

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-CORTEXIME, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "INHIBIDORES DERIVADOS CETÓNICOS DE GINGIPAIN DE LISINA, ADECUADOS CONTRA LA INFECCIÓN POR P. GINGIVALIS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN".-Clase C07D 417/12.-Expediente número NC2019/0002950.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 1 de junio de 2021 y a mi solicitud de plazo del 27 de agosto de 2021.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **8052** en relación con el título, excepciones de patentabilidad, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

El Examinador asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

En este sentido me permito señalar que, el título de la solicitud se modificó como se muestra a continuación:

"INHIBIDORES DERIVADOS CETÓNICOS DE GINGIPAIN DE LISINA, ADECUADOS CONTRA LA INFECCIÓN POR P. GINGIVALIS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN"

En este aspecto, me permito resaltar que los compuestos de la invención no son derivados de gingipain de lisina *-como lo sugiere el título propuesto por el Examinador-* sino que son compuestos inhibidores de gingipain de lisina.

Teniendo en cuenta que este título refleja de manera adecuada el objeto de la presente solicitud, las objeciones a este respecto pueden darse por superadas.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones del Examinador. Así, el nuevo capítulo reivindicatorio se resume a continuación:

✓ En la **reivindicación 1:**

- Se especificaron opciones de grupos protectores de amina de acuerdo a lo divulgado por ejemplo en el párrafo [0049] de la descripción.
- Se eliminó la referencia a "*resto informante*" de la definición del grupo R³.
- Se eliminó la opción "*triazolilo opcionalmente sustituido*" de la definición del grupo R^{3a}.
- Se eliminó la opción "*haloalquilo C₁₋₆*" de la definición del grupo R⁵.
- En el grupo R^{5a} se incluyeron como opciones varios grupos fenoxi fluorados. Esta modificación encuentra sustento en la reivindicación 18 actualmente presentada.
- Se eliminó la opción "*fenilo*" de los grupos R⁶ y R⁷.
- Se eliminó la referencia al "*resto desactivador R⁹*".
- Se especificaron el número y tipo de heteroátomos de los grupos heteroarilo y heterociclilo. Esta modificación encuentra sustento en los párrafos [0032], [0033], [0041], y [0046] de la descripción.

✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 8 a 12, 15 a 17, 32, 33 y 37.**

✓ En las **reivindicaciones 27 y 29** (nuevas reivindicaciones 19 y 21) se eliminó la referencia a un "*heterociclilo de 3 a 12 miembros*" de la definición de R⁷.

✓ En las **reivindicaciones 34 y 35** (nuevas reivindicaciones 24 y 26) se eliminaron los compuestos donde R⁵ es haloalquilo.

✓ Se incluyeron **nuevas reivindicaciones 25 y 27** dirigidas al primer compuesto recitado en las nuevas reivindicaciones 24 y 26, respectivamente.

✓ Se modificó el orden de enumeración y las dependencias del capítulo reivindicatorio teniendo en cuenta los cambios antes mencionados.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 28 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a inhibidores derivados cetónicos de gingipain de lisina, adecuados contra la infección por *P. gingivalis* y composiciones farmacéuticas que los comprenden, los cuales son el objeto de la invención y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. **Excepciones de patentabilidad.**

En este aspecto, el Examinador asegura que la reivindicación 37 no es patentable pues se refiere a un método de tratamiento.

En este sentido, por favor note que la reivindicación objetada fue eliminada del capítulo reivindicatorio de la solicitud.

Así, el capítulo reivindicatorio en su totalidad hace referencia a materia patentable de acuerdo con la Decisión 486 del 2000, razón por la cual solicito amablemente sea retirada esta objeción.

4.3. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.**

Ahora bien, con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el Examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es concisa cuando menciona: "un grupo protector de aminas", "heterociclilo de 3 a 12 miembros", "heteroarilo de 5 a 12 miembros", "un resto desactivador R⁹", ya que con estas definiciones se podrían presentar múltiples opciones de distintas sustituciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere: 1) definir los términos generales tales como "grupo protector de aminas" y "resto desactivador"; y 2) en las demás definiciones, señalar el tipo y cantidad de heteroátomos que hacen parte de dichas definiciones de heteroarilo y heterociclilo. La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 2, 23, 25, 27 y 29. Se sugiere delimitar adecuadamente la invención, de conformidad con el sustento del capítulo descriptivo."*

En relación a esta objeción, me permito en primer lugar señalar que la expresión "resto desactivador R⁹" fue eliminada de la reivindicación 1.

Por otro lado, me permito señalar que la reivindicación 1 fue modificada de manera que ahora define un grupo de opciones del cual se selecciona el "grupo protector de aminas". De igual manera, la reivindicación ahora define el número y tipo de heteroátomos en los grupos heteroarilo y heterociclilo de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

Teniendo en cuenta que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso en la materia que reclama, solicito amablemente dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"La reivindicación 8 no es clara, porque tal como se encuentra definida no menciona los sustituyentes particulares y por tanto se sugiere definir cada posibilidad de conformidad con el sustento del capítulo descriptivo."*

En este aspecto, me permito señalar que la reivindicación 8 fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

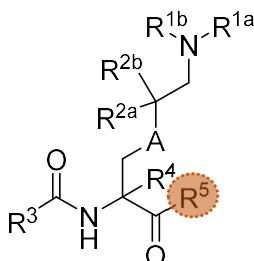
Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NOVEDAD.**

El Examinador objeta la novedad de las reivindicaciones 1 a 3, 5, 9 a 11 a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "*Inhibitors of lysine gingipain*" (US2016096830), **D2** "*Exploring the Sn binding pockets in gingipains by newly developed inhibitors: Structure-based design, chemistry and activity*" (Bilias, et al Journal of Medicinal Chemistry) y **D3** "*Synthesis of fluorinated [alpha]-amino ketones, III. Preparation of fluorinated ketone analogues of phenylalanine, lysine, and p-(guanidino)phenylalanine*" (Kolb, et al Liebigs Annalen Der Chemie).

En la opinión del Examinador, los documentos **D1 a D3** divulgan las características técnicas esenciales de los compuestos de Fórmula I de la reivindicación 1. Asimismo, él asegura que el documento **D1** menciona la equivalencia a la sustitución de R³ como ciclopentilo y que los documentos **D2 y D3** mencionan un fenilo que sustituye la fracción de amida terminal. En consecuencia, el Examinador concluye que las reivindicaciones dependientes 2, 3, 5, 9, 10 y 11 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

En este sentido, me permito en primer lugar señalar que la nueva reivindicación 1 se refiere a compuestos de Fórmula I:



Donde:

R⁵ se selecciona del grupo integrado por -CH₂R^{5a}, y -CHS(O)(R^{5b})₂;

R^{5a} se selecciona del grupo integrado por -O-R⁶, -S-R⁷, -SO-R⁷, -SO₂-R⁷, -N(R⁸)₂, heteroarilo de 5 a 12 miembros, heterociclilo de 3 a 12 miembros, 2,3,6-trifluorofenoxi, 2,3,5-trifluorofenoxi, 2,3,4-trifluorofenoxi, 3,4,5-trifluorofenoxi, 2,3-difluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 2,5-difluorofenoxi, 2,6-difluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi, 3,5-difluorofenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi y 4-fluorofenoxi,

en donde heteroarilo de 5 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o varios miembros seleccionados independientemente del grupo integrado por halógeno, alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃, y heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o varios miembros seleccionados independientemente del grupo integrado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₃ y haloalquilo C₁₋₃;

cada R^{5b} es alquilo C₁₋₆ seleccionado independientemente;

R⁶ y R⁷ se seleccionan del grupo integrado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heteroarilo de 5 a 12 miembros,

en donde heteroarilo de 5 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o varios halógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

cada R⁸ es alquilo C₁₋₆ seleccionado independientemente.

En consecuencia, **ninguno de los compuestos de las referencias citadas por el examinador (compuestos 43 y 34b de D1, compuestos 2f y 13f de D2, compuestos 5 y 1g de D3) tiene un grupo R⁵ como se define en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.**

Así, me permito recordar a esa Oficina que la "Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad" en la sección 2.12 referente a la evaluación del requisito de novedad, establece que: "el examinador deberá evaluar si la invención es nueva o no, de la siguiente manera: (...) Verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad."

Teniendo en cuenta que los documentos **D1** a **D3** no enseñan todas las características esenciales de los compuestos reclamados por la presente solicitud, ésta cumple el requisito de novedad a la luz del artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

6. NIVEL INVENTIVO.

El Examinador objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 4, 6 a 8 y 12 a 36 a la luz de las enseñanzas del documento **D1** "*Inhibitors of lysine gingipain*" (US2016096830).

El Examinador afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulga compuestos inhibidores de lisina gingipaina y por tanto adecuados en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la gingipaína y la infección por *P. gingivalis*.

En opinión del Examinador, la diferencia entre la reivindicación 4 de la solicitud y los compuestos de **D1** consiste en la sustitución sobre R³ con halógeno, -N₃, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(R^c)₂, -N⁺(R^b)₃ y -NR^cC(O)R^b.

El Examinador afirma que no existe un efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Adicionalmente, el Examinador afirma que incluir diferentes grupos sustituyentes en la posición R³ tales como halógeno, -N₃, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(R^c)₂, -N⁺(R^b)₃ y -NR^cC(O)R^b, ya está divulgado en el mismo documento **D1**, porque éste enseña ejemplos, como el compuesto 45, que contempla un fenilo sustituido por un N₃.

En consecuencia, el Examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir diferentes grupos sustituyentes tales como halógeno, -N₃, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(R^c)₂, -N⁺(R^b)₃ y -NR^cC(O)R^b, del documento **D1** en la posición equivalente a R³ de la estructura molecular divulgada en el mismo, para así llegar a la reivindicación 4, por lo cual la considera obvia.

Asimismo, el Examinador asegura que las reivindicaciones 6 a 8 y 12 a 36 no mencionan alguna característica que otorgue nivel inventivo a la reivindicación 4 por lo que considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que el documento citado por el señor Examinador no enseña, sugiere o anticipa los inhibidores derivados cetónicos de gingipain de lisina y composiciones farmacéuticas que los comprenden reclamados.

En primer lugar, me permito señalar mi desacuerdo respecto a la siguiente afirmación del examinador: "*al comparar los ensayos revelados en el capítulo descriptivo de la presente invención, tabla 4, con los revelados en el documento D1, tabla 2, no se puede observar alguna mejoría técnica, superior o sorprendente a los valores de IC₅₀ del documento del estado del arte, que como puede observarse ya reportaba datos menores o iguales a 1 nM*".

Así, por un lado, me permito señalar que los compuestos de la invención y el compuesto 43 de **D1** si exhiben una actividad comparable para inhibir Kgp. En este sentido, los compuestos de **D1** y los compuestos reclamados son todos inhibidores útiles de las gingipaínas de lisina.

Sin embargo, los compuestos de la invención **son superiores** al compuesto 43 de D1 porque tienen una actividad reducida con respecto a la inhibición de catepsinas tales como catepsina K. Esto significa que los compuestos de la presente invención **son más selectivos para Kgp** y que, por lo tanto, pueden usarse para tratar afecciones relacionadas con la actividad de Kgp, con un riesgo reducido de perturbar procesos mediados por catepsina tales como remodelación ósea y activación hormonal.

Así, me refiero a la Tabla 4 de la descripción, la cual muestra que los compuestos de la invención son menos activos con respecto a las catepsinas endógenas. Esto es cierto para compuestos con diferentes grupos R⁵ (por ejemplo, trifluorofenoxi en el compuesto 1 y 47a; difluorofenoxi en el compuesto 2a; monofluorofenoxi en el compuesto 7a). Por ejemplo, la actividad de inhibición de la catepsina K, es de cinco a **quinientas veces** menor para los compuestos de la invención.

En este sentido, la descripción de la solicitud menciona en su párrafo [0024] que *"la invención se basa en parte en el sorprendente hallazgo de que ciertos inhibidores exhiben selectividad incrementada por Kgp respecto de proteasas endógenas tales como las catepsinas, al tiempo que también exhiben actividad comparable a la de los compuestos conocidos hasta ahora"* y en su párrafo [0446] que *"la actividad disminuida de inhibición de catepsina de los compuestos es ventajosa, porque las catepsinas son proteasas lisosómicas implicadas en una serie de importantes procesos fisiológicos, que incluyen presentación de antígeno mediada por MHC-II, remodelación ósea, diferenciación de queratinocitos y activación de prohormonas. Los compuestos de la invención pueden ser usados, por lo tanto, para inhibir selectivamente Kgp en un sujeto, como resultado de la invasión de P. gingivalis, sin perturbar la actividad de catepsina endógena en el sujeto"*.

Por otro lado, compuestos como 47 (R⁵ = trifluorofenoxi) y 48 (R⁵ = difluorofenoxi) también exhiben propiedades mejoradas tales como **disponibilidad oral y penetración de la barrera hematoencefálica**, como se explica en el párrafo [0464] de la descripción.

Estos efectos técnicos superiores **no habrían resultado obvios para un experto en la técnica**, a partir de las enseñanzas del documento citado.

Adicionalmente, los otros grupos R⁵ mencionados en el nuevo capítulo reivindicatorio no son revelados ni sugeridos por D1.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es evidente que las enseñanzas del documento **D1** no son suficientes para que la persona versada en la materia obtenga de manera obvia la materia reclamada. En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 28 son inventivas a la luz del documento citado.

Por lo tanto, ha sido demostrado que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **8052**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

9. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **237 a 250** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **28 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de 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 LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**