

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0016594

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “PIRROLES TRICÍCLICOS
CONDENSADOS COMO MODULADORES DE ALFA-1 ANTITRIPSINA”**

Solicitante: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Nuestra Ref.: P2021/000254

RESPUESTA AL OFICIO No. 9582
NOTIFICADO EL 18 DE JUNIO DE 2025
(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 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 el 15 de mayo de 2025 en respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 9 y 11;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 10 de la cual se han eliminado los compuestos 144, 169 y 170;
- la nueva Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 12;
- se especifica que la sal corresponde a una sal farmacéuticamente aceptable a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se ajustan la numeración y las dependencias de acuerdo con 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 inicial. Por el contrario, estas corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 a 11 carecen de concisión ya que presentan términos y expresiones generales que abarcan una extensa gama de posibilidades, de manera que se sugiere de forma imprecisa que la protección es extendida a otras posibles variaciones o modificaciones que carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo. En consecuencia, el Despacho solicita realizar la sustitución por términos precisos o rangos concretos de acuerdo con la materia que encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo.

Por otro lado, el Despacho considera que el Capítulo Reivindicatorio carece de soporte en el Capítulo Descriptivo, en tanto solo se ejemplifican los compuestos mencionados en la Tabla 1, lo que no evidencia la acción de todos los compuestos definidos en el Capítulo Reivindicatorio, sino que se hace una generalización especulativa.

Finalmente, se menciona que el Capítulo Reivindicatorio carece de concisión ya que presenta dos reivindicaciones independientes que poseen un alcance solapado y repiten materia innecesariamente.

b- i) En respuesta, y únicamente para facilitar el trámite, me permito llamar la atención al nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la nuevas Reivindicaciones 1 y 2 ahora reclama una lista de compuestos específicos y su tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o derivado deuterado y composiciones que los comprenden. Adicionalmente, me permito enfatizar que la materia ahora reclamada se encuentra soportada en las Tablas 1 y 22 del Capítulo Descriptivo, en donde se proporciona información experimental donde se evalúa la actividad de elastasa Z-AAT y, por lo tanto, los compuestos de la Reivindicación 1 presentan actividad moduladora de AAT soportada en el Capítulo Descriptivo.

De esta manera, la materia reclamada fue drásticamente limitada a una generalización bastante razonable de los ejemplos presentados en la solicitud, y muy restrictiva respecto de la materia reclamada originalmente, de tal forma que para cualquier persona medianamente

versada en la materia resultan claros, restringidos y comprensibles los límites de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) A la luz de las limitaciones realizadas, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, en especial considerando las drásticas limitaciones realizadas, de tal forma que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia, la cual podría 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 las Reivindicaciones 1 a 4 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas de NC2021/0005884 (D3).

En particular, el Despacho argumenta que los compuestos 206 y 215 de D3 anticipan la materia reivindicada en dichas reivindicaciones, específicamente cuando R^0 es un grupo alquilo lineal C_1-C_2 , R^A es un ácido carboxílico; R^1 es un grupo alquilo lineal o ramificado C_1-C_8 ; R^2 es un heterociclilo de 5-6 miembros o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que comprende 0-4 heteroátomos seleccionados de O, N y S; R^B es un halógeno; W^1 y W^2 son C; X^1 y X^2 son H; y Z^1 , Z^2 y Z^3 son C, en donde cuando Z^1 , Z^2 y/o Z^3 son carbono o nitrógeno, las valencias de carbono y nitrógeno se completan con átomos de hidrógeno. Por lo tanto, las reivindicaciones mencionadas carecen de novedad.

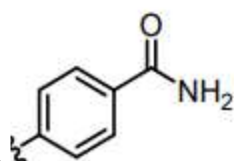
b- En lo referido a la novedad, es importante reiterar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, particularmente la drástica limitación realizada en el alcance reclamado. Enfatizando que ahora únicamente se reclaman una lista de compuestos específicos, su tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o derivado deuterado y composiciones que los comprenden, y que las Reivindicaciones 1 a 4 objetadas fueron eliminadas.

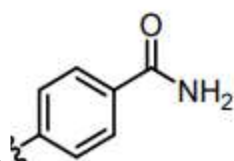
Por tanto, y dada la limitación realizada, el documento citado no divulga todas las características técnicas esenciales de los compuestos aquí reclamados y le solicito respetuosamente al Despacho, que reconozca la novedad de la lista de compuestos que ahora se reclaman.

4. a- El Despacho señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2017/197240 (D2) y US6201129 (D4).

i) En particular, el Despacho señala que D4 es el arte previo más cercana a la invención definida en la Reivindicación 5, ya que divulga compuestos heterocíclicos con actividad antitumoral de tipo benzo[1,2-b:4,5-b']dipirroles, benzo[1,2-b:5,4-b']dipirroles, ciclopent[f]indoles, benzo[1,2-b:4,5-b']difuranos, benzo[1,2-b:5,4-b']difuranos, 2H-indeno[5,6-b]furanos, benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofenos, benzo[1,2-b:5,4-b']ditiofenos, ciclopent[f]indenos y 5Hfuro[2,3-f]indoles.

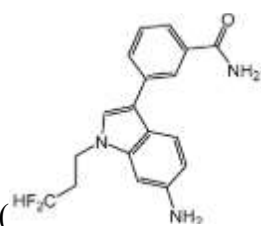
Al respecto, el Despacho considera que la diferencia entre la invención definida por la Reivindicación 5 y el compuesto divulgado en D4, yace en que R² se selecciona de un grupo

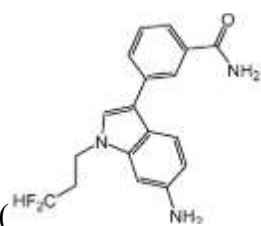


que contiene el radical . Sin embargo, no hay evidencia de que la inclusión de dicho radical proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al proporcionado por D4, considerando que divulga compuestos con actividad antitumoral, particularmente en cáncer.

A partir de lo anterior, el Despacho considera que el problema técnico que pretende resolver la presente invención puede ser formulado como: “¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D4 con el fin de proporcionar compuestos alternativos?”.

Sin embargo, la inclusión del radical antes mencionado ya se encuentra divulgado en D2, que se refiere a compuestos que comprenden la estructura de Fórmula (II), particularmente el



compuesto 242 (), en donde el anillo indólico está sustituido por la fenil-carbozamida, los cuales son útiles para el tratamiento de leucemia aguda y cánceres sólidos.

Asimismo, el Despacho menciona que, con respecto a la inclusión de un anillo aromático de 5 miembros con la presencia de al menos 2 átomos de nitrógeno en la solicitud bajo estudio, mientras que D4 cuenta con solo 1 átomo de nitrógeno en dicho anillo, el intercambio de C por N, corresponde a un cambio isoestérico que es ampliamente conocido por la persona medianamente versada en la materia, por ejemplo, al considerar las enseñanzas de Patani et

al¹. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia sabe que modificaciones, como el cambio de heteroátomos en la estructura de anillos heterocíclicos, corresponden a cambios isostéricos conocidos, y las características de los compuestos resultantes pueden ser predecibles, como su posible actividad.

A la luz de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia se encontraría motivada a incluir el radical fenil-carbozamida de D2 en el compuesto de D4, para llegar al objeto de la Reivindicación 5. Por lo cual, dicha reivindicación, junto con sus dependientes, *i.e.*, las Reivindicaciones 6 a 10, carecen de nivel inventivo.

ii) Por otro lado, el Despacho menciona que D4 también es considerado como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 11, considerando que divulga compuestos heterocíclicos con actividad antitumoral de tipo benzo[1,2-b:4,5-b']dipirroles, benzo[1,2-b:5,4-b']dipirroles, ciclopent[f]indoles, benzo[1,2-b:4,5-b']difuranos, benzo[1,2-b:5,4-b']difuranos, 2H-indeno[5,6-b]furanos, benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofenos, benzo[1,2-b:5,4-b']ditiofenos, ciclopent[f]indenos y 5Hfuro[2,3-f]indoles.

Sobre ello, se menciona que la invención definida en la Reivindicación 11 y el compuesto divulgado en D4, consiste en que R^2 se selecciona de un grupo que contiene anillos aromáticos de 5 y 6 miembros, en donde el anillo de 6 miembros puede estar sustituido con 1-5 grupos $R^{B'}$, y en donde $R^{B'}$ puede ser una amida. No obstante, se señala que no existe evidencia de que dicha diferencia proporciona un compuesto con algún efecto técnico diferente al ya proporcionado por D4, considerando que dicho documento divulga compuestos con actividad antitumoral, particularmente en cáncer.

En consecuencia, el Despacho considera que el problema técnico que pretende resolver la presente invención puede ser formulado como: “¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D4 con el fin de proporcionar compuestos alternativos?”.

Sin embargo, la inclusión de un radical como la fenil-carbozamida ya se encuentra divulgado en D2 y las sustituciones estructurales en los heterociclos relacionados corresponden a cambios isostéricos ampliamente conocidos por la persona medianamente versada en la materia, como se describió anteriormente.

¹ Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. Chemical Reviews, 96(8), 3147–3176. doi:10.1021/cr950066q

A la luz de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el radical de fenil-carbozamida de D2 en el compuesto de D4, llegando al objeto de la Reivindicación 11 de forma obvia.

iii) Finalmente, el Despacho resalta que la composición farmacéutica reclamada en la Reivindicación 12 también carece de nivel inventivo, porque una composición farmacéutica que comprende los compuestos reclamados, el tautómero, la sal o el derivado deuterado y un portador farmacéuticamente aceptable, se puede derivar de manera obvia bajo las enseñanzas de D4 y D2, porque no hay evidencia de algún efecto técnico conseguido por dicha composición reclamada.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito destacar, una vez más, las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 9 y 11. Por lo que considero superadas las objeciones relacionadas con las mismas.

Por lo tanto, me permito señalar nuevamente que la Reivindicación 1 de la presente solicitud ahora reclama los compuestos específicos de los ejemplos 1 a 143, 145 a 168 y 171 a 342 de la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo; un tautómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, un derivado deuterado del compuesto, un derivado deuterado del tautómero y un derivado deuterado de la sal farmacéuticamente aceptable.

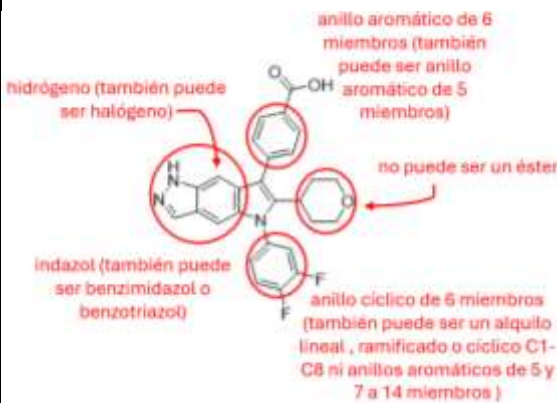
ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito señalar que D4 divulga benzo[1,2-b:4,5-b']dipirroles, benzo[1,2-b:5,4-b']dipirroles, ciclopent[f]indoles, benzo[1,2-b:4,5-b']difuranos, benzo[1,2-b:5,4-b']difuranos, 2H-indeno[5,6-b]furanos, benzo[1,2-b:4,5-b']ditiofenos, benzo[1,2-b:5,4-b']ditiofenos, ciclopent[f]indenos y 5H-furo[2,3-f]indoles de Fórmula (I).

En este aspecto, se debe destacar que estos compuestos difieren de la invención reclamada en su patrón particular de sustitución. Específicamente, el sustituyente R¹ de D4 corresponde a COOR⁸ donde R⁸ es un alquilo o un alquilarilo, lo cual difiere de los compuestos de la presente invención que carecen de un grupo éster en la posición correspondiente. Por otro lado, el sustituyente R² de D4 es H, alquilo o un éster, lo que también cae fuera del alcance de los compuestos reclamados que poseen anillos aromáticos de 5 a 6 miembros en la posición referida.

Adicionalmente, el nitrógeno en el anillo pirrólico ubicado a la derecha se encuentra unido a un hidrógeno, lo cual también queda fuera del alcance de los compuestos reclamados que tienen (i) grupos alquilo C₁-C₈ lineales, ramificados o cíclicos, o (ii) anillos aromáticos de 5 a 14 miembros en la posición referenciada. Además, el grupo metilo unido al anillo central queda fuera del alcance de los compuestos reivindicados que tienen un hidrógeno o halógeno unido al carbono correspondiente del anillo. Finalmente, los compuestos de D4 poseen un anillo de indol en la estructura central, lo cual queda fuera del alcance de todos los compuestos reclamados en la presente solicitud, que se caracterizan por una estructura central de un anillo de indazol, benzimidazol o benzotriazol.



Formula (I) de D4



Uno de los compuestos reclamados con fines ilustrativos (Compuesto 1)

Adicionalmente, se debe destacar que D4 no provee enseñanzas o sugerencias suficientes para hacer las modificaciones requeridas en relación con las sustituciones de los grupos anteriormente mencionados para llegar a algún compuesto dentro del alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio modificado. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no habría partido de D4, que divulga agentes anticancerígenos que son estructuralmente diferentes de los compuestos reivindicados, para llegar a los compuestos de la presente invención que se emplean como moduladores de la alfa-1 antitripsina (AAT).

iii) Por su parte, D2 divulga inhibidores de ASH1L de Fórmula (I), en donde el Ejemplo 242 de D2, citado por el Despacho, difiere estructuralmente de los compuestos aquí reclamados, en tanto este comprende un núcleo bicíclico mientras que los compuestos reclamados poseen un núcleo tricíclico.



Compuesto 242 de D2

Adicionalmente, ninguno de los compuestos divulgados en D2 contiene un núcleo tricíclico cercano a los compuestos reclamados en la presente solicitud. Por lo tanto, D2 no proporciona las enseñanzas o sugerencias necesarias para hacer las modificaciones requeridas, *i.e.*, reemplazar el núcleo bicíclico por uno tricíclico, para llegar a un compuesto que esté dentro del alcance del Capítulo Reivindicatorio modificado. Por lo tanto, las deficiencias de D4 no son subsanadas por lo divulgado en D2.

iv) Lo anterior se soporta también en lo establecido en el MAP, donde las invenciones en el campo de la química (farmacéutica) tienen nivel inventivo cuando 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(énfasis y resaltado añadido). De manera similar, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) 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*” (énfasis y resaltado fuera del texto)³. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia no habría podido llegar al patrón de sustitución específicamente reclamado, incluso combinando las enseñanzas de D4 y D2, porque las enseñanzas de D2, de hecho, no complementan aquellas de D4. Por lo tanto, los compuestos reclamados poseen una estructura inesperada a la luz del arte previo citado.

Además, incluso si los documentos citados hubieran guiado de forma **inmediata e inevitable** a la persona medianamente versada en la materia a realizar los cambios necesarios para llegar

² *Ibidem*. Sección 11.11.1.1

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.

a los compuestos reclamados con todas sus características estructurales particulares, que, de nuevo, no es el caso, ni D4 ni D2 habría permitido a la persona medianamente versada en la materia a predecir razonablemente los efectos de tales modificaciones sobre la actividad de los compuestos resultantes, y mucho menos que dichas modificaciones habrían llevado a moduladores efectivos de alfa-1 antitripsina, como se demuestra en la Tabla 22 del Capítulo Descriptivo. De hecho, ni D4 ni D2 se refiere a compuestos moduladores de alfa-1 antitripsina. En consecuencia, los efectos técnicos conseguidos por los compuestos de la presente invención son sorprendentes e inesperados.

v) Adicionalmente, resulta relevante notar que el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara.

En el presente caso, como se mencionó anteriormente, ninguno de los documentos citados se refiere a compuestos que correspondan a moduladores de alfa-1 antitripsina y, por tanto, no es claro por qué la persona medianamente versada en la materia, buscando abordar el problema técnico que se resuelve en la presente invención, habría tomado D4 como punto de inicio, y lo hubiera como un documento como D2, que divulga compuestos que ni siquiera comparten un núcleo tricíclico similar al reclamado. En consecuencia, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada, ya que las conclusiones del Despacho solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

vi) En relación con la afirmación del Despacho donde se señala que “*el intercambio de C por N corresponde a un cambio isoestérico que es ampliamente conocido por la persona normalmente versada en la materia*”, me permito mencionar que el uso correcto del bioisosterismo exige parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales, cuidadosamente analizados para predecir modificaciones, en términos, por ejemplo, de acción farmacológica (p. ej., interacción con receptores). Cualquier

reemplazo bioisostérico debe ser precedido rigurosamente por un análisis cuidadoso de lo siguiente:

- i. tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos, y consideraciones sobre el grado de hibridación, polaridad, ángulos de enlace y efectos inductivos y mesoméricos;
- ii. grado de solubilidad lipídica y acuosa, para permitir la predicción de alteración de propiedades fisicoquímicas, como logP y pKa;
- iii. reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas, para predecir alteraciones significativas en la biotransformación, incluyendo cambios de toxicidad;
- iv. factores conformacionales, incluyendo capacidad diferencial para formar enlaces de hidrógeno intermoleculares o intramoleculares.

En consecuencia, y como se señaló anteriormente, no es posible predecir las implicaciones que podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes moléculas, incluso modificaciones isostéricas, sobre la actividad biológica, particularmente dichas modificaciones podrían tener un papel significativo en la alteración de la cinética química. Todo esto es de principal relevancia cuando se comparan compuestos que no son ni siquiera estructuralmente similares a los reclamados, como los del arte previo citado.

Asimismo, es importante destacar que los argumentos del Despacho reposan sobre la noción equivocada de que un grupo con características estructurales similares proporcionaría las mismas propiedades funcionales de cualquier compuesto. Como cualquier persona medianamente versada en la materia entendería, este no es el caso, ya que un simple cambio en el patrón de sustitución de una molécula puede acarrear una alteración significativa en sus propiedades fisicoquímicas y, por tanto, en su interacción con la diana farmacéutica particular. Por ello, se requiere de investigación y desarrollo continuos en este campo técnico.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de los compuestos aquí reclamados, son obvios, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, particularmente en el campo de la química, en donde la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. En el presente caso, considerar que los compuestos reclamados carecen de nivel inventivo únicamente por comparten algunas características estructurales con los compuestos de D4, equivale a concluir que ningún compuesto químico podría ser inventivo, ya que todas las sustancias químicas que poseen actividad biológica son derivadas de núcleos estructurales comunes,

i.e., la investigación en química aromática y carbocíclica siempre resultaría en estructuras obviamente derivadas de otras estructuras química ya conocidas.

vii) Por todo lo señalado anteriormente, es claro que no existen indicaciones particulares en D4 y/o D2 que motiven obvia e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a llegar a los compuestos reclamados, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por el arte previo, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, y mucho menos predecir los efectos técnicos derivados de la misma, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos. Por lo tanto, respetuosamente considero que la invención reviste nivel inventivo a la luz de D4 y/o D2.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un nuevo examen de fondo, para lo cual anexo el comprobante de pago de la tasa 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;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificaciones a las reivindicaciones;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.