

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re.: Expediente No. NC2020/0015153

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE 1-BENCIL-N-[5-METIL-4-OXO-2,3-DIHIIDRO-1,5-BENZOXAZEPIN-3-IL]-1,2,4-TRIAZOL-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE RIP1, LAS COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y SUS MÉTODOS DE PREPARACIÓN”

Solicitante: RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.

Nuestra Ref.: P2021/200085

RESPUESTA AL OFICIO No. 6442, NOTIFICADO EL 19 DE ABRIL DE 2023
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado como modificaciones voluntarias el 2 de septiembre de 2021. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 3 y 18;
- la Reivindicación 1 se modificó de forma que se limitó la definición del anillo A, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 3, además se incluye la definición de R^b, lo cual encuentra soporte en la página 18 del Capítulo Descriptivo;

- la nuevas Reivindicaciones 3 a 6, 12 y 14 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4 a 7, 17, 19 y 20;
- la nueva Reivindicación 7, corresponde a las antiguas Reivindicaciones 8 a 11, las cuales definen el grupo espirocíclico;
- la nueva Reivindicación 8, corresponde a las antiguas Reivindicaciones 12 y 13, las cuales se combinan;
- la nueva Reivindicación 9, corresponde a la antigua Reivindicación 14;
- la nueva Reivindicación 10 corresponde a la antigua Reivindicación 15, en la cual se elimina el compuesto I-17;
- la nueva Reivindicación 11 corresponde a la antigua Reivindicación 16, en la cual se agrega el compuesto I-2;
- se ajustaron las dependencias y numeraciones a lo largo del Capítulo Reivindicatorio en vista de las modificaciones realizadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho señala que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, debido a que nombra de manera general la estructura química de los compuestos y hace alusión a su uso, por lo cual sugiere modificarlo.

b- Atendiendo la solicitud del Despacho, me permito modificar el título de la presente solicitud como se muestra a continuación:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE 1-BENCIL-N-[5-METIL-4-OXO-2,3-DIHIDRO-1,5-BENZOXAZEPIN-3-IL]-1,2,4-TRIAZOL-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE RIP1, LAS COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y SUS MÉTODOS DE PREPARACIÓN”.

3. a- El Despacho considera que las Reivindicaciones 1 a 14 y 17 no son claras, concisas y no están adecuadamente soportadas en el Capítulo Descriptivo porque las definiciones del anillo B, R¹ a R⁵, R^a, R^b, R^d y R^e comprenden un número muy extenso de alternativas que no se han explorado en la solicitud. Por lo tanto, no evidencia que demuestre

que todos los compuestos resultantes conserven la misma actividad y resuelvan en mismo problema técnico, lo cual no permite establecer adecuadamente el alcance de protección.

Además, la Reivindicación 18 no es patentable porque hace referencia al uso del compuesto o de la composición farmacéutica que lo comprende, al hacer referencia a que este se pone en contacto con una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor 1 (RIP1).

Adicionalmente, el Despacho considera que el Capítulo Descriptivo de la solicitud no divulga de manera suficientemente clara y completa la invención para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla, dado que la solicitud no evidencia el desarrollo de compuestos que comprendan todas las posibles opciones de las definiciones del anillo B, R¹ a R⁵, R^a, R^b, R^d, R^e, los cuales hacen referencia a un número muy extenso de alternativas de compuestos de estructuras químicas diversas que no se encuentran debidamente soportados en la solicitud. Asimismo, menciona que el Capítulo Descriptivo no es claro porque no se menciona cuál es la unidad de la concentración IC50 de los compuestos de las Tablas 1 (páginas 59 a 60) y 2 (página 61).

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito llamar la atención de Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial.

Particularmente, en cuanto a las objeciones relacionadas con la amplitud de las reivindicaciones, me permito señalar que la Reivindicación 1 se modificó para limitar el alcance del anillo B, R¹ y R^b, con lo cual considero que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado corresponde a una generalización razonable de los ejemplos presentados en la solicitud, y que por lo tanto es susceptible de ser reproducida por la persona medianamente versada en la materia a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos en el campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

Considerando lo anterior, me permito señalar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por los inventores, los cuales tienen derecho a reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Además, no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el

Comentado [MPS1]: No nos dieron comentarios acerca de esta objeción, como no nos confirmaron los valores preferí no modificar el Capítulo Descriptivo ni responder.

inventor tiene derecho. Adicionalmente, vale la pena mencionar que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo **es estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

ii) Ahora bien, en cuanto a la objeción relacionada con la suficiencia del Capítulo Descriptivo, considero importante señalar que, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP) “**la invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta**”¹.

Por lo tanto, me permito señalar respetuosamente que no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

iii) A la luz de las limitaciones realizadas y los argumentos señalados anteriormente, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

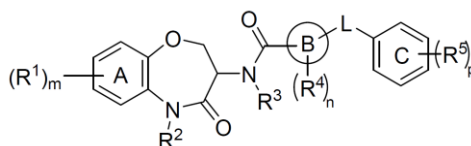
4. a- El Despacho considera que las Reivindicaciones 1 a 5, 17 y 19 de la presente solicitud carecen de novedad a la luz de WO2014/125444 (D1).

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI. Secretaría General de la Comunidad Andina, 2022. Sección 3.1.2.

El Despacho considera que D1 anticiparía la materia reclamada en la presente solicitud, porque divulga los compuestos 81 a 83, los cuales se encuentran dentro de la definición de los compuestos reclamados.

Adicionalmente, D1 menciona que el anillo B tiene una estructura en donde al menos un W es nitrógeno y los restantes se seleccionan de CH, tal como pirazoles o triazoles (Página 152, Compuesto 81 a 83), que R⁵ es R^a con R^a como alifático C₁₋₁₀ CH₃ (Página 152, Compuesto 82), que R³ es R^a con R^a como H y que R² es R^a donde R^a es un alifático C₁₋₁₀ tal como CH₃ (Página 152, Compuesto 81 a 83). D1 también divulga composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos con al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y un método de preparación de los compuestos

b- En respuesta a este punto, me permito llamar la atención nuevamente a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 1 se modificó de forma que ahora reclama un compuesto, que tiene una fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde particularmente:

R¹ es R^a o R^b, en donde al menos un R¹ es R^b **que es -NR^dR^d** en donde los dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a ellos proporcionan un grupo heterocíclico C₃₋₁₀ no aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^e y/o R^g, en el que R^g es halógeno, alifático C₁₋₁₀- aromático C₅₋₁₀, o =O.

En vista de las modificaciones realizadas, considero que los Ejemplos 81 a 83 de D1 no están comprendidos en la fórmula de la Reivindicación 1 puesto que dichos compuestos están sustituidos por flúor en la posición correspondiente a R¹ de la presente invención, es decir que no cumplen con la condición de que al menos un R¹ es R^b **que es -NR^dR^d** en donde los dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a ellos proporcionan un grupo heterocíclico C₃₋₁₀ no aromático. Así entonces, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo divulgue explícitamente todas y cada una de las características de la invención, incluyendo todas sus características esenciales. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer

una objeción de novedad válida, la “divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”². En el presente caso, los compuestos reclamados en la presente solicitud no están divulgados en D1 y los compuestos de D1 citados por el Despacho no están comprendidos por la Reivindicación 1, por lo tanto, la novedad de los compuestos reivindicados debería ser reconocida.

5. El Despacho considera que la Reivindicación 6 de la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de D1.

En particular, el Despacho señala que D1 se considera como el arte previo más cercano a la Reivindicación 6, ya que divulga compuestos de fórmula I en donde A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros, L es CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), B es fenilo sustituido o no sustituido por alquiloC₁-C₄, X es O, Y es CH₂, R⁵ es H o metilo, Z1 es CH o CR¹; R¹ es fluoro o metilo, Z² es CR²; Z³ es CR³; R² y R³ son un heterociclo C(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁-C₄) alquilNHC(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁-C₄) alcoxi de 5 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un heteroarilC(O)NH de 5 a 6 miembros, Z⁴ es CH o CR⁴; R⁴ es fluoro o metilo. Dichos compuestos son útiles para inhibir la quinasa RIP1.

El Despacho considera que la diferencia entre la Reivindicación 6 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que los compuestos de la solicitud son una selección a partir de los compuestos de fórmula general I de D1, en donde R¹ es R^b y R^b es NR^dR^d donde dos grupos R^d junto con el nitrógeno enlazados a los mismos proporcionan un heterociclo C₃₋₁₀ que comprende dos grupos R^e que se unen entre sí para proporcionar un segundo grupo heterocíclico C₃₋₁₀. Sin embargo, el Despacho no evidencia un efecto técnico derivado de dicha diferencia.

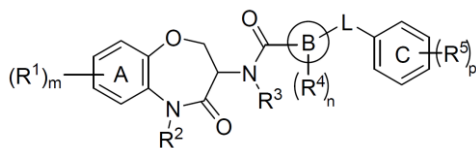
Por lo tanto, el Despacho considera que el problema técnico que presente resolver la presente invención se puede formular como: *¿Cómo seleccionar un compuesto específico en donde R¹ es R^b y R^b es NR^dR^d donde dos grupos R^d junto con el nitrógeno enlazados a los mismos proporcionan un heterociclo C₃₋₁₀ que comprende dos grupos R^e que se unen entre sí para proporcionar un segundo grupo heterocíclico C₃₋₁₀ a partir de los compuestos de fórmula I de D1 con el fin de obtener un compuestos alternativo que inhiba a la quinasa RIP1?*

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

Sin embargo, el seleccionar compuestos a partir de la fórmula I conocida en D1 para obtener compuestos que inhiban a la quinasa RIP1, ya está divulgado en D1 que se refiere a compuestos en donde el anillo de benceno se sustituye con R^2 y R^3 , los cuales pueden ser un heterociclo C(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁-C₄)alquilNHC(O) de 5 a 6 miembros, un heterociclo (C₁C₄)alcoxi de 5 a 6 miembros, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un heteroarilC(O)NH de 5 a 6 miembros.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a seleccionar a R^1 como un R^b con R^b como NR^dR^d en donde dos grupos R^d junto con el nitrógeno enlazados a los mismos proporcionan un heterociclo C₃₋₁₀ que comprende dos grupos R^e que se unen entre sí para proporcionar un segundo grupo heterocíclico C₃₋₁₀ de la fórmula general I de los compuestos de D1 para así llegar al objeto de la Reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En respuesta a este punto, me permito señalar nuevamente las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 1 se modificó de forma que reclama un compuesto de Fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo B tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula , en donde al menos una W es nitrógeno y las W restantes se seleccionan independiente mente de carbono, CH, oxígeno, azufre, nitrógeno o NH;

L es un conector alifático C₁₋₁₀;

R^1 es R^a o R^b , en donde al menos un R^1 es R^b que es $-NR^dR^d$ en donde los dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a ellos proporcionan un grupo heterocíclico C₃₋₁₀ no aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^e y/o R^g , en el que R^g es halógeno, alifático C₁₋₁₀- aromático C₅₋₁₀, o =O;

cada uno de R^2 y R^3 son independientemente R^a ;

cada R^4 y cada R^5 son independientemente R^a o R^b ;

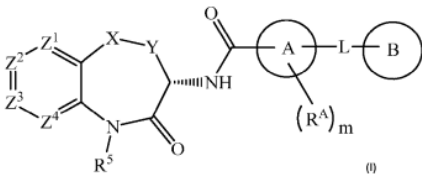
R^a es independientemente para cada aparición H, D, alifático C₁₋₁₀ o cicloalifático C₁₋₁₀;

R^b es independientemente para cada aparición, excepto la de dicho al menos un R¹, halógeno o -NR^dR^d, en donde (i) cada R^d es independientemente R^a o R^e; o (ii) dos grupos R^d, junto con el nitrógeno enlazado a los mismos, proporcionan un grupo heterocíclico C₃₋₁₀;

R^e es independientemente para cada aparición -OR^a, -NR^a, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o dos grupos R^e se unen entre sí para proporcionar un grupo heterocíclico C₃₋₁₀ con el grupo R^b al que están enlazados los dos grupos R^e;

- m es de 1 a 4;
- n es 0, 1 o 2; y
- p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

Ahora bien, en cuanto al arte previo citado por el Despacho, me permito resaltar que D1 describe compuestos de fórmula (I)



en donde, X es O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), CH(OH), o N(CH₃); Y es CH₂ o CH₂CH₂; Z¹ es N, CH o CR¹; Z² es CH o CR²; Z³ es N, CH o CR³; Z⁴ es CH o CR⁴.

Por lo tanto, me permito respetuosamente diferir de la opinión del Despacho, pues **D1 no enseña o sugiere** que R¹ pueda ser R^a o R^b, en donde al menos un R¹ es R^b que es -NR^dR^d, en donde **los dos grupos R^d junto con el nitrógeno unido a ellos proporcionan un grupo heterocíclico C₃₋₁₀ no aromático** que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^e y/o R^g, en el que R^g es halógeno, alifático C₁₋₁₀- aromático C₅₋₁₀, o =O. De hecho, ninguno de los ejemplos de D1 enseña ni sugiere que R¹ sea un heterociclo con al menos un nitrógeno enlazado al anillo fenilo del sistema bicíclico, como en la presente invención.

Entonces, partiendo de D1, una persona medianamente versada en la materia **no habría encontrado sugerencia o motivación alguna para obtener los compuestos de la presente solicitud** con sus propiedades biológicas listadas en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

ii) Así las cosas, vale la pena señalar que el MAP establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la

materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia guiada por las enseñanzas de D1, no habría llegado a los compuestos de presente solicitud con su patrón de sustitución específico, con una expectativa razonable de lograr actividad inhibitoria de RIP1.

Además, es importante señalar que el MAP explícitamente señala que “*cuando la estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia, el examinador **no necesitará examinar** si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura química del nuevo compuesto ya le confiere el nivel inventivo.*”⁴ (subrayado y énfasis fuera del texto). Por tanto y dadas las claras diferencias señaladas anteriormente, se debe reconocer el nivel inventivo de la materia aquí reclamada.

iii) Además, respetuosamente me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si los compuestos o cualquier otro tipo de invenciones tienen efectos mejorados, sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del arte previo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486, el cual determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “*versión mejorada*”. De hecho, el MAP indica que “*La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo*”⁵, lo cual como se demostró no ha ocurrido en este caso.

En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados a los compuestos reclamados en la presente invención no habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por D1. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

³ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones. (2022), sección 11.1.1.1

⁴ Ibidem. Sección 11.11.1.1

⁵ Ibidem, Sección 10.1., Página 76.

5. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones.