

Expediente No. NC2021/0005884
Fecha: 07 Febrero 2024.

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. 15383, NOTIFICADO EL 25 DE SEPTIEMBRE DE 2023
(SEGUNDO 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, 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 en respuesta al primer examen de fondo el 1 de septiembre de 2023. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 3, 5, 6, 12, 15, 17, 19, 24 y 26 a 41;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 5, 7 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4, 7 a 10 y 13;
- la nueva Reivindicación 6 corresponde a la antigua Reivindicación 11, la cual se complementa con la materia reclamada en la antigua Reivindicación 12 y

- además se modifica para definir el DSC de la forma cristalina reclamada, lo cual encuentra soporte en la página 68 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 8 corresponde a la antigua Reivindicación 14, la cual se complementa con la materia reclamada en la antigua Reivindicación 15 y además se modifica para definir el DSC de la forma cristalina reclamada, lo cual encuentra soporte en la página 70 del Capítulo Descriptivo;
 - la nueva Reivindicación 9 corresponde a la antigua Reivindicación 16, la cual se complementa con la materia reclamada en la antigua Reivindicación 17 y además se modifica para definir el DSC de la forma cristalina reclamada, lo cual encuentra soporte en la página 76 del Capítulo Descriptivo;
 - la nueva Reivindicación 10 corresponde a la antigua Reivindicación 18, la cual se complementa con la materia reclamada en la antigua Reivindicación 19 y además se modifica para definir el DSC de la composición reclamada, lo cual encuentra soporte en la página 77 del Capítulo Descriptivo;
 - las nuevas Reivindicaciones 11, 12 y 13 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 20 a 22, las cuales se hacen dependientes de la Reivindicación 4;
 - la nueva Reivindicación 14 corresponde a la antigua Reivindicación 23, la cual se complementa con la materia reclamada en la antigua Reivindicación 24 y además se modifica para definir el DSC de la forma cristalina reclamada, lo cual encuentra soporte en la página 80 del Capítulo Descriptivo;
 - la nueva Reivindicación 15, que corresponde a la antigua Reivindicación 25, se modifica para hacerse dependiente de la Reivindicación 13, 11, 12 o 14;
 - se ajustaron las dependencias y las 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 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 drástica de la materia reclamada inicialmente.

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

- las Reivindicaciones 1 a 10, 12, 14, 16 y 36 a 40 no son claras porque mencionan los términos “*derivados deuterados*”, “*tautómeros*”,

“sulfonamida”, “sulfinamida”, “alquilo”, “alcoxi”, “tioalquilo”, “aminoalquilo”, “alquilamida”, “alquilsulfonilo”, “alquilsulfonamida”, “alquilsulfóxido”, “arilo”, “amida”, “alquilsulfinamida”, “ácido carboxílico”, “heterociclos C1-C8 y “heteroarilo de 5 o 6 miembros” sin especificar el número de carbonos y el heteroátomo;

- las Reivindicaciones 1 a 10, 12, 14, 16, 36 a 40 no son concisas porque las definiciones de R⁰, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X¹, X², RA, R^B, R^C, anillo A, Z¹, Z², Z³, R³⁵, R³⁶, R⁴¹, L¹, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer el alcance reclamado. Adicionalmente, no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo porque no se evidencia que el alcance reclamado conserve la misma actividad señalada;
- el Capítulo Reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, por lo tanto el Despacho sugiere que las Reivindicaciones 7, 8, 9, 11, 13 a 16 y 20 a 23 se hagan dependientes de la Reivindicación principal;
- las Reivindicaciones 11 a 19 no son claras porque mencionan “una forma cristalina” pero no está completamente definida como tal, por lo que el Despacho sugiere incorporar el análisis de calorimetría de dichas formas cristalinas;
- las Reivindicaciones 26 a 35 no son claras porque hacen referencia a un procedimiento pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas ni mediante condiciones técnicas esenciales. El Despacho sugiere unificar las reivindicaciones y definir claramente el método por sus etapas y variables que intervienen.

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, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 3, 5, 6, 12, 15, 17, 19, 24 y 26 a 41 con lo cual considero completamente superadas las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones. Adicionalmente, en vista de las modificaciones realizadas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ya no contiene los términos “sulfonamida”, “sulfinamida”, “alquilo”, “alcoxi”, “tioalquilo”, “aminoalquilo”, “alquilamida”, “alquilsulfonilo”, “alquilsulfonamida”, “alquilsulfóxido”, “arilo”, “amida”, “alquilsulfinamida”, “ácido carboxílico”, “heterociclos C1-C8 y “heteroarilo de 5 o 6 miembros”, con lo cual considero superadas las objeciones relacionadas con dichos términos.

En cuanto a la objeción relacionada con la cantidad de reivindicaciones independientes en el Capítulo Reivindicatorio, me permito señalar que se modificó la dependencia de las Reivindicaciones 6 a 14 (antiguas Reivindicaciones 11, 13, 14, 16, 18 y 20 a 23), las cuales ahora hacen referencia directa o indirectamente a una reivindicación precedente, con lo cual considero superada la objeción relacionada.

Adicionalmente, me permito señalar que, siguiendo las amables sugerencias del Despacho, las nuevas Reivindicaciones 6, 8, 9, 10 y 14 que definen las formas cristalinas del Compuesto 32, ahora están caracterizadas tanto por el difractograma de rayos X de polvo como por el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC), lo cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 12, 15, 17, 19 y 24 y en las páginas 68, 70, 76, 77 y 80 del Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, considero superada la objeción relacionada.

ii) Ahora bien, en cuanto a los términos “*derivados deuterados*” y “*tautómeros*” que no se consideran claros y que aún están presente en las reivindicaciones, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho. Dichos términos son usados comúnmente en el campo técnico de la química orgánica, sus significados son 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 la página 18 del Capítulo Descriptivo se definen los términos objetados de forma clara y precisa, de tal manera que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería dichas definiciones.

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.

3. a- El Despacho considera que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de ES323287 (D6).

i) El Despacho señala que D6 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga compuestos pirrolindazol substituido, así como un

procedimiento para preparar dichos compuestos. Los compuestos son agentes analgésicos y antiinflamatorios.

El Despacho considera que la diferencia entre la Reivindicación 1 y los compuestos de D6 consiste en la disposición espacial del sistema tricíclico de pirrolindazol, en donde en la presente solicitud conforman una línea horizontal (la unión de los anillos de 5 miembros al benceno es [1,2] y [4,5]), mientras que en D6 uno de los anillos se une hacia la parte superior del benceno (la unión de los anillos de 5 miembros al benceno es [1,2] y [3,4]). Sin embargo, no hay evidencia de que el incluir la disposición espacial del sistema tricíclico de pirrolindazol del compuesto de la Reivindicación 1, tenga algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba D6, puesto que ya había sido prevista la actividad como analgésico y antiinflamatorio.

Por lo tanto, el Despacho señala que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: *¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D6 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?*

Sin embargo, el incluir la disposición espacial del sistema tricíclico de pirrolindazol es de conocimiento común¹; y se debe tener en cuenta que los compuestos divulgados en D6 que se refiere a compuestos de pirroliindazol tienen los mismos sustituyentes a los reclamados en la Reivindicación 1. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sistema sustituyente en el núcleo de pirrolindazol, en compuestos como los de D6, para así llegar a las Reivindicaciones 7 a 11. Por lo cual se considera obvia.

Las Reivindicaciones 2 a 6, 10, 36 y 37 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto, de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

ii) Adicionalmente, el Despacho considera que D6 también es el arte previo más cercano a las Reivindicaciones 7 a 11 porque divulga compuestos pirrolindazol substituido, así como un procedimiento para preparar dichos compuestos.

¹ Kapetanovic IM. (Enero 2008). Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silicochemico-biological approach. Chem Biol Interact. 30;171(2):165-76. doi: 10.1016/j.cbi.2006.12.006. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2253724/>

El Despacho considera que la diferencia entre las Reivindicaciones 7 a 11 y los compuestos de D6 consiste en las sustituciones del anillo central pirrolindazol. Sin embargo, no hay evidencia de que el incluir las sustituciones al anillo central de pirrolindazol indicadas en las Reivindicaciones 7 a 11, los compuestos tengan algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D6, puesto que ya había sido prevista la actividad como analgésicos y antiinflamatorios

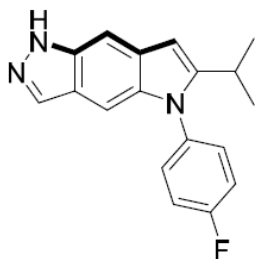
Por lo tanto, el Despacho señala que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: *¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D6 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?*

Sin embargo, el incluir un sistema sustituyente en los compuestos de pirrolindazol ya está divulgado en D6 que se refiere a compuestos de pirrolindazol con sustituyentes muy similares a los mostrados por los compuestos de las Reivindicaciones 7 a 11. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sistema sustituyente en el núcleo de pirrolindazol, en compuestos como los de D6, para así llegar al objeto de las Reivindicaciones 7 a 11. Por lo cual se considera obvia.

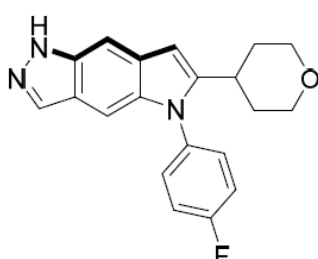
Adicionalmente, D6 menciona composiciones que comprenden los compuestos de pirrolindazol. Igualmente, D6 menciona un método para preparar los compuestos de pirrolindazol. Las Reivindicaciones 12 a 35 y 38 a 41 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto, de las reivindicaciones 7 a 11, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

b- En respuesta a este punto, me permito nuevamente señalar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminó la Reivindicación 1, por lo que la nueva la Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 4) que reclama compuestos que se seleccionan entre un grupo de 215 compuestos novedosos que están completamente definidos estructuralmente y tienen actividad como moduladores de la actividad de AAT.

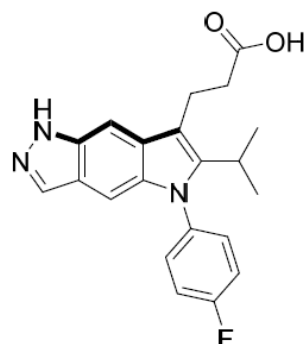
Teniendo en cuenta el análisis comparativo que hace el Despacho, me permito seleccionar y los compuestos de fórmula S3, S6 y el Compuesto 32 que se reclaman las Reivindicaciones 2 a 4 (antiguas Reivindicaciones 7 a 9) para demostrar mis argumentos:



S3



S6

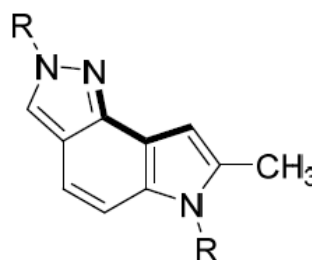
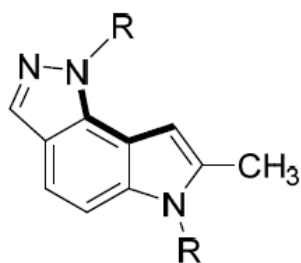


Compuesto 32

en donde, el punto de unión de los anillos de pirazol al anillo de benceno central del núcleo tricíclico está en las posiciones C5 y C6 del anillo de benceno del indol. En otras palabras, los tres anillos de los compuestos de la presente solicitud están en una orientación lineal.

Ahora, teniendo eso claro, me permito hacer los siguientes comentarios del arte previo citado por el Despacho, en donde el documento de Kapetanovic (citado al pie) divulga estrategias en el descubrimiento y desarrollo de fármacos asistido por computadora más no divulga ningún compuesto genérico o específico, y mucho menos ningún compuesto útil para tratar la DAAT. Por lo que no es claro cómo puede ser considerado un documento relevante para el análisis de nivel inventivo.

Por otro lado, me permito señalar que D6 hace referencia a compuestos tricíclicos que poseen propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Los compuestos D6 tienen las siguientes estructuras:



En particular, los anillos de pirazol (es decir, los anillos de la izquierda) de los compuestos D6 se unen en las posiciones C4 y C5 del anillo de benceno. Los tres anillos de los compuestos D6 están en una orientación no lineal.

En vista de lo anterior, es claro que los compuestos de D6 son estructuralmente diferentes a los compuestos de la presente solicitud, pues no tienen la misma conectividad de enlaces y forma en su núcleo tricíclico, ni tienen la misma bioactividad que lo compuestos de la presente solicitud.

Por lo tanto, nada en D6 ni en el documento citado al pie, le permitiría a la persona medianamente versada en la materia predecir el uso de compuestos tricíclicos como los compuestos la presente solicitud para obtener moduladores de la actividad de AAT. Incluso si el arte previo sugiriera esto (lo cual no sucede en este caso), nada en D6 enseña o sugiere cómo modificar los compuestos descritos en D6 para obtener compuestos tricíclicos con un núcleo tricíclico lineal, y mucho menos sugiere cómo llegar a uno de los compuestos reclamados en la presente solicitud. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para modificar ninguno de los compuestos descritos en el arte previo para llegar a uno de los compuestos reclamados.

Así las cosas, me permito llamar la atención sobre el Manual Andino de Patentes, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen 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**². De manera similar, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”³ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, es claro que las enseñanzas de D6, no llevarían de manera obvia e inequívoca a una persona medianamente versada en la materia a obtener los compuestos reclamados con sus características técnicas estructurales particulares, ni tampoco le permitirían predecir razonablemente los efectos técnicos derivados de la presente invención, ni mucho menos tener una expectativa razonable de su actividad de modulación de alfa-1 antitripsina (AAT) como se muestra en el Capítulo Descriptivo (Ejemplo 2, Tabla 8). Por

² Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.8.1.

³ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

todo lo anterior, considero respetuosamente que el nivel inventivo del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto debe ser reconocido.

4. 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;
- Concepto de pago por modificaciones.