

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0007129

Solicitud de patente de invención titulada: “N-(1,3-DIMETILPIRAZOL-4-IL)SULFONIL-6-[3-(3,3,3-TRIFLUORO-2,2-DIMETILPROPOXI)-PIRAZOL-1-IL]-2-[(4S)-2,2,4-TRIMETILPIRROLIDIN-1-IL]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO MODULADOR DEL REGULADOR DE CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE FIBROSIS QUÍSTICA (CFTR)”

Solicitante: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**Nuestra Ref.: P2019/000113****RESPUESTA AL OFICIO No. 18523****NOTIFICADO EL 29 DE NOVIEMBRE DE 2021****(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 el 25 de agosto de 2021 en respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realiza el siguiente cambio:

- la expresión “un derivado deuterado de cualquiera de los que antecedentes” se reemplaza por “un derivado deuterado de cualquiera del Compuesto 1 o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo” en la Reivindicación 1 y se elimina en la Reivindicación 2.

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.

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

- la frase “*de cualquiera que los anteceden*” presente en la Reivindicación 1 no es clara porque dicha reivindicación es independiente y no existe nada que la anteceda;
- la Reivindicación 2 no es clara porque la frase “*un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden*” hace referencia a un compuesto que ya estaba deuterado; y
- el Capítulo Reivindicatorio contiene múltiples reivindicaciones independientes que reclaman la misma materia. El Despacho sugiere hacer las Reivindicación 2 y 3 dependientes de la Reivindicación 1, y eliminar las reivindicaciones redundantes que supuestamente tienen el mismo el alcance como las Reivindicaciones 4 a 7 y 9 a 12.

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto del presente memorial. Particularmente, la expresión “*un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden*” se reemplaza por “*un derivado deuterado de cualquiera del Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo*” en la Reivindicación 1, y se elimina en la Reivindicación 2, por lo cual considero superada cualquier objeción frente a las mismas.

ii) Por otra parte, en relación con la objeción del Despacho al indicar que el Capítulo Reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, me permito llamar la atención sobre lo establecido en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC), que indica que, si bien es común que haya una reivindicación independiente por categoría, una solicitud de patente puede incluir más de

una reivindicación independiente en la misma categoría, siempre que se reconozca la unidad de invención¹. En el presente caso, las reivindicaciones independientes mencionan modalidades particulares incluidas en la Reivindicación 1 (es decir, la Reivindicación 2 menciona una modalidad deuterada o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, la Reivindicación 3 menciona solo el compuesto sin incluir sus sales o derivados deuterados, y la Reivindicación 8 menciona solo sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1). En otras palabras, contrario a las afirmaciones del Despacho, el mismo compuesto no se menciona en más de una reivindicación independiente.

De manera similar, en relación con las Reivindicaciones 4 y 9 dirigidas a las composiciones farmacéuticas, discrepo respetuosamente con el análisis realizado por el Despacho, dado que éstas no tienen el mismo alcance ni señalan la misma información, tal y como explicare a continuación:

- la Reivindicación 4 hace referencia a una composición farmacéutica que comprende únicamente el Compuesto 1;
- la Reivindicación 9 hace referencia una composición farmacéutica que comprende solo una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1; y
- las Reivindicaciones dependientes 5 a 7 y 10 a 12 mencionan diferentes modalidades que comprenden el Compuesto 1 (Reivindicaciones 5 a 7) o que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1, específicamente composiciones que incluyen adicionalmente el Compuesto II adicional (Reivindicaciones 5 y 10), el Compuesto III (Reivindicaciones 6 y 11) y ambos Compuestos II y III (Reivindicaciones 7 y 12).

Adicionalmente, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que el objetivo principal de tener un conjunto conciso de reivindicaciones es evitar una complejidad excesiva para que la persona medianamente versada en la materia al momento de realizar el análisis de la materia reclamada.² Sin embargo, el MAP también establece que, en ocasiones, un conjunto de reivindicaciones puede tener múltiples reivindicaciones independientes para ser conciso, si no es posible utilizar reivindicaciones dependientes, como en el presente caso, ya que no es posible vincular todas las realizaciones posibles de la materia reclamada (que comparten un único concepto inventivo correspondiente a los compuestos seleccionados del Compuesto 1,

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. Delegatura para la Propiedad Industrial. Dirección de Nuevas Creaciones. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.4.1

² Manual Andino de Patentes. ISBN-9978-43-855-6. Sección 4.6.10.

sus sales farmacéuticamente aceptables y sus derivados deuterados) utilizando reivindicaciones dependientes. En otras palabras, para que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto sea conciso y claro, se necesitan 6 reivindicaciones independientes.

Además, cabe señalar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas, lo que limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

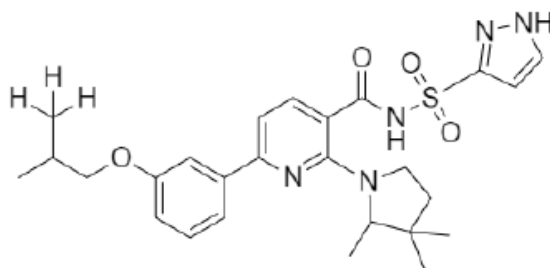
iii) Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de materia susceptible de protección por patente establecidos en el Artículo 14 de la Decisión 486, así como los requisitos de claridad y concisión establecidos en el Artículo 30 de la misma, permitiéndole a una persona versada en la materia entender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada.

3. a- El Despacho señala que la patente WO2016/057572 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención. Particularmente, el Despacho considera que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos moduladores del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento y kits de los mismos para el tratamiento de las enfermedades mediadas por CFTR.

El Despacho señala que la diferencia entre el compuesto la Reivindicación 1 y el compuesto 2406 de D1 consiste en que, el compuesto de la presente solicitud tiene un anillo de pirazol sustituido con dos metilos y que un átomo de carbono del radical propoxi está sustituido con tres átomos de flúor; mientras que el compuesto de D1 tiene un anillo de piridina sustituido con una amina y un radical neopentiloxi no sustituido, respectivamente. Sin embargo, el Despacho señala que no se evidencia un efecto técnico asociado a esta diferencia, ya que tanto los compuestos divulgados en D1 como el compuesto de la solicitud tienen una actividad moduladora de CFTR.

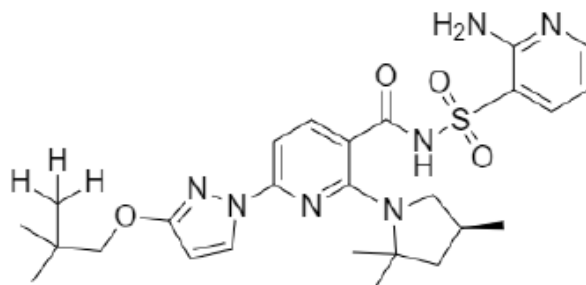
Por lo anterior, el Despacho indica que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: *¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo de utilidad en el tratamiento de las enfermedades mediadas por CFTR?*

Sin embargo, el Despacho señala que D1 divulga el compuesto 952³



que tiene un anillo de pirazol en el extremo derecho de la molécula, y por lo tanto el Despacho concluye que es comúnmente conocido en la técnica sustituir átomos de hidrógeno por flúor o por un grupo metilo, ya que corresponden a uno de los reemplazos isostéricos monovalentes más comúnmente usados en el diseño de fármacos, ya que son el resultado directo de la adaptación de la ley de desplazamiento de hidruros de Grimm⁴

En consecuencia, el Despacho señala que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada la materia estaría motivada a sustituir el anillo de piridina del compuesto 2406 de D1:



por el anillo de pirazol del compuesto 952 también de D1, para así llegar de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 1.

Adicional a lo anterior, el Despacho señala que D1 indica que el deuterio puede ser incorporado en cualquiera de los compuestos allí enseñados, tal y como se reclama en las Reivindicaciones 1 y 2 de la presente solicitud; y composiciones farmacéuticas que comprenden además otros dos compuestos como agentes terapéuticos, los cuales son exactamente los mismos compuestos que los que se reclaman en las Reivindicaciones 5 a 7 y 10 a 12 de la presente solicitud. Por todo lo anterior, el Despacho concluye que tanto la Reivindicación 1 como las Reivindicaciones 2 a 12 no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

³ La estructura del Compuesto 952 y 2406 incluida en el Oficio 18523 son inconsistentes con las estructuras reveladas en D1. El Solicitante señala que, incluso si el Despacho pretendía citar las estructuras que se muestran en el Oficio 18523 (y no la estructura real de los Compuesto 952 y 2406), los argumentos a favor del nivel inventivo son los mismos.

⁴ Patani G. (1996). Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. Department of Pharmaceutical Chemistry, The State University of New Jersey. Recuperado de: <http://www.iis.u-tokyo.ac.jp/~kkudo/Bioisosterism.pdf>

Adicionalmente y en respuesta a los argumentos presentados en el primer Examen de Fondo, el Despacho señala que los compuestos de D1 pueden llegar a tener hasta 4 anillos. Particularmente, en la Reivindicación 4 de D1 se reclama que el anillo B puede ser pirazolo, tal como el anillo de los compuestos de la solicitud, tales como los compuestos 300, 577 y 952 de D1. Finalmente, el Despacho considera que la comparación entre el Compuesto 1 de la Reivindicación 1 y D1 proporcionada en respuesta al primer Examen de Fondo no permite demostrar un efecto inesperado, dado que ninguno de los compuestos seleccionados de D1 tiene el anillo pirazol, por lo que es no es posible atribuir una actividad moduladora de CFTR mejorada a dicho anillo.

Por lo tanto, el Despacho insiste en que D1 sugiere específicamente elegir el anillo de pirazol como el anillo heteroaromático para incluir en el lado derecho de la molécula, y dado que dichos compuestos tienen una actividad moduladora de CFTR, el Compuesto 1 es obvio y carece de nivel inventivo.

b- En respuesta a la objeción del Despacho, en primer lugar, me gustaría llamar la atención del Despacho sobre las diferencias estructurales entre los compuestos reclamados y los compuestos señalados por el Despacho como los más cercanos a la presente invención. Como se puede ver en las estructuras a continuación, los compuestos de D1 citados por el Despacho (compuestos 300, 577 y 952) tienen el anillo de pirazol no sustituido pero al mismo tiempo carecen de los anillos de pirazol, piridina, pirrolidina y pirazol como lo requiere el Compuesto 1., y el patrón de sustitución de los anillos heterocíclicos. Es decir, los compuestos mencionados por el Despacho solo comparten los anillos de pirazol y piridina en el lado derecho con el Compuesto 1 (encerrados en un círculo azul), mientras que el resto de la molécula y el patrón de sustitución son marcadamente diferentes.

Compuesto 1 de la Reivindicación 1 pirazol-piridina-pirrolidina-pirazol	
Compuestos de D1	
Compuesto 300 fenil-<u>piridina</u>-O-fenil-<u>pirazol</u>	Compuesto 577 <u>pirazol-piridina</u>-O-fenil-<u>pirazol</u>
Compuesto 952 fenil-<u>piridina</u>-pirrolidina-pirazol	Compuesto 2406 <u>pirazol-piridina</u>-pirrolidina-piridina

Aunque el Compuesto 2406 de D1 tiene en común tres tipos de anillos con el Compuesto 1 (es decir, pirazol, piridina y pirrolidina), la sustitución de esos anillos es diferente a las del Compuesto 1 de la presente solicitud. Por ejemplo, el pirazol del Compuesto 2406 es sustituido por una cadena O-alquilo que contiene un grupo dimetilo geminal, mientras que el Compuesto 1 tiene un anillo de ciclopropilo en la posición equivalente. Además, el pirazol del Compuesto 2406 termina con un grupo metilo, mientras que el pirazol del Compuesto 1 termina con un grupo trifluorometilo en la posición equivalente. De manera similar, el cuarto anillo del Compuesto 2406 es un anillo de aminopiridina, mientras que el cuarto anillo del Compuesto 1 es un pirazol sustituido.

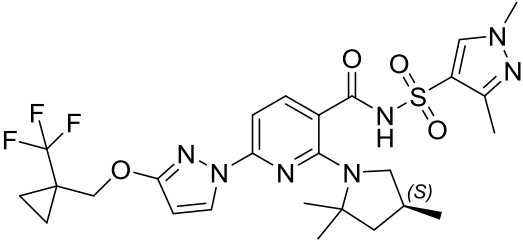
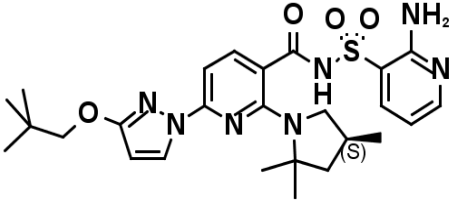
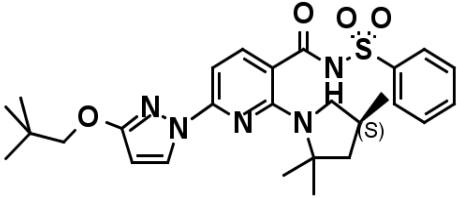
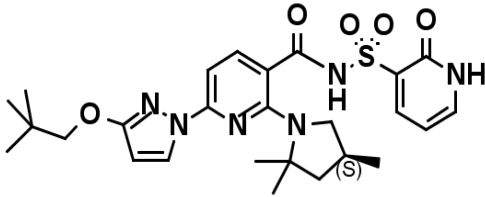
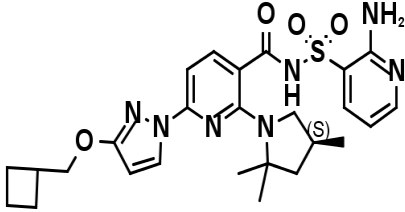
Además, del análisis del Despacho no queda claro el motivo por el que la persona medianamente versada en la materia elegiría específicamente, de los casi 3000 compuestos descritos en D1, el compuesto 2406 y reemplazaría el anillo de piridina por pirazol del compuesto 952, como sugirió el Despacho, y mucho menos hacer todas las modificaciones particulares restantes necesarias para llegar al Compuesto I. Es más, es importante enfatizar que el Despacho no explica las enseñanzas explícitas de D1 que llevarían a dicha persona a encontrar una sugerencia particular y específica para realizar dichas modificaciones.

Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, 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 este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, 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.

En el presente caso, aunque D1 menciona compuestos que comprenden un anillo de pirazol, no revela compuestos que tengan el patrón de los anillos de pirazol, piridina, pirrolidina y pirazol como lo requiere el Compuesto I, o el patrón de sustitución de los anillos heterocíclicos. Además, D1 no contiene ninguna enseñanza particular y específica que motive a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares. Es decir, el Despacho simplemente combinó las características estructurales de D1 sin considerar las enseñanzas específicas de dicha técnica anterior y las diferencias con la presente invención. En este sentido, la única manera que dicha persona hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Despacho, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

En el presente caso, la mera y no relacionada mención de los sustituyentes reclamados en el arte previo no guían inmediatamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener el Compuesto 1, así como las múltiples modalidades asociadas, y esperar razonablemente los efectos específicos logrados y señalados en detalle en la respuesta presentada al primer Examen de Fondo. 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.

De hecho, aunque algunos compuestos de D1 incluyen un cuarto anillo correspondiente al pirazol en el lado derecho del Compuesto I (compuestos 300, 577 y 952), dichos compuestos **no son los más cercanos a la presente invención**. Como explico en mi respuesta al primer examen de fondo, los compuestos que son estructuralmente más similares al Compuesto 1 como se define en la Reivindicación 1 son los compuestos 1975, 1114, 2578 y 2690 como muestra a continuación:

Compuesto 1 de la Reivindicación 1	
	
Compuesto 1975 (Compuesto A del Solicitante)	Compuesto 1114 (Compuesto C del Solicitante)
	
Compuesto 2578 (Compuesto B del Solicitante)	Compuesto 2690 (Compuesto D del Solicitante)
	

que comparten una estructura de anillo de pirazol-piridina-pirrolidina en común con el Compuesto 1 del Solicitante.

Sin embargo, aunque estos cuatro compuestos comparten tres tipos de anillos en común con el Compuesto 1 (es decir, pirazol, piridina y pirrolidina), la sustitución de esos anillos es diferente a la del Compuesto 1. Por ejemplo, el pirazol en los 4 compuestos de está sustituido por una cadena O-alquilo que contiene un grupo dimetilo geminal. Por el contrario, el Compuesto 1 tiene un anillo de ciclopropilo en la posición equivalente. Además, el pirazol en al menos tres de los compuestos termina con un grupo metilo. Por el contrario, el pirazol del Compuesto 1 termina con un grupo trifluorometilo en la posición equivalente. De manera similar, el cuarto anillo de los compuestos es un anillo de aminopiridina, benzeno o piridin-2-ona. Por el contrario, el cuarto anillo del Compuesto 1 es un pirazol sustituido.

A diferencia de la opinión del Despacho, dicha estructura, presente en el Compuesto 1, es responsable de la sorprendente mejora en términos de datos de eliminación de hepatocitos y datos adicionales de eliminación IV de rata (cuando están disponibles), en comparación con los compuestos que comparten la estructura de anillo de pirazol-piridina-pirrolidina, **pero carecen del segundo anillo de pirazol**, que si esta presente en el compuesto definido en la Reivindicación 1.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, respetuosamente llamo la atención del Despacho sobre 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 previo**⁵. En el presente caso, se cumplen ambas condiciones, ya que la persona medianamente versada en la materia siguiendo las múltiples y extensas enseñanzas de D1 no habría estado motivado para producir el compuesto de la presente invención con su patrón de sustitución particular, ni esperarían razonablemente la actividad biológica, tal como se describe en el Capítulo Descriptivo.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivado por las enseñanzas de D1 para realizar todas las modificaciones estructurales requeridas para obtener el Compuesto 1, mucho menos su patrón de sustitución particular. Además, los compuestos reclamados proporcionan efectos mejorados inesperados, específicamente

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

cuando se comparan con las realizaciones estructuralmente más cercanas del estado de la técnica, tal y como se demostró en respuesta al primer Examen de Fondo, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

De manera similar, la MAP establece que el análisis de nivel inventivo requiere determinar si el estado de la técnica en su conjunto proporciona enseñanzas que guían al experto en la materia a modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención. De hecho, según 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 para la obtención de la invención, y no la mera posibilidad de combinar divulgaciones dispersas del estado de la técnica. Como tal, el análisis de nivel inventivo no solo se basa en encontrar meras invitaciones en el estado de la técnica para probar modificaciones arbitrarias y aleatorias (como argumentó el Despacho en el presente caso), sino en identificar enseñanzas específicas en dichos documentos que brindan una orientación particular sobre las modificaciones necesarias para llegar de manera inequívoca e inmediata a la invención sin ninguna duda o ambigüedad. En el presente caso, D1 no proporciona tales enseñanzas particulares que llevarían a la persona medianamente versada en la materia a la materia reclamada, por lo que se debe reconocer el nivel inventivo de la misma.

4. En este punto, me permito informar que las Oficinas de Patentes de Australia (AU2017371200), Corea del Sur (KR10-2269492), Estados Unidos (US10793547), Europa (EP3551622), Israel (IL267048), Japón (JP2019-530713), ARIPO (AP/P/2019/011623), Eurasia (EA 201991403), México (MX88103) y Chile, han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud.

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 y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

5. Por todo lo anterior, 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 modificaciones voluntarias.