

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0012494

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE OXOPIRROLIDIN METOXI TIENOPIRIDINA/BENZOTIOFENO CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE QUINASA 4 ASOCIADA AL RECEPTOR DE INTERLEUCINA 1 Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN”

Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Nuestra Ref.: P2019/000182

RESPUESTA AL OFICIO No. 14511,
NOTIFICADO EL 13 DE SEPTIEMBRE 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. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 3 y 10 a 12;
- se elimina el término “*profármaco*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 6 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4 a 8, respectivamente;
- la Reivindicación 1 se limita de acuerdo al alcance de la antigua Reivindicación 3;

- se ajustan las dependencias y numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

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 drástica limitación de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“DERIVADOS DE OXOPIRROLIDIN METOXI TIENOPIRIDINA/BENZOTIOFENO
CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE QUINASA 4 ASOCIADA AL
RECEPTOR DE INTERLEUCINA 1 Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS
CONTIENEN”

- b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

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

- las Reivindicaciones 10 a 12 caracterizan el uso en tratamiento de un compuesto, lo que se considera materia no patentable;
- las Reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque las definiciones de los sustituyentes R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} tienen los mismos significados;
- la Reivindicación 1 no es concisa ni tiene soporte en el Capítulo Descriptivo porque de acuerdo a los ejemplos R₁ no incluye al dióxido de tiazinano, R₂ es H o CH₃, R₃ es alcoxi C₁₋₄ o cicloalcoxi, R₄ y R₅ son H. El Despacho sugiere limitarlo a una razonable generalización de los compuestos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo;
- la característica “*profármaco*” de las Reivindicaciones 1 a 9, no encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo porque no divulga sus características estructurales ni su método de preparación.

- b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo

mentoné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 2, 3 y 10 a 12, y el término “*profármaco*”. Por lo anterior, considero totalmente superadas las objeciones relacionadas, particularmente aquellas relacionadas a materia no patentable.

Sumado a lo anterior, me permito señalarle al Despacho, que únicamente con el objetivo de facilitar el trámite, que la Reivindicación 1 fue limitada de acuerdo al alcance antes reclamado en la antigua Reivindicación 3. De esta manera, la materia reclamada fue drásticamente limitada a una generalización bastante razonable 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.

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.

4. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2016/144849 (D1) y US2008/0070913 (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un compuesto de fórmula I o su sal, que comprende un anillo de tienopirazina (Reiv. 1) con un anillo heteroarilo A y una amina sustituida para tratar afecciones o enfermedades mediadas o asociadas a IRAK4.

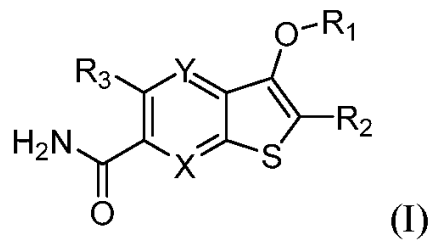
El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que el compuesto de la solicitud incluye un anillo de tieno[3,2-b]piridina en lugar de un anillo de tieno[3,2-b]pirazina; un alcoxi y una amida como sustituyentes del anillo piridina, y un alcoxi sustituido en el anillo de tieno. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, dado que los compuestos de D1 ya eran inhibidores de IRAK4, presentando IC₅₀ de hasta 0,2 nM (pág. 49, Compuesto 24; pág. 50, Compuesto. 25; pág. 52, Compuesto. 33); lo cual evidencia valores IC₅₀ mejores a los presentados por los compuestos de la solicitud, ya que estos tienen como máximo valores IC₅₀ de 0,6 nM.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo?”

Sin embargo, el incluir un anillo de tieno[3,2-b]piridina para obtener un compuesto, ya está divulgado en D2 que se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o su sal, el cual comprende un anillo tieno[3,2-b]piridina sustituido con un grupo carbonitrilo en la posición 6 del anillo, el cual también presenta actividad inhibitoria en proteínas quinasas.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir un anillo de tieno[3,2-b]piridina sustituido con un grupo carbonitrilo en la posición 6 del anillo de D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. Adicionalmente, D1 específicamente en la Reivindicación 4, menciona composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

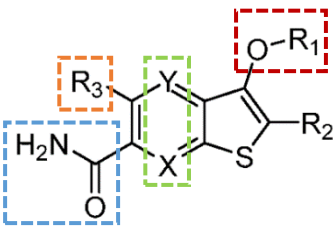
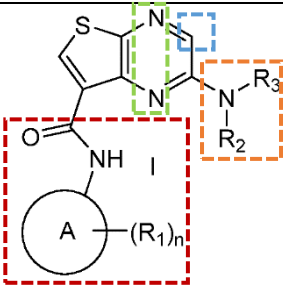
b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención está dirigida a derivados de tienopiridina y benzotiofeno de la Fórmula (I)



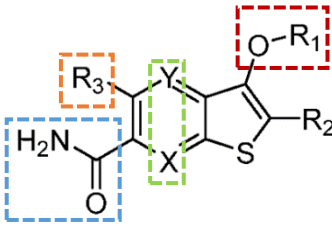
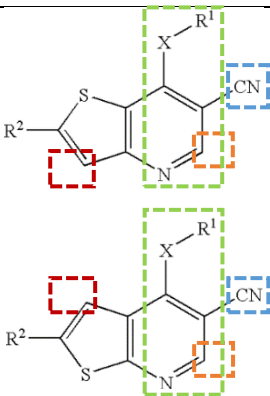
o una sal del mismo, como inhibidores de IRAK4.

Por el contrario, D1 describe compuestos de tienopirazinas como inhibidores de IRAK4, los cuales se diferencian de los compuesto reclamados, no solo en que no comprenden (i) un núcleo de anillo de tienopiridina (cuadrado punteado verde) –como reconoce el Despacho-, sino que también se diferencian en (ii) los sustituyentes R₃ (cuadro punteado naranja), (iii) -O-R₁ (cuadro punteado rojo) y (iv) -C(O)NH₂, como se muestra a continuación:

Reivindicación 1	D1
-------------------------	-----------

 X es CR₄ o N Y es CR₅ o N; siempre que solo uno de X e Y sea N R₃ es -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ o -O(ciclopropilo).	 R₁ es alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), heterociclilo, CF, CHF₂, CN, halo; R₂ es H; R₃ es: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₈) o heterociclilo.
---	--

Por otro lado, D2 hace referencia a compuestos de tieno [3,2-b] piridin-6-carbonitrilo y tieno [2,3-b] piridin-5-carbonitrilo, los cuales inhiben la actividad de las proteína quinasas. Similar a D1, los compuestos de D2 difieren de los compuestos reclamados en (i) el anillo del núcleo central con todos los sustituyentes periféricos, es decir, (ii) el sustituyente -O-R₁ unido al radical del anillo de tieno R₃ con un patrón de sustitución similar y (iii) un grupo C(O)NH₂ unido al anillo heteroarilo.

Reivindicación 1	D2
 X es CR₄ o N Y es CR₅ or N; siempre que solo uno de X e Y sea N R₄ y R₅ son H.	 X es -NH-, -NR⁴-, -O-, S(O)_m, o -NHCH₂-

En conclusión, estos documentos no motivan de forma directa y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a llegar de forma particular e inequívoca a los compuestos de la Reivindicación 1. Además, dicha persona, si estuviera buscando desarrollar inhibidores de proteína quinasa, no encontraría motivación en D1 de cambiar completamente el anillo central y la disposición molecular de los compuestos de D1. Así mismo, tampoco encontraría motivación en hacerlo a partir de la lectura de D2, dado que

este ni siquiera incluye compuestos con un núcleo o sustituyentes iguales o siquiera similares a los de la invención.

De hecho, dicha persona además de tener que modificar completamente el núcleo central, como se señaló anteriormente, tendría que eliminar ciertos grupos sustituyentes del patrón de sustitución que son esenciales en D1 y D2, alejándose de las enseñanzas de estos. Específicamente, me permito resaltar que D1 enseña compuestos que tienen un grupo sustituyente -C(O)NH (Anillo A – cuadro punteado rojo, señalado arriba) unido en una posición particular al núcleo bicíclico; y un grupo amina (-NR₂R₃ – cuadro punteado naranja, señalado arriba) unido en otra posición particular del núcleo bicíclico. De tal manera que la persona medianamente versada en la materia tendría que eliminar estos **dos** grupos del núcleo bicíclico y (i) reemplazar el grupo -C(O)NH (Anillo A) con un grupo éter -OR₁ y (ii) el grupo amina con sustituyente R₃ (alcoxi C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄ o cicloalcoxi C₃₋₆), lo que permite concluir nuevamente que la persona medianamente versada en la materia, tendría que ir en contra de las enseñanzas de D1 para considerar la eliminación de estos dos grupos.

Dado lo anterior, 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 documentos¹, que como se demostró anteriormente no existe en ninguno de los dos documentos y que además va en contravía de lo que sí enseñan. De hecho, las enseñanzas propuestas por los documentos citados por el Despacho, y particularmente D1, son tan alejadas a la materia aquí reclamada, que en el reporte de búsqueda internacional (ISR por sus siglas en inglés de *International Search Report*) D1, se clasificó en la Categoría A, en la cual se encuentran los documentos que definen de manera general el estado del arte y no son relevantes para el análisis de novedad y nivel inventivo de la invención.

De manera similar, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante 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**

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

solución al problema² (énfasis fuera del texto). Lo que **no** ocurre en el presente caso, es más y como se señaló anteriormente, la persona medianamente versada en la materia, tendría que ir en contra de las enseñanzas de D1 y D2 para obtener los compuestos reclamados en la presente solicitud, dada la eliminación de sustituyentes que se tendría que realizar para la obtención de los mismos.

Además, el Manual Andino de Patentes (en adelante MAP) también establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) 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 previo**³. En el presente caso, los inhibidores de IRAK4 de la presente invención no podrían ser predichos con base en los documentos citados dadas sus diferencias estructurales. Así mismo, nada en D1 solo o en combinación en D2, habría proporcionado una razón obvia y directa para combinarlos en la forma particular que el Despacho lo hace en su análisis. De hecho, se podría afirmar incluso que se trata de una conclusión anticipada lo que corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como **“análisis hindsight”** o en retrospectiva.

Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”⁴ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Es decir, el Despacho simplemente combina las características previamente mencionadas de D1, y D2 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas explícitas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones del Despacho simplemente apuntan a encontrar

² Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

³ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

⁴ Manual Andino de Patentes, (2004), *op. cit.*, . Sección 10.1, p. 76.

las características esenciales de los compuestos reclamados en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo. En el presente caso, la mera y no relacionada mención de un anillo de tieno[3,2-b]piridina en D2, no guían inmediatamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener los compuestos reivindicados con los efectos específicos logrados, y mucho menos a la eliminación de varios sustituyentes de los compuestos divulgados en D1 y D2. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener de manera inequívoca e inmediata los compuestos aquí reclamados.

Dado lo anterior, me permito señalar que nada en D1 podría guiar con alguna expectativa razonable de éxito de obtener la actividad biológica asociada a los compuestos reclamados, ni mucho menos que las varias modificaciones antes señaladas permitan obtener compuestos con actividad inhibitoria frente a IRAK4. Es más, como una persona medianamente versada en la materia sabría, no es posible predecir las implicaciones que podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes moléculas, incluso pequeñas diferencias, sobre la actividad biológica. De hecho, en el campo de la farmacia química, se sabe que existe un alto grado de imprevisibilidad, es decir, los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, desde un cambio en la configuración tridimensional de la molécula hasta las interacciones moleculares de la diana biológica con la molécula específica. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación **directa y puntual** de desarrollar los compuestos actualmente reclamados a partir de las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D2, haciendo que los mismos **no** resulten obvios.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados al compuesto reclamado en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

5. Adicionalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en los 38 países listados en el Anexo 1.

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 aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. 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;
- Anexo 1. Listado de países donde se ha concedido el alcance reclamado;
- Recibo de pago por Modificaciones Voluntarias.