

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0011678

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS
HETEROCÍCLICOS NOVEDOSOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE
SHP2”**

Solicitante: JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.

Nuestra Ref.: P2019/000183

RESPUESTA AL OFICIO No. 11011, NOTIFICADO EL 14 DE JULIO 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 originalmente el 22 de octubre de 2019. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 134;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 1 y 2, que encuentran soporte en el Ejemplo 135 del Capítulo Descriptivo.

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, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente a la claridad, concisión, soporte y patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio:

- el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque las definiciones de R_1 , R_2 , R_3 , R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_{6n} , Y_1 , Y_2 , Y_3 , W , A , n y q corresponden a diferentes géneros funcionales que representan un sinnúmero de posibles compuestos que no encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo. El Despacho sugiere limitar la materia reclamada a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo;
- el Capítulo Reivindicatorio no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que presenta una generalización de radicales o grupos funcionales que no encuentra sustento técnico en la divulgación inicial. Asimismo, el Despacho señala que no todos los compuestos de la presente invención muestran una buena actividad de inhibición de SHP2, por lo que recomienda limitar el alcance de la materia reclamada a una generalización razonable de los compuestos que mostraron una buena actividad inhibitoria sobre SHP2;
- la Reivindicación 1 no es clara porque “cuando el anillo A está ausente Y_2 es $CR_{2a}R_{2b}$, NR_{2a} u O , e Y_3 es $CR_{3a}R_{3b}$, NR_{3a} o cuando A es un anillo de 1 a 3 miembros”, pero cuando $---$ es un enlace individual “ Y_2 es CR_{2a} o N , e Y_3 es CR_{3a} o N ” o cuando es doble “ Y_2 es C , e Y_3 es C ”, lo cual es confuso para la definición de los radicales Y_2 y Y_3 porque no se sabe qué pasa si A está ausente y hay presencia de un doble enlace que representaría Y_2 ;
- las Reivindicaciones 12 y 52 tienen errores de redacción en las frases “ R_2 s – NH_2 ” y “caracterizado porque caracterizado porque”;
- las Reivindicaciones 119 a 126 y 128 a 134 hacen referencia a usos y métodos de tratamiento, lo cual constituye materia no patentable.

b- En respuesta a estas objeciones, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto de este memorial. Particularmente, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 134, por lo cual considero completamente superada

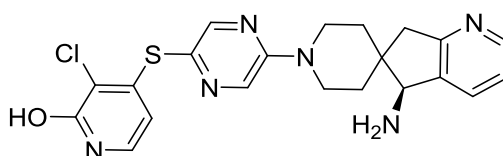
cualquier objeción frente a la mismas, en especial aquellas relacionadas con materia no patentable.

En su lugar, se introdujeron las Reivindicaciones 1 y 2, que están dirigidas al compuesto (S)-4-((5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol (Ejemplo 135) y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

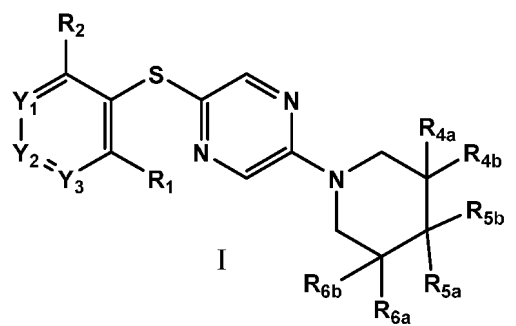
Así las cosas, y en vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la 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 afirma que la presente invención carece de novedad a la luz de la patente WO2016/203406 (D1). En particular, el Despacho señala que las características técnicas estructurales de los compuestos de Fórmula I se encuentran anticipadas por D1, por lo que la materia reclamada no es nueva.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito reiterar que el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado al compuesto (S)-4-((5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



ii) Por su parte, D1 divulga compuestos de Fórmula I que funcionan como inhibidores de SPH2, y que son útiles en el tratamiento del síndrome de Noonan, el síndrome de Leopard y cáncer:



D1 no anticipa la materia reclamada por la presente solicitud, toda vez que las definiciones de los sustituyentes de Fórmula (I) de dicho arte previo no comprenden las opciones que se observan en el compuesto reivindicado. Particularmente, el radical Y₁ de D1 no está sustituido por un grupo OH, y la definición de R₂ no comprende un átomo de cloro, tal como se señala a continuación:

Presente invención	D1
	en donde Y₁ es seleccionado de N y CR₇, en donde R₇ es hidrógeno, halo o amino; y en donde R₂ es hidrógeno, alquilo C₁ o fluoro

En vista de las diferencias señaladas anteriormente, me permito dirigir la atención sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención, incluyendo todas sus características esenciales¹. Además, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención². En el presente caso, el compuesto reclamado en la Reivindicación 1 no se encuentra divulgada de manera explícita e

¹ Comunidad Andina de Naciones. 2004. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 9.4.
² 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>).

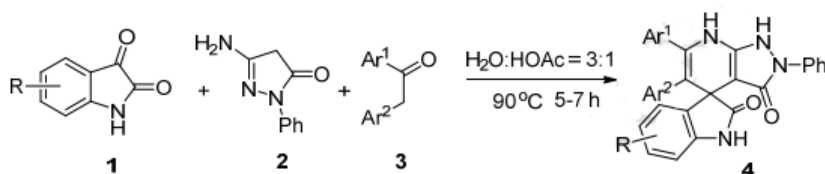
inequívoca por D1, por lo cual la presente invención es sin duda novedosa frente al arte previo citado.

4. a- El Despacho afirma que la Reivindicación 32 carece de nivel inventivo a la luz de D1. Particularmente, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 32, ya que divulga compuestos derivados de pirazina, que presentan una inhibición de SHP2 a concentraciones de 0,003 a 100 μM .

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 32 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que el compuesto comprende el sustituyente A; no obstante, no se observa un efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Por lo anterior, el Despacho indica que el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es: *¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos?*

Sin embargo, el Despacho afirma que el incluir dentro de compuestos útiles para el cáncer un sustituyente como el benceno fusionado con un anillo de 5 o 6 átomos, como el indol³, para formar compuestos tipo espiro es ampliamente conocido, como se muestra a continuación:

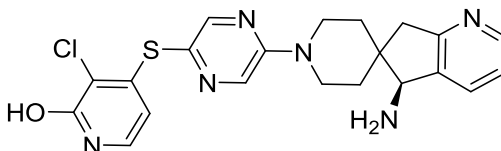


En consecuencia, los compuestos de Fórmulas I, II, III y IV reclamados, no provocan un efecto técnico inesperado o sorprendente que representen un salto cualitativo en la técnica y por lo tanto no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

El Despacho agrega que las Reivindicaciones dependientes 2 a 118 y 127 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la Reivindicación 32, por lo cual se considera que no tampoco tienen nivel inventivo.

³ Wang Z., *et al.* 2017. Green synthesis of novel spiro[indoline-3,4'-pyrazolo[3,4-b]pyridine]-2,3'(7'H)-dione, spiro[indeno[1,2-b]pyrazolo[4,3-e]pyridine-4,3'-indoline]-2',3-dione, and spiro[benzo [h]pyrazolo[3,4-b]quinoline-7,3'-indoline]-2',8(5H)-dione derivatives in aqueous médium. *Tetrahedron*, 73(4): 385-394.

b- i) En respuesta a este punto, nuevamente me permito señalar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En particular, las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 están dirigidas al compuesto (S)-4-((5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



ii) Ahora bien, tal como señalé en el punto anterior, D1 no anticipa las características estructurales del compuesto reclamado. Asimismo, D1 no contiene enseñanza alguna que hubiera guiado de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones necesarias en los compuestos divulgados en D1 para llegar al compuesto de la presente invención, ni mucho menos ofrece alguna sugerencia que le hubiera permitido a dicha persona tener una expectativa razonable de que, a una concentración de 0,1 nM, el compuesto reclamado inhibiera en un 86% la actividad de la enzima SHP2 (véase Tabla A del Capítulo Descriptivo).

En vista de lo anterior, me permito llamar la atención sobre el MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química 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 previo⁴. 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*”⁵ (énfasis fuera del texto).

⁴Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.8.1.

⁵Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

En el presente caso, no hay enseñanzas en D1 que guíen de manera obvia e inequívoca a una persona medianamente versada en la materia a obtener el compuesto (S)-4-((5-(5-amino-5,7-dihidroespiro[ciclopenta[b]piridin-6,4'-piperidin]-1'-il)pirazin-2-il)tio)-3-cloropiridin-2-ol, ni mucho menos contienen alguna sugerencia que le hubiera permitido a dicha persona predecir razonablemente los efectos técnicos asociados a dicho compuesto (*i.e.* actividad inhibitoria frente a SHP2) cepa recombinante. En vista de lo anterior, solicito respetuosamente que el nivel inventivo de la presente invención sea reconocido.

iii) En este punto, me permito resaltar que el análisis del nivel inventivo no se debe basar únicamente en si el invento es “mejor” o “mejorado” en relación con el arte previo, sino en si éste se habría podido derivar directamente del mismo. De hecho, tal requerimiento es contrario al estándar de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486, el cual es que la invención “no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica” (subrayado fuera de texto), no que sea mejor o mejorada. Igualmente, con respecto a este requisito, el MAP indica que “*La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo*”⁶.

Así, el estándar previsto para el nivel inventivo (que la invención no sea directa y evidentemente derivable del arte previo) se cumple completamente en el presente caso puesto que, como se ha demostrado, la persona medianamente versada en la materia no habría podido obtener la invención de manera obvia a partir del arte previo citado, ni tampoco podría tener una expectativa razonable sobre sus efectos técnicos asociados.

5. En este punto, me permito informar que la Oficina de Patentes de Estados Unidos ha otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud (US10,988,466). Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho 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 aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

⁶ Comunidad Andina de Naciones. 2004. Manual Andino de Patentes. Sección 10.1, Página 76.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo 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;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones voluntarias;
- Comprobante de pago por concepto de examen adicional.