

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0005884

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE 1,5-DIHIDROPIRROLO[2,3-F]-INDAZOL COMO MODULADORES DE LA ALFA-1 ANTITRIPSINA”

Solicitante: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Nuestra Ref.: P2021/000069

RESPUESTA AL OFICIO No. 9376, NOTIFICADO EL 01 DE JUNIO 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado como Modificaciones Voluntarias el 16 de noviembre de 2021. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 8, 10, 11, 15, 17, y 23;
- se elimina la expresión “*opcionalmente presente*”;
- en la Reivindicación 1 se limitan las definiciones de R^4 , Z^1 , Z^2 , y Z^3 ;
- se reemplazan las expresiones “*opcionalmente sustituido*” y “*comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos*” por “*sustituido o no sustituido*” y “*comprenden cero a dos heteroátomos*”, a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;

- se agregan las nuevas Reivindicaciones 36 a 41, las cuales encuentran soporte en el esquema 6 y en las páginas 159 a 180 del Capítulo Descriptivo;
- se ajustan las dependencias y la numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

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 éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas representan una limitación de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- el término “*opcionalmente*” de las Reivindicaciones 1, 12, 14, 15, 16, 17 y 38, no es limitativo al hacer opcional la característica impidiendo limitar la materia reclamada;
- los términos “*heteroarilo*”, “*alquilo*”, “*aminoalquilo*”, “*alquilamida*”, “*alquilsulfonilo*”, “*alquilsulfonamida*”, “*alquilsulfóxido*”, “*arilo*”, “*amida*”, y “*alquilsulfinamida*” presentes en las Reivindicaciones 1, 2, 14, 16, 17 y 38, no son claros. Se sugiere especificar el número de carbonos y el heteroátomo en donde aplique;
- las Reivindicaciones 1 a 10, 12, 14, 16, 38 no son concisas porque las definiciones de R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X^1 , X^2 , RA , R^B , R^C , anillo A , Z^1 , Z^2 , Z^3 , R^{35} , R^{36} , R^{41} , L^1 , comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide limitar el alcance reclamado. Adicionalmente, no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo porque no se evidencia que el alcance reclamado conserve la actividad señalada;
- las Reivindicaciones 2 y 10 no son claras porque son dependientes de reivindicaciones posteriores;
- la Reivindicación 23 hace referencia a la Figura 7, del Capítulo Descriptivo. Se sugiere eliminarla.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 2 a 8, 10, 11, 15, 17, y 23 y la expresión “*opcionalmente*”

presente”, y el reemplazo de las expresiones “*opcionalmente sustituido*” y “*comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos*” por “*sustituido o no sustituido*” y “*comprenden cero a dos heteroátomos*”. Por lo que todas las objeciones relacionadas a estas quedan totalmente superadas.

ii) En referencia a los términos “*heteroarilo*”, “*alquilo*”, “*aminoalquilo*”, “*alquilamida*”, “*alquilsulfonilo*”, “*alquilsulfonamida*”, “*alquilsulfóxido*”, “*arilo*”, “*amida*”, y “*alquilsulfínamida*” respetuosamente difiero de la observación del Despacho pues no considero que dichos términos le resten claridad al Capítulo Reivindicatorio por las razones que expongo a continuación:

En primer lugar, me permito resaltar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) “*el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que **normalmente se le da en el área técnica de la solicitud** (...). Si la palabra tiene un significado especial dado por una definición en la descripción, esta definición deberá incluirse en la reivindicación siempre que esto sea factible*”¹(énfasis y subrayado fuera del texto).

De acuerdo con lo anterior, y en vista de que los anteriores términos son usados comúnmente en el campo técnico de la química orgánica, sus significados serán entendidos sin problema por una persona medianamente versada en la materia quien los considerará precisos y que, contrario a las observaciones del Despacho, sabe que éstos no corresponden a términos que sugieran una extensa gama de posibilidades. Adicionalmente, me permito resaltarle al Despacho que en las páginas 18 a 22, el Capítulo Descriptivo define los términos objetados de forma clara y precisa, de tal manera que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería dichas definiciones, sin que sea necesario que el Solicitante especifique el número de átomos de carbono y heteroátomos presentes en dichos grupos.

iii) De manera similar, en relación con las definiciones de los sustituyentes que el Despacho considera que incluyen un número muy extenso de alternativas, me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no únicamente para modalidades preferidas específicamente ilustradas en los ejemplos, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, como se demostrará que es el caso, en el presente documento. Es

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2022. Sección 4.6.1

decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado. Además, 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. Además, vale la pena señalar 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.

Así, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a la materialización del concepto ilustrada en los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el alcance de la protección del concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

Adicionalmente, el MAP también establece que *“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.**”²* Lo que ocurre en presente caso dado que el Capítulo Descriptivo hace referencia a al menos 215 compuestos incluyendo sus rutas e intermediarios de síntesis

Como se muestra en la Tabla 8 del Capítulo Descriptivo, de los 215 ejemplos, todos menos uno fueron probados como moduladores de alfa-1-antitripsina (AAT). Estos 214 mostraron presentar la actividad señalada, moduladora de AAT. Por lo tanto, los ejemplos y sus respectivos datos biológicos son más que suficientes para respaldar el alcance de la materia reclamada. De esta manera, me permito resaltar que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de los compuestos divulgados e ilustrados en el Capítulo Descriptivo y los ejemplos, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada

² Comunidad Andina de Naciones. Manual Andino de Patentes (2022). Sección 3.1.2. Segundo párrafo.

expresada en la reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para dificultar determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia de tal forma que los límites de la protección reclamada resultan claros y concisos para dicha persona medianamente versada en la materia.

iv) En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva. En concordancia con lo anterior, el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente soporte para el alcance reclamado en las reivindicaciones y es totalmente compatible con este.

3. a- El Despacho señala que la características técnicas de las Reivindicaciones 1 a 12, 14 a 17 y 21 son anticipadas por los documentos “Useful syntheses of pyrano- and pyridoindoles”³ (D1), “A Visible-Light-Mediated Oxidative CN Bond Formation/Aromatization Cascade: Photocatalytic Preparation of N-Arylindoles”⁴ (D2), “A New Synthesis of 1-Alkyl-3-aminoindoles”⁵ (D3), “Multiple Roles of the Pyrimidyl Group in the Rhodium-Catalyzed Regioselective Synthesis and Functionalization of Indole-3-carboxylic Acid Esters”⁶ (D4), y “Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of Selective 5-HT_{2C/2B} Receptor Antagonists”⁷ (D5).

³ Raghao, S. (1994). Useful syntheses of pyrano- and pyridoindoles. *Organic Preparations and Procedures International*, 26(5). Pp 573-577. Retrieved from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00304949409458060>

⁴ Soumitra, M. (2012). A Visible-Light-Mediated Oxidative CN Bond Formation/Aromatization Cascade: Photocatalytic Preparation of N-Arylindoles. *Angewandte Chemie*, 51(38). Pp 9562-9566. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/anie.201205137>

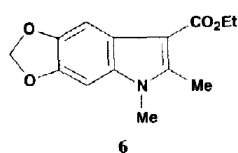
⁵ Saccarello, M. (1979). A New Synthesis of 1-Alkyl-3-aminoindoles. *Synthesis*, 1979(9). Pp. 727-729. Retrieved from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-1979-28816>

⁶ Jiang, H. (2016). Multiple Roles of the Pyrimidyl Group in the Rhodium-Catalyzed Regioselective Synthesis and Functionalization of Indole-3-carboxylic Acid Esters. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 83(15). Pp. 188-194. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/adsc.201500769>

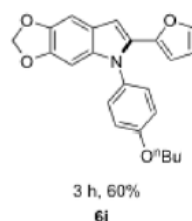
⁷ Forbes, I. (1996). Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of Selective 5-HT_{2C/2B} Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, 39(25). Pp. 4966-4977. Retrieved from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm960571v>

El Despacho compara la Fórmula (I) con los compuestos , 6I, 7e, 3ra, y 32 de D1 a D5, respectivamente, y concluye que los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 , X^1 , X^2 , R^0 , R^1 , y R^2 se encuentran divulgados en dichos compuestos, y por tanto carecen de novedad.

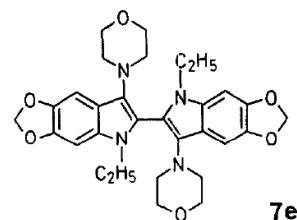
b- En respuesta, me permito nuevamente señalar que se eliminaron, las Reivindicaciones 2 a 8, 10, 11, 15, 17, y 23 con lo cual se supera cualquier objeción relacionada con las mismas. Adicionalmente, los sustituyentes Z^1 , Z^2 y Z^3 se limitaron, para ahora reclamar específicamente que *“dos de Z^1 , Z^2 y Z^3 son nitrógeno, y el otro es elegido de carbono y nitrógeno, y en donde las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno, alquilos C_1 - C_8 lineales, ramificados y cíclicos o ciano”*. A partir de lo anterior, vale enfatizar que ninguno de los compuestos divulgados en los documentos citados por el Despacho contiene dos átomos de nitrógeno en Z^1 , Z^2 y Z^3 , y el otro se elige entre carbono y nitrógeno. De lo anterior es evidente que ninguno de los documentos citados por el Despacho divulga sistemas tricíclicos insaturados que incorporan heterociclos de cinco miembros que contienen nitrógeno (tales como pirazol, pirrol o triazol) como sí se reclama en la presente solicitud, como se evidencia en los compuestos 6, 6I, 7e, 3ra, y 32 de D1 a D5, considerados los más cercanos del arte previo



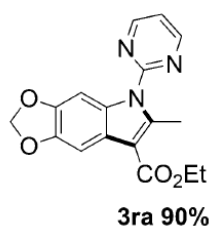
Compuesto 6 de D1



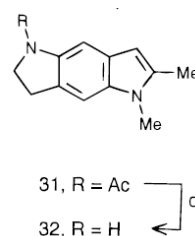
Compuesto 6I de D2



Compuesto 7e de D3



Compuesto 3ra de D4



Compuesto 32de D5

A la luz de lo anterior, me permito resaltar que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar **explícitamente** todas y cada una de las características de la invención⁸. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción de

⁸ Ibídem, Sección 10.5

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”⁹. En el presente caso, los documentos citados no divulgan todas y cada una de las características estructurales del compuesto aquí reclamado, por lo que su novedad debe ser reconocida.

4. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE 1,5-DIHIDROPIRROLO[2,3-F]-INDAZOL COMO MODULADORES DE LA ALFA-1 ANTITRIPSINA”.

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, 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;
- Concepto de pago por modificaciones;
- Concepto de pago por examen adicional.

⁹ 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>)