

Dra. Edna Marcela Ramírez Orozco
Directora
Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Expediente NC2021/0006482

Asunto: Respuesta a examen de patentabilidad

Solicitante: SIRONAX LTD

Yo, JOSÉ ROBERTO HERRERA DÍAZ, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, en el presente escrito doy respuesta al Oficio No. 12941, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

I. MODIFICACIÓN A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De acuerdo con las facultades que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 he pagado la respectiva tasa oficial y presentado el día de hoy un nuevo capítulo reivindicatorio bajo radicado NC2023/0014902 y conformado por veintiocho (28) reivindicaciones, en el que se han realizado las siguientes modificaciones:

- Las antiguas reivindicaciones 7 a 11 y 28 a 30 han sido eliminadas del pliego. Las nuevas reivindicaciones 1 a 28 se encuentran basadas en el resto de las reivindicaciones originalmente presentadas que no fueron eliminadas.
- La nueva reivindicación 1 se ha modificado para especificar lo siguiente:
 - R1 es específicamente un resto cíclico o heterocíclico C3-C14 seleccionado entre cicloalquilo C3-C9 que comprende 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C3-C9 que

comprende 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C8-C9 que comprende 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido, y arilo C5- C14 que comprende 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido.

- R2 es específicamente dihidropirazol.
 - R3 y R4 se han especificado como vinculados o como no vinculados para formar un anillo, y cuando R3 y R4 no están vinculados, R4 es un resto heterocíclico o cíclico C3-C14.
 - La limitación negativa se ha revisado con base en la definición actual de R3 y R4 y la referencia al compuesto de US2012122889 se ha eliminado, al resultar redundante en la nueva reivindicación.
 - Los heteroátomos presentados en el anillo formado por R3 y R4 se han especificado con más detalle para que sean más claros.
 - Se ha eliminado el término “profármaco”.
 - Se revisaron las modalidades referentes a una sulfonamida para ser más claras; el sustituyente aplicable a la presente solicitud también se ha especificado de acuerdo con el párrafo 083 de la solicitud como fue publicada en fase internacional.
 - Las modificaciones encuentran soporte en las reivindicaciones y la descripción como fueron originalmente presentadas, por ejemplo, en la reivindicación original 12, párrafos 025-028 y 083.
-
- Las reivindicaciones 3 y 4 modificadas se basan en las reivindicaciones 3 y 4 originales, respectivamente, y se han reformulado ligeramente para definir más claramente los restos sustituidos y no sustituidos.
 - Las limitaciones preferentes fueron incluidas en nuevas reivindicaciones dependientes, tales como la nueva reivindicación 7, la nueva reivindicación 13, la nueva reivindicación 15 y la nueva reivindicación 23.

- Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 7 a 11 en consecuencia de las limitaciones introducidas al alcance de la reivindicación 1.
- La reivindicación 8 modificada se basa en la reivindicación 12 original en la que las limitaciones que comienzan con "particularmente" se han reformulado como específicas de "resto cíclico o heterocíclico C3-C14" para estar en línea con la reivindicación 1 y cumplir con los requisitos de claridad.
- La reivindicación 9 modificada se basa en la reivindicación 13 original en la que se ha adaptado la dependencia y se ha revisado ligeramente la redacción para que sea más clara.
- La reivindicación 10 modificada se basa en la reivindicación 14 original en la que la dependencia se ha adaptado en consecuencia.
- La reivindicación 11 modificada se basa en la reivindicación 15 original en la que se ha adaptado la dependencia y se ha aclarado que R3 y R4 están vinculados. Además, se ha especificado los heteroátomos presentados en el anillo formado por R3 y R4 de manera más clara. El soporte se puede encontrar en los párrafos [025]-[028] de la solicitud PCT.
- La reivindicación 12 modificada se basa en la reivindicación 16 original en la que la dependencia se ha adaptado en consecuencia y el anillo formado por R3, R4 y el nitrógeno unido a los mismos.
- La reivindicación 14 modificada se basa en la reivindicación 17 original en la que la dependencia se ha adaptado en consecuencia y las limitaciones que comienzan con "particularmente" se han reformulado como específicas de "resto cíclico o heterocíclico C3-C14" de R5.
- Las reivindicaciones antiguas 18 a 20 son las nuevas reivindicaciones 16 a 18.

- Las reivindicaciones 19 y 20 (antiguas 21 y 22) se han modificado ligeramente cambiando el punto y coma al final de la frase por un punto y ajustando de manera más clara su traducción.
- La reivindicación 25 modificada se basa en la reivindicación 26 original en la que los compuestos enumerados en la Tabla 1 se han enumerado, considerando que solo los compuestos que tienen dihidropirazol como R2 se mantienen en línea con el alcance de la presente reivindicación 1.
- La reivindicación 26 modificada se basa en la reivindicación 27 original en la que las dependencias se han revisado en consecuencia.
- Las reivindicaciones 28 a 30 se han eliminado.
- La nueva reivindicación 27 se refiere a un compuesto en el que R2 es una isoxazolidina, R3 y R4 forman un primer anillo y el primer anillo está fusionado o unido a través de un conector L a un segundo anillo. El soporte de esta reivindicación se puede encontrar en las reivindicaciones originales 1, 11, 16 y 17. Además, el conector L se define como un enlace -CH₂-, -O- o -CH. Específicamente, los compuestos preferidos en la Tabla 1, por ejemplo, los compuestos 81, 109 y 110, proporcionan soporte suficiente de que el conector L también puede ser un enlace.
- La nueva reivindicación 28 está dirigida a compuestos específicos en los que R2 es isoxazolidina.

Las modificaciones a las reivindicaciones encuentran soporte en las siguientes secciones de la solicitud PCT tal como fue publicada:

Modificación	Soporte PCT
El alcance se ha aclarado para abarcar una sulfonamida correspondiente del compuesto de amida, o una sal, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del compuesto o sulfonamida correspondiente (reiv. 1)	Par. 012 Reivindicación 1 original
Limitación a la estructura de R1 (reiv. 1, 14)	Par. 009
Limitación a la estructura de R4 (reiv. 1)	Par. 034
Definición del sustituyente (reiv. 1)	Par. 083
Compuestos en los que R2 es isoxazolidina. Se limita la estructura del compuesto a base de isoxazolidina para que comprenda un segundo anillo fusionado al mismo o unido a través de un conector L (reiv. 27)	Tabla 1, compuestos 77 a 82 y 109 a 110.
R3 y R4 (reiv. 27)	Reivindicaciones 16 y 17 originales
L (reiv. 27)	Los compuestos preferidos en la Tabla 1, por ejemplo, los compuestos 81, 109 y 110, proporcionan una divulgación implícita de que el conector L también puede ser un enlace.

El solicitante además desea modificar el título de la solicitud de la siguiente manera, como ha sugerido el señor Examinador:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE HETEROARIL/HETEROCICLIL ÚREAS, COMO INHIBIDORES DE NECROSIS, FERROPTOSIS, RIP1 HUMANA O

INDICACIONES RELACIONADAS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”

Las anteriores modificaciones no amplían el alcance de la solicitud originalmente presentada y se encuentran debidamente soportadas en el capítulo descriptivo.

II. CON RESPECTO A LAS EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD

Se debe tener en cuenta que se han eliminado del capítulo reivindicatorio todas las cláusulas referentes a métodos de tratamiento. En este sentido, se debe dar por superada la objeción correspondiente.

III. CON RESPECTO A LAS REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

Teniendo en cuenta que se han eliminado las antiguas reivindicaciones que se referían a usos o segundos usos, se debe dar por superada la objeción correspondiente.

IV. CON RESPECTO AL TÍTULO DE LA PATENTE

Al haber modificado el título de la solicitud como sugirió el examinador, se debe dar por superada la objeción elevada en este sentido.

V. CON RESPECTO A LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

5.1. Al haber incluido las siguientes limitaciones y modificaciones, se deben dar por superadas las objeciones elevadas a cada una de las expresiones relacionadas a continuación:

Expresión objetada	Argumento/modificación/limitación
<i>un resto cíclico o heterocíclico C3-C14</i>	Se ha especificado en mayor detalle el resto cíclico o heterocíclico C3-C14 en la reivindicación 1.
<i>particularmente sustituido</i>	Se han detallado los sustituyentes de acuerdo con el par. 083.
<i>cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo C3-C9 heteroátomo 0-3</i>	Se ha reescrito como cicloalquilo C3-C9 que comprende 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C3-C9 que comprende 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C8-C9 que comprende 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido.
<i>arilo C5-C14 de 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido</i>	Se ha reescrito como arilo C5- C14 que comprende 0-3 heteroátomos sustituido o no sustituido.
<i>hidrocarbilo heteroátomo 0-3 o heteroátomo sustituido</i>	Se ha reescrito como hidrocarbilo C1-C18 sustituido o no sustituido que comprende 0-3 heteroátomos o 0-3 heteroátomos sustituidos.
<i>excluyendo el cmpd 17 del documento US2012122889</i>	Se ha eliminado esta exclusión, ya que resultaba redundante en vista de las limitaciones introducidas.
<i>que es un inhibidor de necrosis, ferroptosis, RIP1 humana o indicaciones relacionadas</i>	Esto hace parte del preámbulo de la reivindicación, más no de su parte caracterizante. Es evidente que no se busca proteger un uso o segundo uso, considerando que el compuesto se encuentra debidamente caracterizado por su estructura.

5.2. Se ha incluido la tabla 1 en las reivindicaciones para mayor claridad, en vista de la objeción elevada a la antigua reivindicación 26.

5.3. Al haber introducido limitaciones al alcance de las reivindicaciones, se solicita amablemente a su Despacho reconocer que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra dirigido a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados en la solicitud. Cualquier limitación adicional conllevaría a una restricción injustificada del alcance de protección de la presente solicitud.

Se solicita entonces al Examinador reconocer que las reivindicaciones y la descripción cumplen con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

VI. CON RESPECTO A LA NOVEDAD Y EL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCIÓN

6.1. Se han citado las siguientes referencias con respecto a la novedad y al nivel inventivo de la solicitud:

- D1: WO 03/079973 Breslin et al., (02-10-2003)
- D2: Cox et al., "Kinesin Spindle Protein (KSP) inhibitors. Part 4: Structure-Based Design of 5-Alkylamino-3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazoles as Potent, Water_soluble Inhibitors of the Mitotic Kinesin KSP", Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, no. 12, Pag. 3175-3179 (05-04-2006)
- D3: He et al., "Small Molecules Simultaneously Inhibiting p53-Murine Double Minute 2 (MDM2) Interaction and Histone Deacetylases (HDACs): Discovery of Novel Multitargeting Antitumor Agents", J. Med. Chem., 61, no. 16, Pag. 7245-7260 (25-07-2018)

- D4: US 2004/259884, Haley et al. 23 (23-12-2004)
- D5: EP 1193259, Ohno et al., (03-04-2002)
- D6: WO 2016/101887, Zhang et al. (30-06-2016)

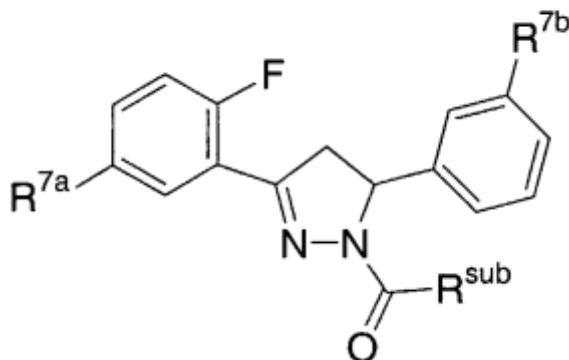
6.2. Adicionalmente, se ponen de presente las referencias D7 a D13 que han sido citadas en otras solicitudes equivalentes en otros países:

- D7: Sebastian et al., "Dihydropyrazole and Dihydropyrrole Structures Based Design of Kif15 Inhibitors as Novel Therapeutic Agents for Cancer," Computational Biology and Chemistry, 68, Pag. 164-174 (12-03-2017)
- D8: Sebastian et al., US2012122889
- D9: WO 2004/110996, Wager et al. (23-12-2004)
- D10: WO2017096301, Bonanomi et al. (08-06-2017)
- D11: US 6159990, Lagu et al. (12-12-2000)
- D12: WO 98/57940, Lagu et al. (23-12-1998)
- D13: Wu et al., "Highly Sensitive Spectroscopic Detection of Chiral Molecular Structures by ⁷⁷Se NMR Spectroscopy", Spectroscopy, 11, no. 6, Pag. 37-42 (01-01-1996)

6.3. **Novedad**

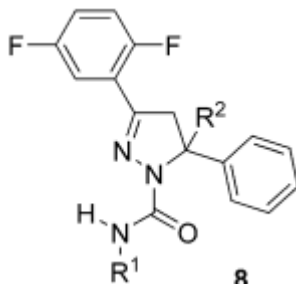
6.3.1. El examinador menciona que la antigua reivindicación 1 está anticipada por D1, por ejemplo, todos los compuestos de las tablas 2, 3 y de la reivindicación 1. La estructura de los compuestos citados se refleja, por ejemplo, en la tabla 2:

TABLE 2



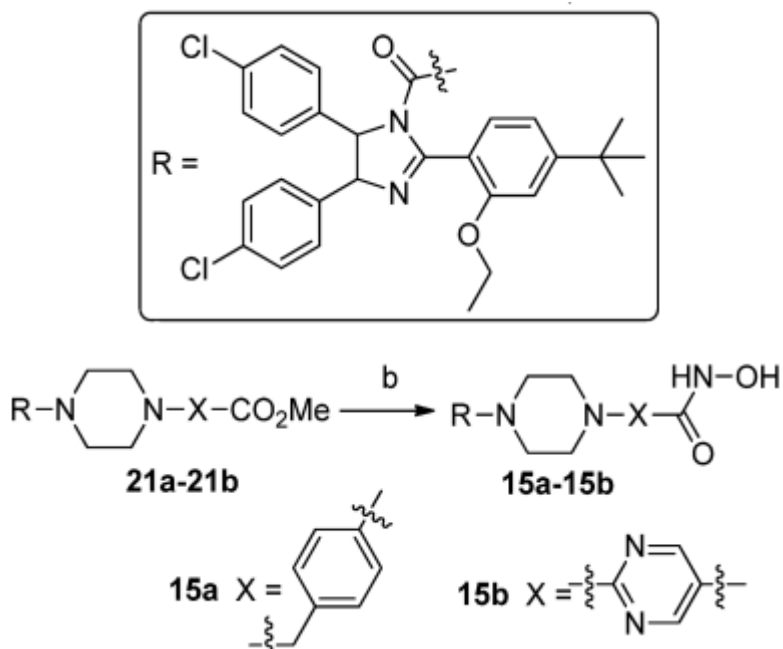
6.3.2. Los compuestos citados de D1 ya no están dentro del alcance de la reivindicación 1 modificada, al menos porque el Rsub correspondiente, es decir, R3 y R4 de la presente reivindicación 1, deben comprender un resto cíclico o estar unidos para formar un anillo.

6.3.3. El Examinador menciona también que la antigua reivindicación 1 carece de novedad respecto de los compuestos de las Tablas 1 a 3 de D2, especialmente el compuesto 8a:



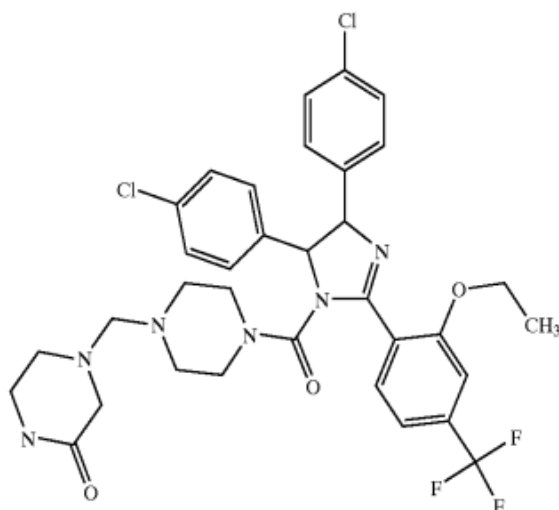
6.3.4. Los compuestos citados no están dentro del alcance de la nueva reivindicación 1 modificada ya que R2 se define específicamente como un dihidropirazol, en lugar de cualquiera de sus derivados sustituidos. En otras palabras, R2 no debe conectarse directamente a ningún anillo que no sea R1. El compuesto 8a de D2 contiene sustituyente adicional en el anillo de R2 y por lo tanto no anticipa los compuestos de la presente reivindicación 1.

6.3.5. Además, el examinador ha concluido que la anterior reivindicación 1 carece de novedad respecto de los compuestos 15a y 21a de D3, es decir:



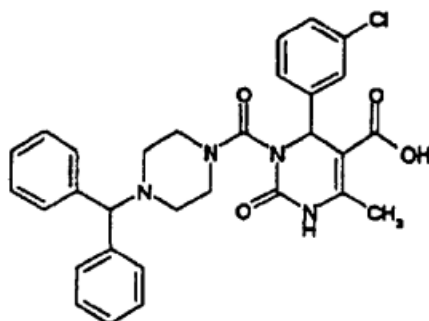
6.3.6. Los compuestos citados no anticipan la nueva reivindicación 1, ya que R2 se ha limitado como dihidropirazol y no debe unirse directamente a ningún anillo distinto de R1.

6.3.7. El examinador también ha mencionado que el compuesto 13a de D4 anticipa la antigua reivindicación 1:



6.3.8. Se desea aclarar que la reivindicación 1 modificada requiere que R2 sea un dihidropirazol, más no un imidazol. Además, R2 no debe vincularse directamente a ningún anillo que no sea R1. D4 no describe ningún compuesto que anticipe la reivindicación 1 actualmente presentada.

6.3.9. El Examinador también alega que D5 es anticipatorio, especialmente al considerar el compuesto 51:



6.3.10. La reivindicación enmendada 1 requiere que R2 sea un dihidropirazol, el cual tampoco está directamente enlazado a ningún anillo que no sea R1. Por lo tanto, D5 no logra anticipar la reivindicación enmendada 1.

6.3.11. Se debe tener en cuenta también que el R2 de la presente reivindicación 1 se ha restringido a dihidro-pirazol, con el fin de diferenciar los

compuestos reivindicados de otros documentos del estado de la técnica que son de nuestro conocimiento, como por ejemplo los compuestos 4 y 7 de D10. Compuestos que comprenden un isoxazolidina como R2 están ahora cubiertos por la nueva reivindicación independiente 27 y la reivindicación dependiente 28, en la que R3 y R4 deberán formar un anillo que está fusionado o enlazado a través de un conector a un segundo anillo. Las reivindicaciones formuladas, 27 y 28, también son novedosas en comparación con todos los compuestos revelados en el estado de la técnica mencionado, especialmente D10, debido a la presencia de un segundo anillo.

6.4. Nivel inventivo

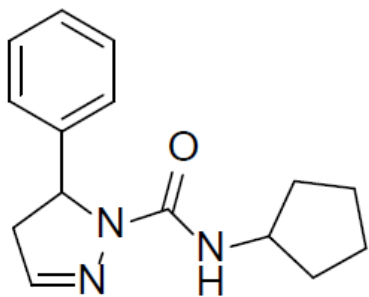
6.4.1. El Examinador argumenta que la reivindicación 12 (nueva reivindicación 8) carece de nivel inventivo en comparación con D6. El solicitante discrepa respetuosamente.

6.4.2. D6 no revela un compuesto conforme a la estructura definida en el conjunto enmendado de reivindicaciones. Específicamente, D6 no divulga un compuesto con R2 siendo dihidro-pirazol y R3 y R4 formando o comprendiendo un anillo. Dado que R2 constituye el núcleo de la estructura básica de los compuestos reivindicados, a partir de D6, una persona experta necesita realizar múltiples modificaciones sustanciales en la estructura básica del compuesto para lograr las formas de realización reivindicadas. Además, D6 no revela un compuesto con un núcleo al menos similar y no se considera como el estado de la técnica más cercano al evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud.

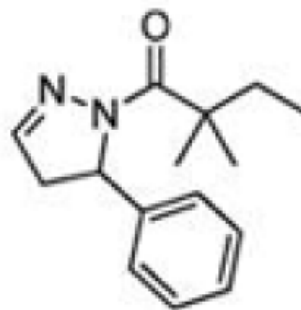
6.4.3. Cambiar un átomo de carbono por uno de nitrógeno no es una modificación trivial en el núcleo de una molécula. El átomo de nitrógeno unido a R3 y R4 en los compuestos reivindicados tiene una función y efecto diferentes en comparación con el átomo de carbono correspondiente en los compuestos de D6. Específicamente, en comparación con un enlace amida (en los compuestos de D6), un enlace urea

(cuando C es reemplazado por N, por ejemplo, compuesto 5 en la figura a continuación) mejora las propiedades fisicoquímicas y conformacionales. Esto se evidencia por las superiores propiedades ADME de los compuestos reivindicados, medidas por la estabilidad metabólica en el hígado y la estabilidad plasmática, como se ejemplifica en los datos metabólicos en la Tabla 1 a continuación. La baja estabilidad plasmática de los compuestos de amida es bastante común, por lo que no se proporcionan datos de estabilidad. Además, estaba bien documentado que un enlace amida es más propenso a la hidrólisis mediada por esterasa intestinal, lo que puede resultar en una baja biodisponibilidad oral.

6.4.4. Además, R3 y R4 en los compuestos reivindicados forman o contienen al menos un grupo cíclico, lo que ofrece múltiples ventajas sobre los grupos alquilos acíclicos, por ejemplo: 1) el grupo alquilo cíclico aumenta drásticamente la proporción de conformación privilegiada, lo cual es beneficioso para la unión a una proteína objetivo; 2) un alquilo cíclico mejora las propiedades generales de la molécula, por ejemplo, un menor ClogP (2.73 para el compuesto 20 en D6 frente a 2.65 para el compuesto 2 de la presente solicitud) en comparación con el análogo de alquilo acíclico. Esto también se evidencia por la considerablemente mejorada estabilidad metabólica de los compuestos reivindicados en la medida del tiempo de recambio metabólico lento (ver, por ejemplo, Tabla 1 a continuación).



Compuesto 5 de la presente solicitud



Compuesto comparativo, compuesto 20 de D6

Tabla 1

	Estabilidad en microsomas de hígado humano (T1/2, min)
Compuesto comparativo	2.3
Compuesto 5 de la presente solicitud	56

6.4.5. Como se confirma en los párrafos [130]-[131] de la descripción (solicitud PCT como fue publicada), los compuestos reivindicados muestran una buena actividad inhibitoria hacia la necrosis, ferroptosis y/o la quinasa 1 de interacción con la proteína receptora humana (RIP1). D6 no enseña ni sugiere a una persona con habilidades normales en el arte realizar tantas modificaciones sustanciales a la estructura de los compuestos revelados en él, especialmente cuando no se puede prever la actividad y afinidad de los compuestos modificados en vista del cambio en la estructura central y los sustituyentes cíclicos R3/R4. Por lo tanto, se requiere trabajo inventivo para obtener los compuestos reivindicados con buenas actividades farmacológicas.

6.4.6. Además, ninguno de los otros documentos del estado de la técnica revela o enseña a una persona medianamente versada en la materia a modificar los compuestos de D6 de manera anticipada. De hecho, para todos los compuestos divulgados en el arte anterior citado, siempre se requiere que una persona con habilidades en el arte realice modificaciones estructurales significativas para lograr los compuestos reivindicados. Una persona con habilidades en el arte debería al menos determinar una estructura específica de R2, es decir, dihidro-pirazol, remover un sustituyente voluminoso de R2 y cambiar R3 y R4 para que formen un resto cíclico o un anillo. Debido a la imprevisibilidad de la estabilidad y actividad de las moléculas orgánicas, una persona medianamente versada en la materia simplemente no podría realizar esas modificaciones sin actividad inventiva.

6.5. Es así como amablemente se solicita a su Despacho reconocer que las nuevas reivindicaciones son novedosas e inventivas frente al estado de la técnica.

VII. PETICIÓN

Al haber dado respuesta a todas las observaciones realizadas por el Examinador, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y conciso, y que la materia reivindicada es novedosa e inventiva, amablemente solicito proceder con el otorgamiento de la solicitud de patente.

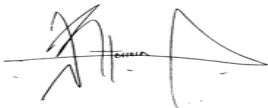
VIII. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintiocho (28) reivindicaciones.

IX. NOTIFICACIONES

Mi representado y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Calle 90 N° 13A-20 oficina 204 de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señora Directora,



José Roberto Herrera Díaz
C.C. 79939115 de Bogotá



T.P. 136734

Herrera Díaz Abogados
Calle 90 No. 13A-20 Oficina 204
Teléfono +57 (1) 2573231
Bogotá, Colombia