

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**MELINTA THERAPEUTICS, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ÉSTER BORONATO Y USOS DE ESTOS**".-Clase **C07F 5/04**.-Expediente número **NC2020/0006299**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 29 de junio de 2022 y a mi solicitud de plazo del 16 de septiembre.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **10033** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, soporte en la descripción, unidad de invención y novedad de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a los siguientes 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. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

3.1. Modificaciones a las figuras

La Figura 1 de la descripción ha sido modificada, con el fin de corregir un error en el eje y del gráfico presentado. En este caso, se reemplazó el número "140" por el número "14.0", dando así consistencia a la escala del eje.

3.2. Modificación al resumen

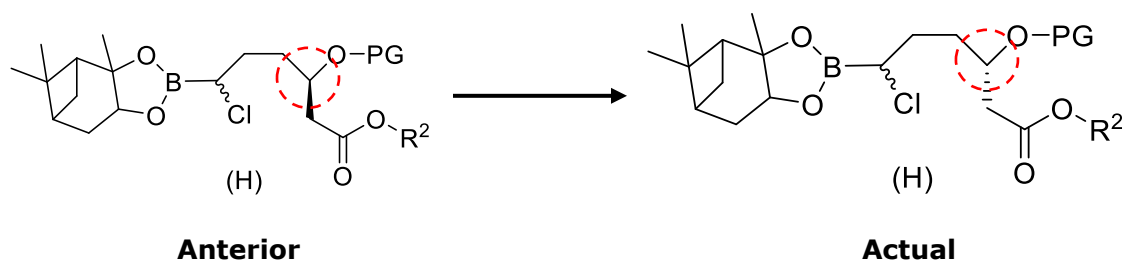
Con base en la modificación anterior, el resumen de la solicitud fue debidamente modificado para reemplazar la Figura 1 anterior con aquella que cuenta con la corrección en el eje y.

3.3. Modificaciones a la descripción

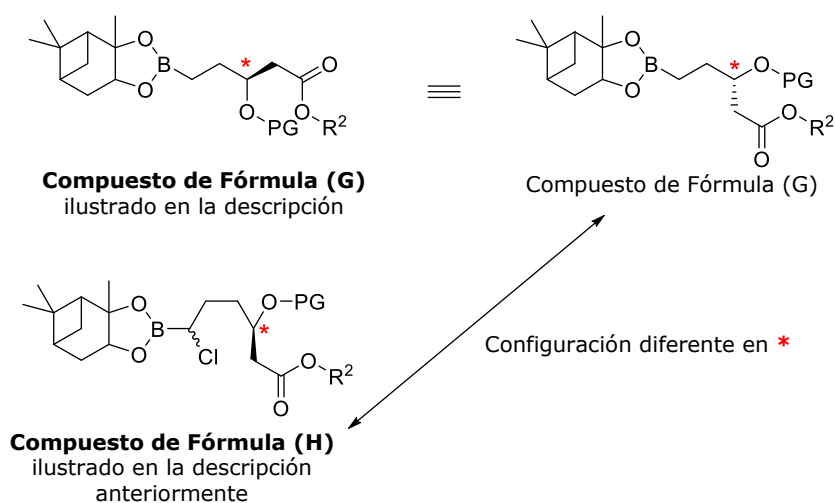
La descripción de la solicitud ha sido modificada, con el propósito de corregir errores en la configuración estereoquímica del carbono quiral que contiene el grupo *O-PG* en las

estructuras de los compuestos de fórmulas (H), (J) y (K), presentadas en las páginas 38 y 39 de la descripción. Así pues, las modificaciones se explican a continuación:

En primer lugar, para la **Fórmula (H)** se reemplazó la estructura anteriormente presentada por la siguiente (variación resaltada con un círculo rojo):

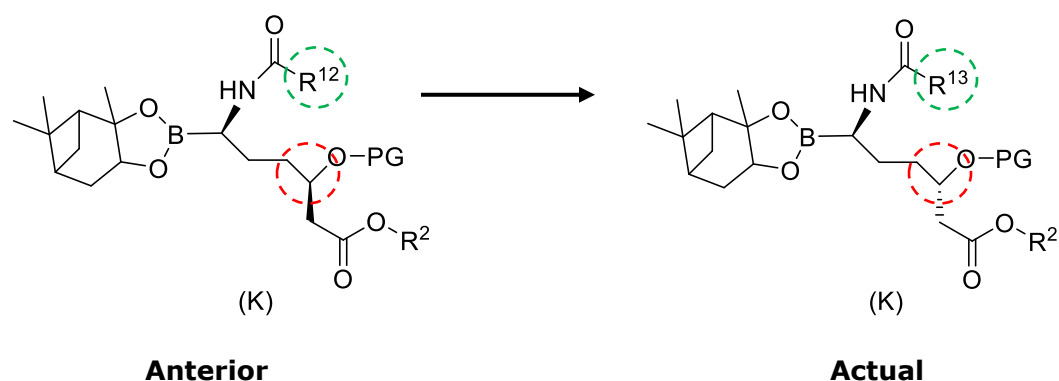
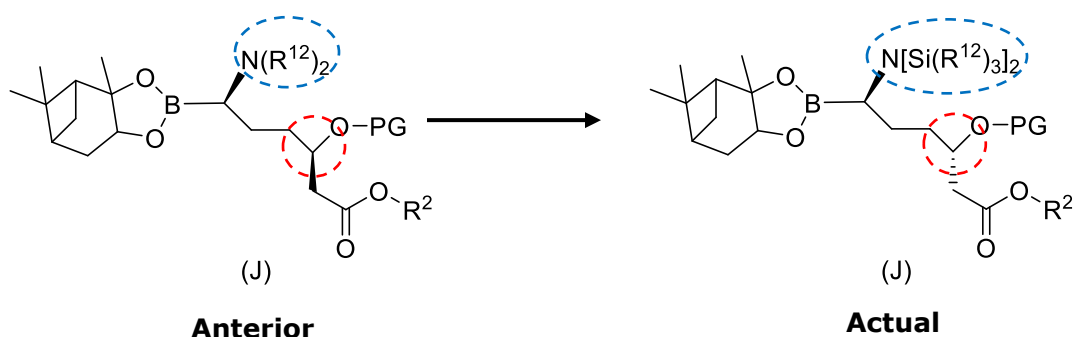


Al analizar el átomo de carbono quiral en la estructura de la Fórmula (G), marcado con un asterisco rojo en el esquema presentado a continuación, se observa que su configuración estereoquímica es de tipo "S".

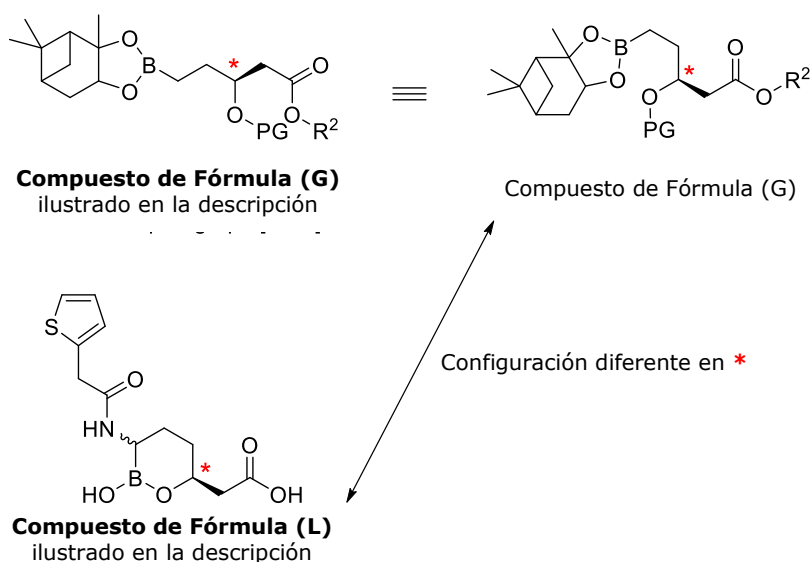


Como se observa, la reacción de dicho compuesto con *n*-butil litio y diclorometano para formar el compuesto de Fórmula (H) no afecta la configuración del carbono quiral ni la prioridad de los sustituyentes, de manera que la configuración "S" se mantiene. No obstante, en la fórmula actualmente presentada este átomo tiene configuración "R", razón por la cual se hace la corrección.

De la misma manera, la estereoquímica del carbono quiral en los compuestos de Fórmulas (J) y (K) no se vería afectada, de manera que esto se reflejó en el reemplazo las estructuras de la siguiente forma (variaciones resaltadas con un círculo rojo):



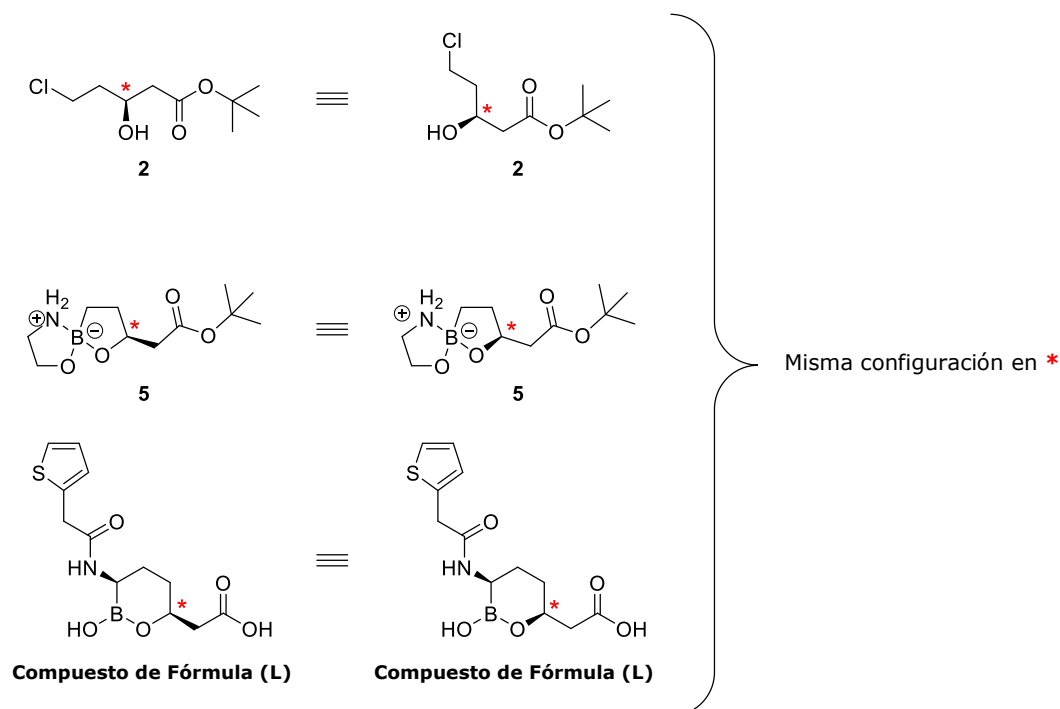
De manera adicional, la configuración del carbono en el compuesto de Fórmula (L) ratifica que ésta no cambia desde que se parte del compuesto de Fórmula (G), como se observa en el esquema a continuación:



Además, vale la pena mencionar que la configuración del átomo de carbono en cuestión se deriva del compuesto de Fórmula (B), producto de la reducción del compuesto de Fórmula (A), por lo que un experto en la materia entendería que ninguna de las transformaciones del compuesto de Fórmula (B) hasta el compuesto de Fórmula (G) repercute en la configuración del estereocentro.

Las correcciones realizadas son consistentes también con la configuración estereoquímica del carbono quiral de los compuestos en el Ejemplo 11 de la presente

solicitud, donde el compuesto **2** es un ejemplo de un compuesto de Fórmula (A), el compuesto **5** es un ejemplo de un compuesto de Fórmula (E) y el **compuesto de Fórmula (L)** se tomó de la página 40 de la presente aplicación.



En el esquema anterior se aprecia que la configuración de los carbonos quirales marcados con un asterisco rojo es la misma. De igual forma, el compuesto presentado para la Fórmula (L) corresponde al producto final de vaborbactam, inhibidor de la β -lactamasa, cuya configuración del estereocentro es acorde a la configuración de las estructuras presentadas. Véase, por ejemplo, el siguiente extracto de vaborbactam de la Lista 75 de DCI recomendadas por la OMS (2016).

vaborbactamum
vaborbactam

{{(3*R*,6*S*)-2-hydroxy-3-[2-(thiophen-2-yl)acetamido]-1,2-oxaborinan-6-yl}acetic acid

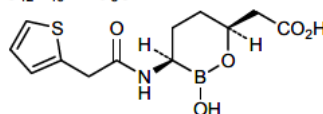
vaborbactam

acide {{(3*R*,6*S*)-2-hydroxy-3-[2-(thiophén-2-yl)acétamido]-1,2-oxaborinan-6-yl}acétique

vaborbactam

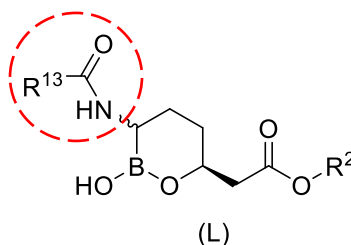
ácido {{(3*R*,6*S*)-2-hidroxi-3-[2-(tiofen-2-il)acetamido]-1,2-oxaborinan-6-il}acético

C₁₂H₁₆BN₂O₅S



De lo anterior resulta evidente para un experto en la materia el hecho de que la estereoquímica es la correcta para los compuestos de Fórmulas (B) a (G) y (L), y la fórmula de este último compuesto es consistente con la estructura conocida del vaborbactam.

Por otro lado, el reactivo con el que reacciona el compuesto de Fórmula (H) para formar aquel de Fórmula (J) se reemplazó, siendo ahora $LiN[Si(R^{12})_3]_2$, y esto se reflejó igualmente en el sustituyente $N[Si(R^{12})_2]_3$ ahora presente en el compuesto de Fórmula (J) (círculo azul) y el sustituyente R^{13} ahora presente en el compuesto de Fórmula (K) (círculo verde). Esta modificación se incorporó debido a que en el reactivo anterior: $LiN(SiR^{12})_2$, el átomo de silicio no tenía su octeto completo. A su vez, la reacción del compuesto de Fórmula (J) con el reactivo $R^{13}-COCl$ produce el compuesto de Fórmula (K), el cual debe incorporar el grupo $R^{13}-CO$ en su estructura para ser consistente con la reacción posterior para formar el compuesto de Fórmula (L), con un grupo amido que contiene el sustituyente R^{13} (círculo rojo).



Asimismo, en la descripción de la solicitud se define el sustituyente R^{12} como “*fenilo sustituido opcionalmente o C_{1-8} alquilo sustituido opcionalmente*”, donde no se incluye dentro de las opciones el grupo CH_2 -tiofeno que se encuentra en la estructura del vaborbactam. Contrario a ello, el sustituyente R^{13} “*se selecciona de C_{1-8} alquilo sustituido opcionalmente, C_{0-4} alquil- C_{6-10} arilo sustituido opcionalmente, C_{0-4} alquil-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido opcionalmente, C_{0-4} alquil- C_{3-10} carbociclilo sustituido opcionalmente, y C_{0-4} alquil-heterociclilo de 4-10 miembros*”, donde el grupo CH_2 -tiofeno sí haría parte de dichas opciones.

En conclusión, con la modificación en el reactivo este inconveniente se supera y los sustituyentes en los compuestos de Fórmulas (J) y (K) pasan a ser los ya mencionados, para mantener así la consistencia de las reacciones. Además, la única manera de obtener el compuesto de Fórmula (L), el inhibidor *vaborbactam* con estructura conocida, es mediante los compuestos y el reactivo con las correcciones aplicadas.

Así pues, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación se encuentra debidamente soportada en las enseñanzas de la solicitud PCT por lo que cumple con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486 del año 2000.

3.4. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones planteadas por el Examinador en el Concepto Técnico. Las modificaciones se explican a continuación:

- Las **reivindicaciones 8, 11 y 14 a 24** actualmente presentadas fueron eliminadas, por lo que tanto la enumeración como la dependencia de las demás reivindicaciones fueron debidamente reajustadas.
- En la **reivindicación 1** se cambió la definición de m , de “un número entero entre 2 y 6” a las opciones “2, 4, 5 o 6”.
- En la **reivindicación 4** se incorporó la restricción de la reivindicación 8 actualmente presentada, que especifica que el sustituyente R^2 es un grupo *t-butilo*. Además, para la definición de R^{1a} y R^{1b} se reemplazó la expresión “se seleccionan independientemente del grupo que consiste en” por “es independientemente un grupo” y se limitó la selección de estos sustituyentes a un grupo alquilo C_1 - C_{12} .
- En la reivindicación 9 actualmente presentada (ahora **reivindicación 8**) se cambió la definición de m , de “un número entero entre 2 y 6” a las opciones “2, 4, 5 o 6”. Así mismo, se incorporó la materia reclamada en la reivindicación 11 actualmente presentada, referente a la reducción del grupo cetona del compuesto con un catalizador basado en Rutenio.
- En la reivindicación 12 actualmente presentada (ahora **reivindicación 10**) se ajustó la dependencia, de manera que ahora es dependiente de las nuevas reivindicaciones 8 o 9, y se eliminaron los ligandos (S) *SegPhos* y (S) *BINAFANO* de la definición del sustituyente R^3 .
- La reivindicación 13 actualmente presentada (ahora **reivindicación 11**) ahora se refiere a un método de preparación del compuesto de Fórmula (B) a partir del compuesto de fórmula (A) en el que se incluyó la materia reclamada en la reivindicación 14 actualmente presentada, referente a la composición del sistema de la enzima alcohol deshidrogenasa.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **11 reivindicaciones**, que cuentan con pleno sustento en la descripción.

Por último, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación **no amplía** el alcance de la invención tal como fue presentada en un principio. Lo anterior dando cumplimiento a las disposiciones de patentabilidad del Artículo 34 de la Decisión 486 del año 2000.

4. OBJECIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con respecto a la claridad, concisión y soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio estudiado, el Examinador realiza las siguientes observaciones:

- "El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. Adicionalmente, las reivindicaciones 9 a 24 caracterizan un método por las características técnicas de un compuesto, se recuerda al solicitante que un método debe caracterizarse por la secuencia lógica de etapas que llevan a la obtención de un producto (en este caso de un compuesto). De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger."

En primer lugar, me permito recalcar que las modificaciones al capítulo reivindicatorio incluyen la eliminación de las reivindicaciones 14 a 24 anteriormente presentadas. Así pues, frente a esta objeción sobre las reivindicaciones 9-10 y 12-13 actualmente presentadas (ahora **reivindicaciones 8 a 11**) manifiesto mi desacuerdo, debido a que según la guía de examinación de patentes de la SIC:

*"Las reivindicaciones de procedimiento son las que se refieren a actividades ordenadas por una serie de pasos de manera determinada. Por ejemplo: **un proceso de síntesis...**" (énfasis añadido)*

En este orden de ideas, llamo la atención del Examinador al indicar que los métodos de las reivindicaciones objetadas están debidamente caracterizados por las etapas que comprenden el proceso de síntesis, y las condiciones técnicas bajo las cuales se obtienen los productos obtenidos.

Por ejemplo, en la **nueva reivindicación 8** se reclama:

*"Un método para preparar un compuesto (...) **que comprende las etapas de:** reducir el grupo cetona de un compuesto de la Fórmula (A) (...) para formar un compuesto de la Fórmula (B) (...) mediante el uso de un catalizador que se basa en Rutenio." (énfasis añadidos)*

De la cual se entiende que las etapas que caracterizan el método son la reducción del grupo cetona y la formación de un compuesto, con la característica técnica del uso del catalizador basado en Rutenio para la reducción. Las nuevas reivindicaciones 9 y 10 (dependientes de la reivindicación 8 y 8-9 respectivamente) limitan las formas que puede tomar el sustituyente X y el valor de m en los compuestos (A) y (B), y definen la estructura del catalizador basado en Rutenio.

De la misma manera, en la **nueva reivindicación 11** se reclama un método con las mismas etapas, pero con la característica técnica del uso de un sistema de la enzima alcohol

deshidrogenasa para la reducción y con la definición de dicho sistema también como condición técnica del método.

En vista de lo anterior, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"Las reivindicaciones 4, 11, 12, 13, 15, 17, 20 y 23 no son concisas porque las definiciones de R^{1a} , R^{1b} , R^2 , un catalizador que se basa en Rutenio, X^1 , R^3 , sistema de alcohol deshidrogenasa, R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} y PG comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción."*

Frente a la objeción presentada sobre las reivindicaciones que no fueron eliminadas en la modificación, es decir, las reivindicaciones 4, 12 y 13 actualmente presentadas (estas últimas siendo las **nuevas reivindicaciones 10 y 11**), me permito señalar mi desacuerdo con lo afirmado por el examinador toda vez que la materia reclamada sí constituye una generalización razonable de lo divulgado en la descripción. No obstante, me permito señalar que dichas reivindicaciones fueron modificadas como se explica a continuación.

En la **reivindicación 4** se limitó la definición de los sustituyentes R^{1a} , R^{1b} y R^2 , de manera que las expresiones "*cada R^{1a} y R^{1b} es independientemente un grupo alquilo C_1 - C_{12} (...)*" y " *R^2 es un grupo t-butilo*" constituyen una generalización razonable del tipo de compuestos que se han sintetizado. El soporte de estas limitaciones se encuentra en el Ejemplo 11 de la descripción y la reivindicación 8 actualmente presentada.

En la **nueva reivindicación 10** se eliminaron dos ligandos de la definición de R^3 , de manera que aquellos que permanecen en la lista están debidamente soportados en los Ejemplos 7 y 8 de la descripción. Por su parte, el sustituyente X^1 cuenta con un número limitado de opciones que no extiende la generalización razonable de la estructura del catalizador basado en Rutenio.

En la **nueva reivindicación 11** se proporciona la debida definición del sistema de la alcohol deshidrogenasa, cuyo soporte se encuentra en la reivindicación 14 anteriormente presentada y que establece de manera clara el alcance de dicha reivindicación.

Teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones 4, 10 y 11 son concisas y se encuentran plenamente soportadas en la descripción, solicito dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- “Las reivindicaciones 4, 11, 12, 13, 15, 17, 20 y 23 no están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones de R^{1a} , R^{1b} , R^2 , un catalizador que se basa en Rutenio, X1, R3, sistema de alcohol deshidrogenasa, R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} y PG son grupos funcionales y no existe evidencia de que todos ellos se puedan sintetizar con el método descrito. Asimismo, las reivindicaciones 23 y 24 no están sustentadas en la descripción, puesto que nada en el capítulo descriptivo muestra específicamente el desarrollo de un método para preparar los compuestos F a L. En la descripción en las páginas 42 a 56 se encuentra sustento para el siguiente esquema de síntesis (...)”

En este caso, resalto que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y los argumentos proporcionados para superar la objeción por concisión frente a las reivindicaciones que se mantienen permiten igualmente superar esta objeción, pues para cada caso se expuso el debido soporte en la descripción de la solicitud.

En vista de lo anterior, señalo que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador, y cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar, cumpliendo a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DIVISIONAL**

Conforme con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de diciembre de 2000, el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de enero de 2001, y los Artículos 3 y 4 de la Resolución No. 59669 de 2020, y con el propósito de superar la presente objeción sobre unidad de invención, tratada en el siguiente numeral, solicito la **división de la presente solicitud de patentes en dos (2) solicitudes**. Dicha división se realiza de la siguiente manera:

- ✓ Una **solicitud parental** que consta de un capítulo reivindicatorio de **11 reivindicaciones**, según lo descrito en la sección 3.4 del presente memorial, donde se reclaman los compuestos de Fórmulas (I) y (II), así como métodos de preparación del compuesto de Fórmula (B) junto con sus etapas y características técnicas. El soporte de este capítulo reivindicatorio se encuentra en la descripción presentada ante ese Despacho con la presente solicitud (Expediente NC2020/0006299);
- ✓ Una **solicitud divisional** que consta de un capítulo reivindicatorio de **10 reivindicaciones** y que corresponden a las reivindicaciones 15 a 24 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, donde se reclaman métodos de preparación de los compuestos de Fórmulas (C), (D) y (E) junto con sus etapas y características

técnicas. El soporte de este capítulo reivindicatorio se encuentra en la descripción presentada ante ese Despacho con la presente solicitud (Expediente NC2020/0006299).

A su vez, indico que el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional **no amplía el alcance de la invención** como fue originalmente presentada, toda vez que éste encuentra sustento en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado.

Es pertinente mencionar que la descripción de la solicitud divisional es la misma que se presentó en la solicitud parental, y que la información y documentación detalladas para la presentación de la solicitud divisional se describen debidamente en el memorial de presentación, enviado el día de hoy.

6. **UNIDAD DE INVENCION**

Con relación a la unidad de invención el Examinador señala que la solicitud carece de unidad de invención, al reclamar los siguientes tres grupos inventivos:

- **Grupo inventivo 1:** Compuestos de Fórmula (I) y (II), y un método para su preparación (Reivindicaciones 1 a 14).
- **Grupo inventivo 2:** Un método para preparar el compuesto de la Fórmula (E) (Reivindicaciones 15 a 22).
- **Grupo inventivo 3:** Un método para preparar el compuesto de Fórmula (L) (Reivindicaciones 23 y 24).

Respecto a esto, recalco que las reivindicaciones 15 a 24 anteriormente presentadas fueron eliminadas, de forma que el capítulo reivindicatorio se restringe al grupo identificado por el Examinador como Grupo inventivo 1. A su vez, reitero que estas reivindicaciones serán presentadas como materia a reclamar en una solicitud divisional, como se especificó en la sección anterior del presente memorial.

De esta manera, la objeción por unidad de invención queda completamente superada y se da cumplimiento a lo estipulado en el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **FECHA DE LA PRIORIDAD**

Respecto a este tema, llamo la atención del Examinador sobre la fecha establecida en el Concepto Técnico para determinar el estado de la técnica, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Según el concepto, esta fecha corresponde al 7 de diciembre del 2020, sin embargo, la presente solicitud corresponde a la Solicitud Internacional PCT/US2018/058143, cuya fecha de presentación es **octubre 30, 2018** y que reclama la prioridad de la Solicitud Provisional Estadounidense US 62/580,343, presentada el **1 de noviembre del 2017**.

Además, la presente solicitud se presentó ante la Oficina de Patentes Colombiana el 26 de mayo de 2020, de manera que la fecha de mencionada por el Examinador para determinar el estado de la técnica es incorrecta.

En este orden de ideas, solicito se tenga en cuenta la fecha correcta (**1 de noviembre de 2017**) para futuros exámenes de patentabilidad.

8. NOVEDAD

El Examinador asegura que las **reivindicaciones 1, 2 y 9 actualmente presentadas carecen** de novedad a la luz de las enseñanzas del documento **D1** "*Bakers' Yeast Reduction of Alkyl-6-Chloro-3- oxohexanoates: Synthesis of (R)-(+)-α-Lipoic Acid*", que divulga la obtención de ácido alfa lipoico mediante un método de síntesis de derivados 6-cloro-3-oxohexanoatos y su reducción con levaduras de panadería.

En este sentido, llamo la atención del Examinador sobre la modificación realizada sobre las reivindicaciones 1 y 9 (nuevas reivindicaciones 1 y 8), donde se establece que los valores que m puede tomar son 2, 4, 5 o 6, opciones que no se contemplan para el compuesto divulgado en **D1**, así como tampoco se contemplan en este documento los compuestos de Fórmulas (I) y (A).

Por otro lado, la inclusión en la nueva reivindicación 8 de la materia reclamada en la reivindicación 11 actualmente presentada, referente al uso del catalizador basado en Rutenio para la reducción del grupo cetona, le aporta la novedad reconocida para la reivindicación eliminada, al no ser ésta considerada para la objeción por este requisito. De hecho, el documento **D1** no divulga o sugiere la reducción de un grupo cetona empleando un catalizador basado en Rutenio, como sí lo hace la presente solicitud.

Por último, al ser dependiente de la reivindicación 1, la reivindicación 2 también cumple con el requisito de novedad.

Por lo tanto, el documento **D1** no divulga compuestos ni métodos de obtención **exactamente iguales** a los de la presente solicitud. En consecuencia, la materia reclamada cumple con el requisito de novedad estipulado en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

9. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es claro, conciso y cuenta con total soporte en la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000. A su vez, confirmo que la objeción de unidad de invención fue superada mediante la limitación de la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio y la presentación de una solicitud divisional, cuya materia a patentar corresponde a las reivindicaciones eliminadas bajo la modificación mencionada en el presente memorial.

De la misma manera, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de novedad, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

Por tal motivo, solicito amablemente que se reconozca el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad y se conceda la protección solicitada.

10. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Por último, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **10033**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

11. Anexo al presente memorial, se presentan:

- **Figura 1 modificada** según lo mencionado en el **numeral 3.1** del presente memorial.
- **Resumen modificado** según lo mencionado en el **numeral 3.2** del presente memorial.
- Copia de las páginas **1 a 57** que corresponden a la **descripción modificada** mencionada en el **numeral 3.3** del presente memorial.
- Copia de las páginas **58 a 61** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.4** del presente memorial, constituido por **11 reivindicaciones**.

12. Adicional a esto, informo que el pago correspondiente a las modificaciones se realizó el día de hoy.

13. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de 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**