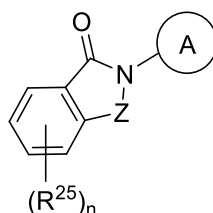
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

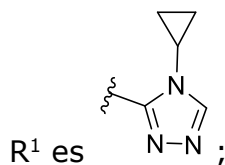
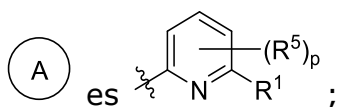
REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto que tiene la estructura de Formula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Formula II;

Donde:



Z es $C(R^9)_2$;

cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y C_{1-6} alquil;

R^{25} es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(=O)N(R^6)_2$, C_{1-9} heteroaril seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, y furazanilo; donde el C_{1-9} heteroaril está sustituido o no sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} haloalquil, y C_{3-8} cicloalquil;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_6 alquil, $-C_1-C_6$ alquil-O- C_1-C_6 alquil, $-C_1-C_6$ alquil-pirazol, y C_3-C_8 cicloalquil; o dos R^6 en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C_{2-9} heterociclo o un C_2-

₉heteroaril; donde el heteroaril se selecciona de imidazolil, pirazolilo, y pirrolilo,

donde el C₂₋₉heterociclo o un C₂₋₉heteroaril están sustituidos o no sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, -C₁₋₆alquilo, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, y -N(R¹³)C(=O)R¹⁴;

R⁸ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₆alquil;

cada R⁹ es hidrógeno;

cada R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₆alquil;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁-C₆alquil;

n es 0, 1, o 2; y

p es 0, o 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde n es 1.

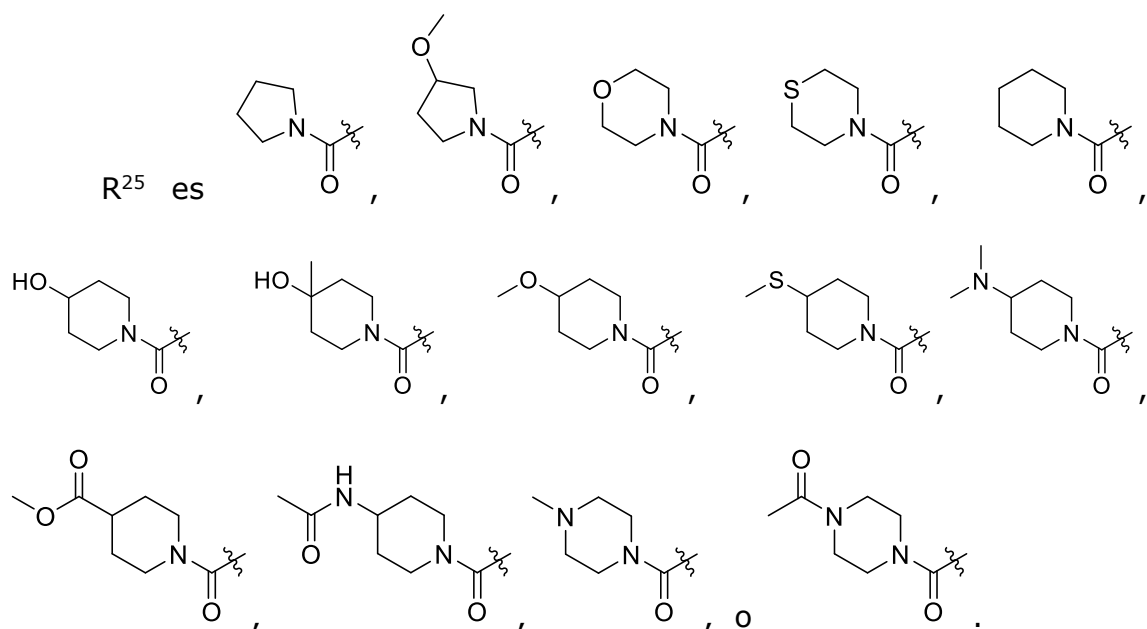
3. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R²⁵ es -C(=O)N(R⁶)₂ y cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₆alquil, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquil, -C₁-C₆alquil-pirazol, y C₃-C₈cicloalquil.

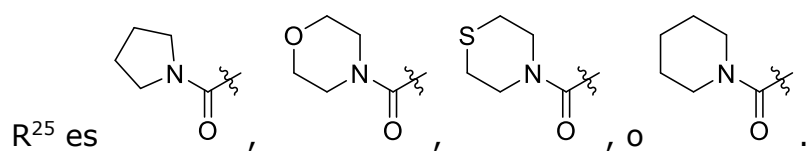
4. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R²⁵ es -C(=O)N(R⁶)₂ y dos R⁶ en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C₂₋₉heterociclo o un C₂₋₉heteroaril donde el heteroaril se selecciona de imidazolil, pirazolilo, y pirrolilo, donde el C₂₋₉heterociclo o C₂₋₉heteroaril están sustituidos o no sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, -C₁₋₆alquilo, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, y -N(R¹³)C(=O)R¹⁴.

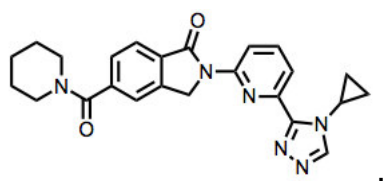
5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



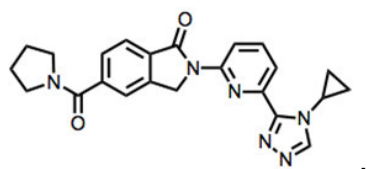
6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



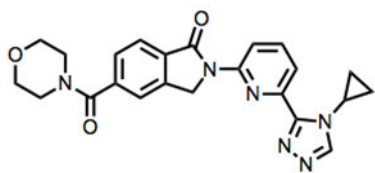
7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



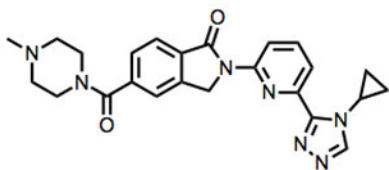
8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



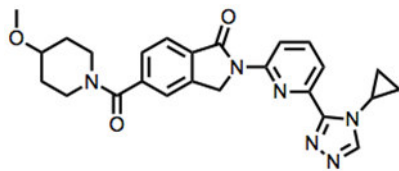
9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



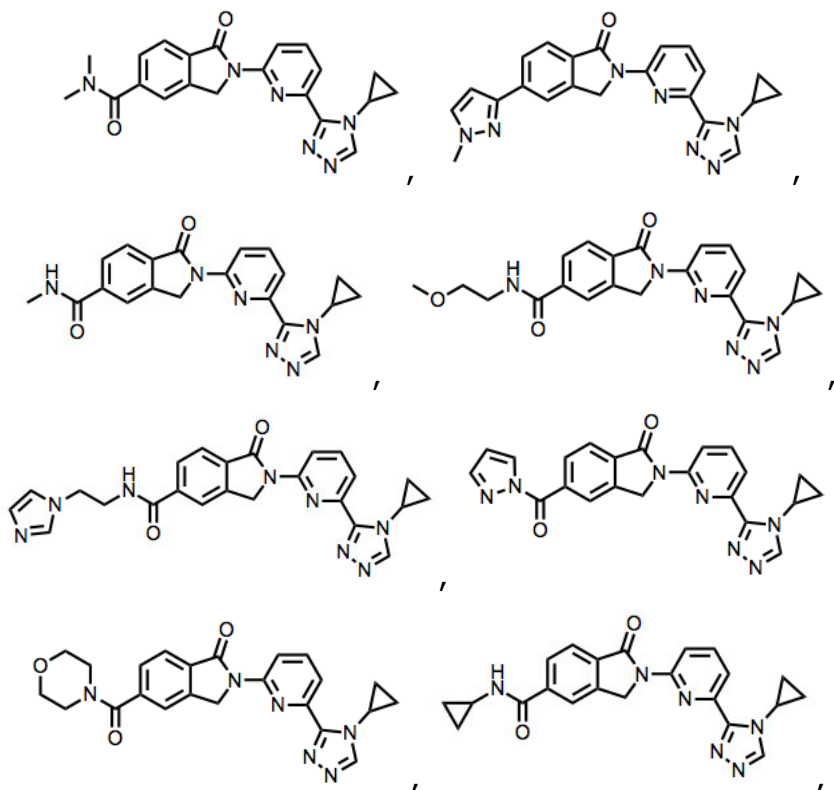
10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

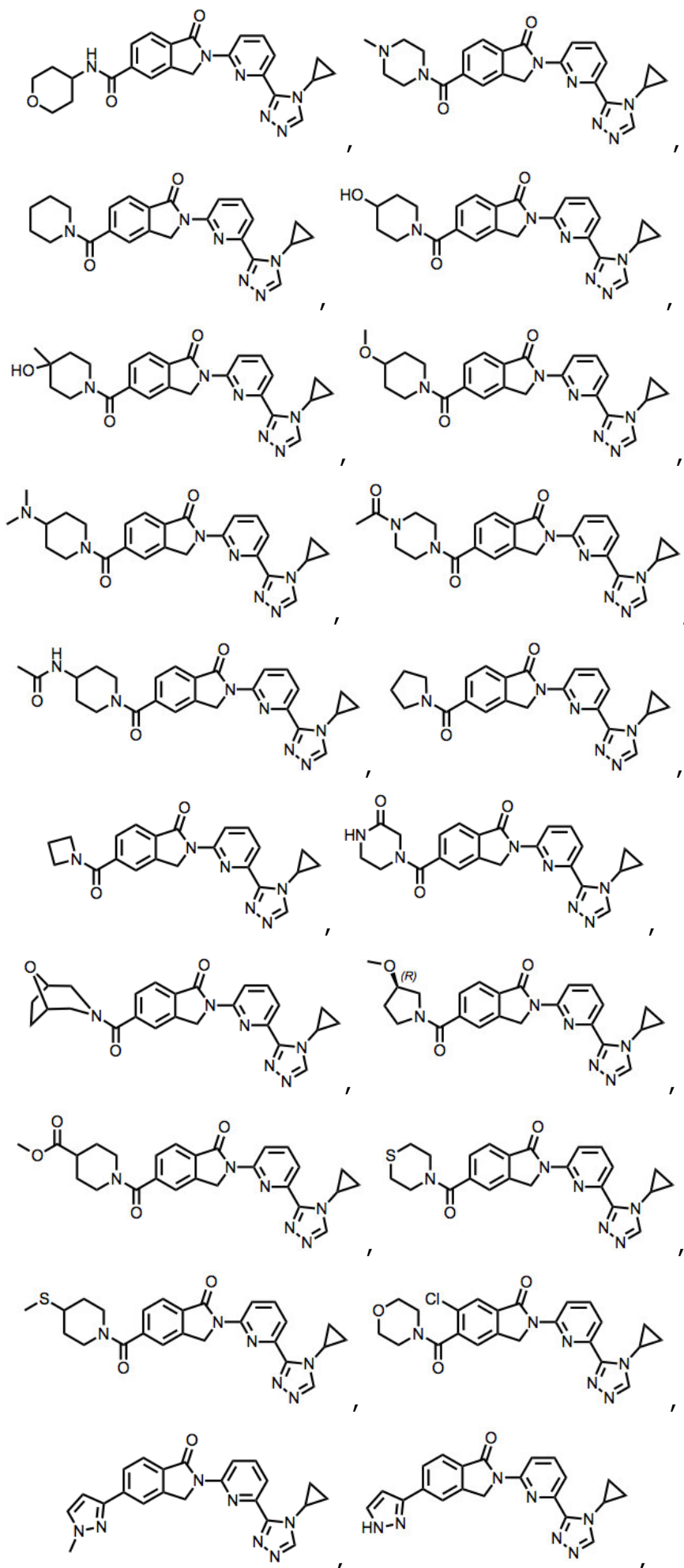


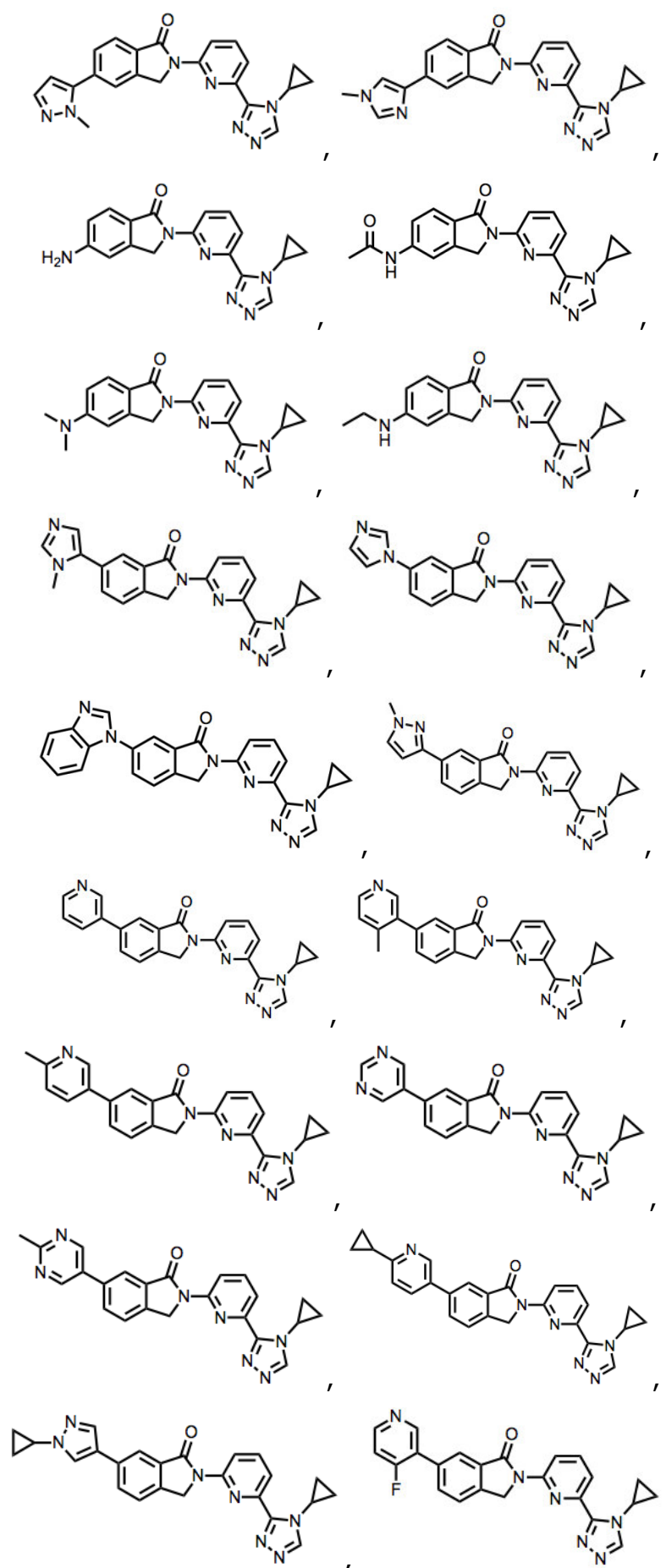
11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

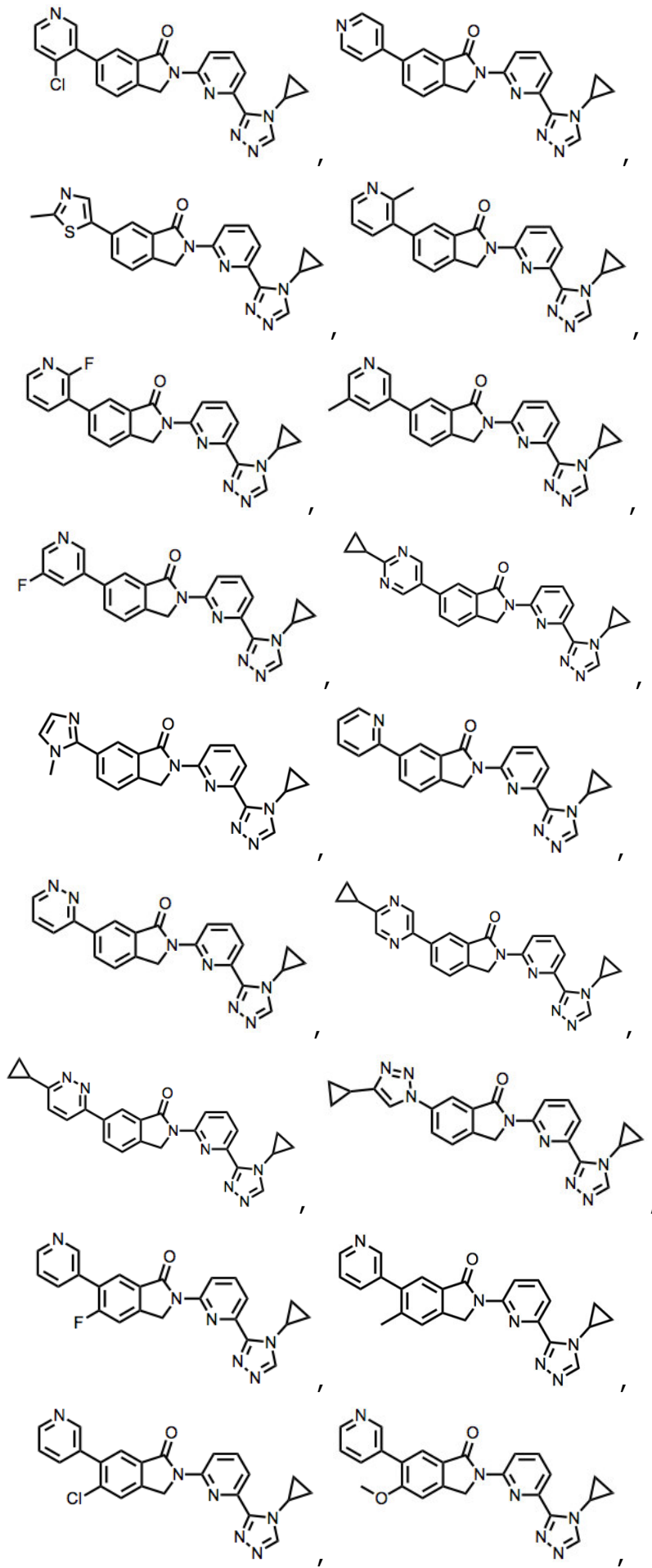


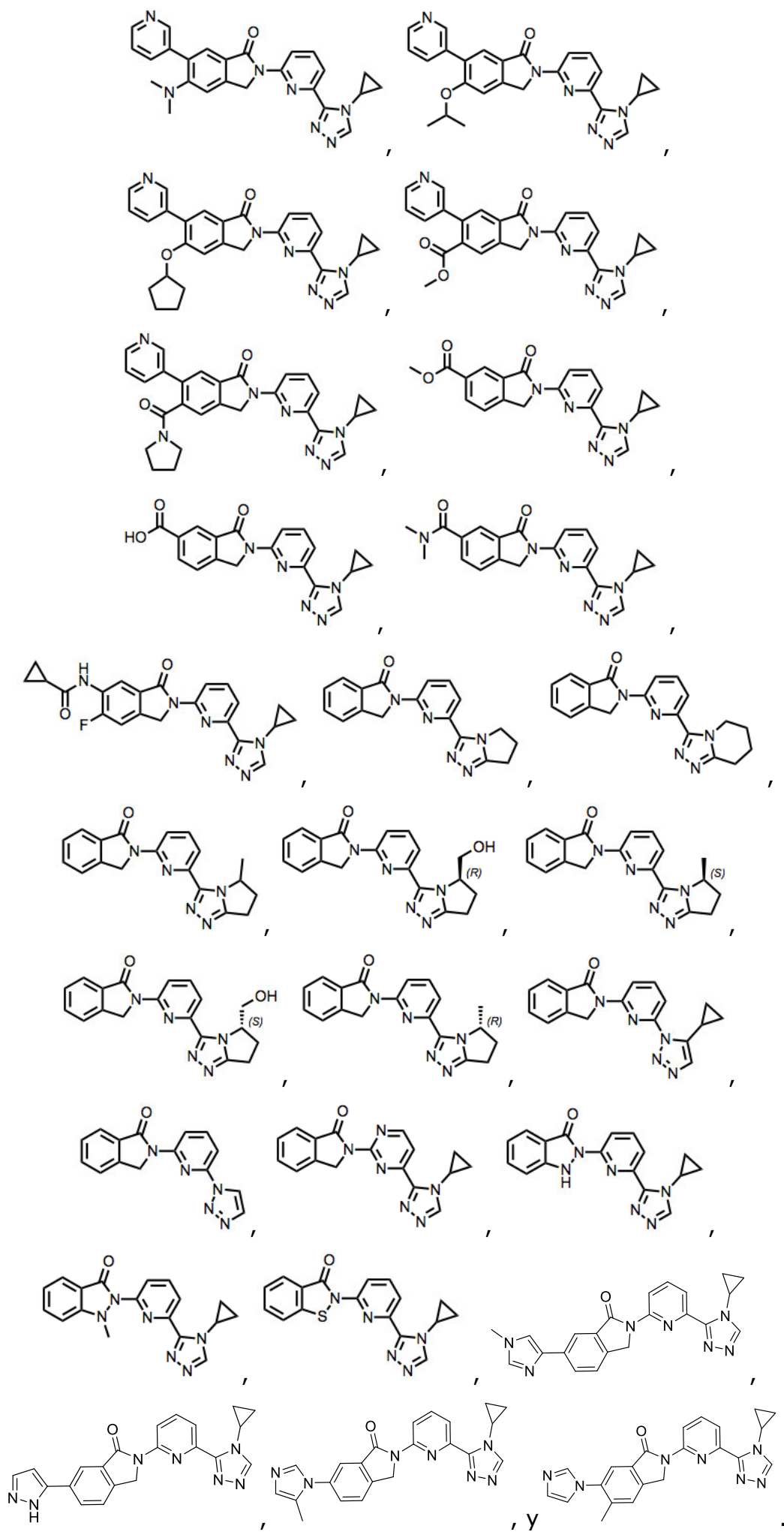
12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:











13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0011708

Recibo: 21-32264

Fecha: 25/03/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 517579

CUS: 934600583

Patente PCT

COMPUESTOS DERIVADOS DE (4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL) - PIRIDIN-2,3- DIHIDRO-1H- ISOINDOL-1-ONA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 171,500	\$ 171,500
TOTAL					\$ 171,500