

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2018/0013717

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE 2-[(6-AMINO-3,5-DICIANO PIRIDIN-2-IL-SUSTITUIDA EN POSICIÓN 4)SULFONIL]ACETAMIDA COMO INHIBIDORES DE DNMT1 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS”

Solicitante: GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED Y CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.

Nuestra Ref.: P2018/000197

RESPUESTA AL OFICIO No. 302, NOTIFICADO EL 18 DE ENERO DE 2021
(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 5 de julio de 2019. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 3, 5 y 8 a 16;
- se introduce la nueva Reivindicación 2 que reclama compuestos específicos dentro del alcance de la nueva Reivindicación 1 y que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 5;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 4 y 5 que reclaman compuestos particulares y encuentran soporte en los Ejemplos 168 y 418 del Capítulo Descriptivo;

- las nuevas Reivindicaciones 1, 3 y 6, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4, 6 y 7, respectivamente;
- se ajustan las dependencias de acuerdo con los anteriores cambios.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el 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 corresponden a una limitación de la materia reivindicada anteriormente.

2. a. El Despacho sugiere modificar el título de la solicitud porque no se relaciona con el objeto de la misma.

b- Con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“DERIVADOS DE 2-[(6-AMINO-3,5-DICIANO PIRIDIN-2-IL-SUSTITUIDA EN POSICIÓN 4)SULFONIL]ACETAMIDA COMO INHIBIDORES DE DNMT1 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS”

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 2, 4, 10, 12, no son claras porque contienen los términos “*opcionalmente*” y “*al menos*” que no permiten establecer el alcance de la materia reclamada;
- la Reivindicación 1 no es concisa porque la expresión “*cuando están juntos con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo*” en las definiciones de X41bbr, X42bbr, R41bbr, R43bbr, R44bbr, R45bbr, Y4bbr y R44bbr no define con precisión la materia reclamada;
- el término “*profármaco*” no tiene sustento en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 10 y 12 contienen el término “*combinación*”, el cual debe ser reemplazado por “*composición*”;
- la Reivindicación 10 contiene la expresión “*al menos un agente antineoplásico*” el cual corresponde a una categoría terapéutica y debe restringirse a un compuesto específico;
- la Reivindicación 11 no es clara porque menciona “*comprendiendo dicho proceso asociar el compuesto de Fórmula (IVbbr), (Vbbr), (VIbbr) o (Ob) o*

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un excipiente farmacéuticamente aceptable”, porque no se comprende el significado de “asociar” en una reivindicación de proceso;

- la Reivindicación 12 hace referencia a usos no patentables porque contiene la expresión “*al menos un agente útil para tratar beta hemoglobinopatías*”;
- las Reivindicaciones 8 y 9 reclaman métodos de tratamiento que corresponden a materia no patentable.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 3, 5 y 8 a 16, de forma que considero completamente superadas las objeciones relacionadas con materia no patentable, claridad y concisión de las mismas.

ii) De otro lado, en cuanto al término “*opcionalmente*” aun presente en la nueva Reivindicación 1, vale la pena señalar que como entendería cualquier persona medianamente versada en la materia, este término hace referencia a que en la definición de R^{72a} y R^{73a} pueden estar presentes o ausentes heteroátomos adicionales, los cuales además pueden o no estar sustituidos. En este sentido, particularmente teniendo en cuenta las drásticas limitaciones introducidas en la Reivindicación 1, y que los heteroátomos, así como los sustituyentes reclamados, comprenden un número limitado de opciones, una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de entender y reproducir la invención basándose en el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo, el cual incluye numerosos ejemplos de síntesis de los compuestos reclamados, por lo cual esta expresión debería ser aceptada.

iii) Por lo anterior, considero que las objeciones elevadas por el Despacho con respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio quedan superadas, en tanto este cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486, así como aquello dispuesto por el Manual Andino de Patentes (de ahora en adelante, MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia no sólo entender de forma clara el alcance de la materia reclamada en dichas reivindicaciones, sino también reproducirla a partir de la información contenida en dicho Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos del campo técnico.

4. a- El Despacho señala que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2006264432 (D1) y US20040110946 (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga compuestos 2-tio-3,5-diciano-4-aril-6-amino-piridinas sustituidas y sus sales, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas de los mismos, los cuales son adecuados para el manejo de diversos trastornos, en particular trastornos del sistema cardiovascular o inflamatorios, trastornos del sistema urogenital, el tracto respiratorio, el sistema nervioso central, la diabetes y el cáncer (Resumen; Pág. 1, Párr. [0014]; Pág. 2, Párr. [0016] a [0076] a Pág. 3, Párr. [0099]; Reivindicaciones 1 y 13).

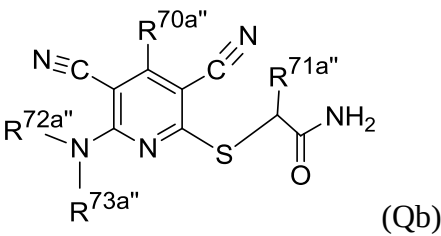
El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en la condición que R44bbr y R45bbr, formando el grupo amino unido a la piridina, no son ambos hidrógeno. Sin embargo, afirma que no se evidencia un efecto asociado a esta diferencia, porque D1 enseña que los compuestos derivados de 3,5-diciano-aril-amino-piridinas tienen actividad contra el cáncer, y además no todos los compuestos reclamados en la Reivindicación 1 demuestran actividad contra DNMT1 ni antiproliferativa. Por lo tanto, el Despacho considera que el problema técnico es: “¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener compuestos alternativos contra el cáncer?”

No obstante, el Despacho afirma que D2, que se refiere a compuestos de 2-carba-3,5-diciano-4-aril-6-aminopiridina sustituidas, enseña que el amino unido directamente a la piridina en este tipo de compuestos, puede estar sustituido por alquilo C₁₋₈ y que a su vez puede estar sustituido, por lo cual el Despacho considera que divulga la sustitución del grupo amino unido a la piridina por un grupo diferente a hidrógeno para obtener el compuesto de fórmula IVbbr.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a sustituir el grupo amino unido a la piridina por un grupo diferente al hidrógeno, y que está unido al anillo de piridina del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual, en opinión del Despacho, la invención se considera obvia.

Adicionalmente, el Despacho afirma que las reivindicaciones dependientes 2, 3, 5 y 7 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a la Reivindicación 1, por lo cual considera que no tienen nivel inventivo.

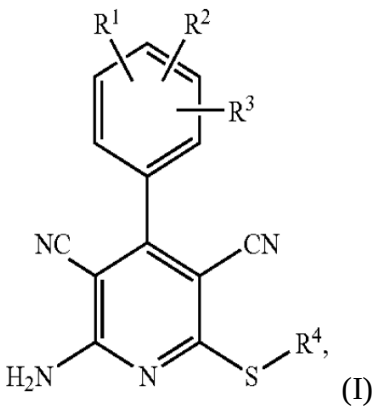
b- i) En respuesta a las afirmaciones del Despacho acerca de la supuesta falta de nivel inventivo, en primer lugar, me permito señalar que la nueva Reivindicación 1 está dirigida a compuestos de Fórmula (Qb), en donde, particularmente el grupo R^{70a} se selecciona entre etilo, metiloxi, CH₂CF₃ y ciclopropilo:



ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, y en gracia de discusión, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D1 divulga compuestos de 2-tio-3,5-diciano-4-aryl-6-amino-piridinas sustituidas de Fórmula (I) y sus sales, activos como ligandos selectivos del receptor de adenosina, los cuales son útiles para el manejo de diversos trastornos, incluyendo trastornos del sistema cardiovascular, urogenital, sistema nervioso central, sistema respiratorio, trastornos inflamatorios, diabetes y cáncer:



¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Considerando las limitaciones realizadas a la materia reclamada en la presente invención, contrario a la afirmación del Despacho esta difiere estructuralmente de los compuestos de D1 en el sustituyente R^{70a}”, el cual en los compuestos de D1 corresponde a un anillo fenilo, mientras que en la invención este grupo es seleccionado entre etilo, metiloxi, CH₂CF₃ y ciclopropilo.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En este punto, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho, cuando afirma que no existe un efecto técnico derivado de las diferencias estructurales de los compuestos de la invención con D1, porque este ya divulga que los compuestos son útiles para el tratamiento del cáncer, en tanto los compuestos de la invención muestran una actividad inhibidora sobre DNMT1 significativa con valores de pIC₅₀ entre 4,5 a > 6,5, actividad antiproliferativa de MV4-11 con valores de pEC₅₀ entre 4,5 a > 6,5 y selectividad sobre DNMT1 como se ilustra en las páginas 1119 a 1120 del Capítulo Descriptivo.

En este sentido y como sabría cualquier persona medianamente versada en la materia, la diferencia estructural de hecho genera un efecto técnico notable, que corresponde a ejercer acción sobre una molécula completamente diferente a la molécula objetivo de los compuestos divulgados en D1, es decir ejercer efecto sobre DNMT1 y no sobre el receptor de adenosina. De esta manera, aun cuando los compuestos de D1 pudieran ser utilizados para el tratamiento de una condición que también puede tratarse con los compuestos de la invención, esto solo representa un uso en común y para nada anula el hecho de que claramente los compuestos de la invención tienen un efecto técnico correspondiente a inhibir DNMT1, el cual se deriva precisamente de sus diferencias estructurales con D1, como queda claro al tener en cuenta que los compuestos de D1 actúan sobre un receptor diferente.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC explica que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de

la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona”² (énfasis fuera del texto).

Dado que la SIC no consideró todos los efectos técnicos logrados por los compuestos reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener compuestos alternativos contra el cáncer?”.

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención se debe describir como sigue: ¿Cómo proporcionar^[EBGM1] compuestos con actividad inhibidora sobre DNMT1 significativa, actividad antiproliferativa de MV4-11 y selectividad sobre DNMT1?

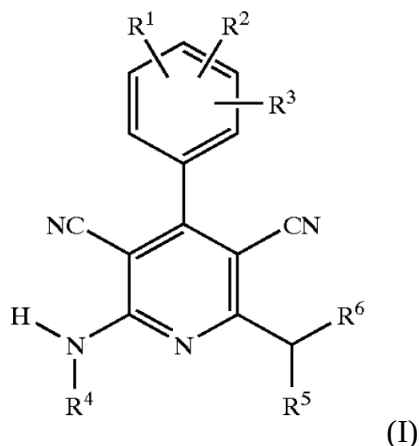
E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1 (que como se discutió anteriormente, es diferente estructuralmente al compuesto reclamado en la presente solicitud), y del problema técnico objetivo, supongamos que la persona medianamente versada en la materia seleccionara D2 para buscar alguna enseñanza que le lleve, **de manera obvia**, a realizar las modificaciones necesarias a D1 para llegar a los compuestos de la invención.

² Superintendencia de Industria y Comercio, 2014, Op. cit. Sección 2.13.5.1, página 133.

Con respecto a D2, este divulga compuestos de compuestos de 2-carba-3,5-diciano-4-aryl-6-aminopiridina sustituidas, que actúan como ligandos selectivos del receptor adenosina:



Al igual que los compuestos de D1, los compuestos de D2 difieren de los de la presente invención en que el sustituyente equivalente a R^{70a} de la presente invención es un anillo fenilo. Además D2 también difiere de los compuestos de la invención en que este no comprende un residuo de azufre unido al anillo de piridina principal, como ocurre en la presente invención.

De hecho, debido a estas diferencias estructurales, los compuestos de D2 también actúan sobre receptores de adenosina (como los compuestos de D1) y no sobre DMT1 como los compuestos de la presente invención.

Al respecto, y como sabría cualquier persona medianamente versada en la materia, **no se espera que un compuesto diseñado para un receptor en particular sea activo contra un receptor diferente**, ya que, contrario a la opinión del Despacho, esto podría provocar una respuesta no deseada. Además, el Despacho parece pasar por alto que la evidencia de un efecto sorprendente completamente diferente del ya conocido para compuestos similares es un indicio de no obviedad. Por tanto, si el compuesto desarrollado resulta activo para un receptor distinto de los receptores ya conocidos para compuestos con estructuras similares, debería considerarse inventivo independientemente del uso que se dé a dicho compuesto.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D2 por si mismos o en combinación enseñan o sugieren las características estructurales de la materia reclamada en la presente invención, ni mucho menos sus efectos.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos³, lo cual, como se demostró anteriormente, no sucede en el presente caso. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (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*”⁴ (énfasis fuera del texto). Además, el MAP también 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 previo⁵ como ocurre con los compuestos de la presente invención

En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, no obtendría de manera obvia o evidente los compuestos de la presente invención, ya que tanto D1 como D2 enseñan que la presencia de un grupo fenilo es una característica esencial de los compuestos descritos allí, en lugar de un grupo no aromático como el definido en R^{70a} en la presente invención. Aun menos, dicha persona medianamente versada en la materia esperaría obvia o evidentemente que las diferencias entre D1, D2 y la invención, alterarían la actividad biológica de los compuestos de forma que no actúen como ligandos del receptor de adenosina, sino como inhibidores selectivos de DNMT1 como se describe en el Capítulo Descriptivo.

iv) A la luz de los argumentos anteriormente expuestos y en conclusión del análisis problema-solución, considero que la invención cumple con el estándar legal consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486, y por tanto, su nivel inventivo debe ser reconocido.

5. Adicionalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que el concepto inventivo comprendido en esta solicitud, ha sido aceptado para concesión en los

³ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

Estados Unidos. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. 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;
- Recibo de pago por modificaciones voluntarias;
- Recibo de pago por examen adicional.