

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (No.2) LIMITED.-
Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE
1H-PIRAZOL-3,5-DICARBOXAMIDA Y COMPOSICIONES QUE LOS
CONTIENEN" Clase **A61N 1/04.-** Expediente número **NC2019/0009020.**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 30 de noviembre de 2021, y a mi solicitud de plazo de 18 de enero del 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **18851** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones para la solicitud en estudio.

3. TÍTULO

La examinadora no acepta el título actualmente presentado porque lo considera muy general para nombrar la estructura química de los compuestos de la invención, y tampoco describe la totalidad de la invención, por lo cual sugiere el título siguiente:

"DERIVADOS DE 1H-PIRAZOL-3,5-DICARBOXAMIDA Y COMPOSICIONES QUE LOS
CONTIENEN"

Al respecto, el solicitante desea modificar el título de la invención como lo sugiere la examinadora. De esta manera, el título modificado refleja de manera clara la invención reclamada, y pueden darse por superadas las objeciones al respecto.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

4.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones de la Examinadora. Así, las modificaciones se resumen a continuación:

- La **reivindicación 1** fue modificada para reclamar los compuestos específicos divulgados en los ejemplos 1 a 261 de la descripción.

- En concordancia con la anterior modificación, las reivindicaciones 2 a 7 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- La numeración de las reivindicaciones restantes fue modificada de manera acorde.
- La dependencia de las **nuevas reivindicaciones 2 y 3**, las cuales corresponden a las reivindicaciones 8 y 9 actualmente presentadas, fue modificada para depender de la reivindicación 1.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 4 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a compuestos derivados de 1H-pirazol-3,5-dicarboxamida que son inhibidores de bromodominio y a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y que cuentan con pleno sustento en la descripción.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y la concisión de la reivindicación 1, la Examinadora afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es concisa porque la definición de R^1 incluye a los grupos alquilo C_{1-3} o ciclopropilo, y la definición de R^4 un grupo heteroarilo, los cuales no se encuentran sustentados en la solicitud, dado que los ejemplos solo evidencian que R^1 es metilo y que R^4 es un fenilo o heteroarilo seleccionado de piridilo, indolilo y pirrolopiridinilo. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados."*
- *"La reivindicación 1 no es clara, ya que el término "-heteroarilo $(CH_2)_n$ " en el sustituyente R^2 presenta un error tipográfico según lo divulgado en la solicitud internacional WO2018158212. Se sugiere sustituirlo por "- $(CH_2)_n$ heteroarilo"."*

Al respecto, me permito señalar que la nueva reivindicación 1 ahora se refiere a compuestos específicos ejemplificados en la descripción. Particularmente, la nueva reivindicación 1 reclama los compuestos de los ejemplos 1 a 261 de la descripción.

En consecuencia, el alcance de esta reivindicación queda adecuadamente soportado por las enseñanzas de la descripción. Adicionalmente, esta nueva reivindicación tampoco presenta errores tipográficos, por lo que solicito amablemente dar por superadas las anteriores objeciones.

Ahora bien, respecto a las reivindicaciones 4 y 5, la examinadora afirma que:

- *"La reivindicación 4 no es clara porque reclama que R^2 es $-CH_2CH_2CH(CH_3)NR_{10}R_{11}$, cuya definición no se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 1, de la cual depende. Se sugiere adicionar el superíndice a en los sustituyentes R^{10} y R^{11} , toda vez que en la reivindicación 1, R^2 es -alquilo $C_{2-6}NR^{10a}R^{11a}$ más no -alquilo $C_{2-6}NR^{10}R^{11}$."*
- *"La reivindicación 4 no es clara porque reclama que R^2 es $(CH_2)_mCF_3$, el cual no se encuentra incluido de la manera en que se reivindica en la reivindicación 1. Se sugiere reemplazarlo por -alquilo $C_{2-4}CF_3$, teniendo en cuenta que en la reivindicación 1 se reclama un -alquilo C_{2-6} sustituido con flúor."*
- *"El sustituyente cicloalquilo C_{3-4} del heteroarilo C_{5-6} la reivindicación 5, no se encuentra incluido dentro del alcance de la reivindicación 1, ni en la solicitud. Se sugiere retirarlo."*

En este sentido, por favor note que las reivindicaciones 4 y 5 ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito amablemente que sean retiradas estas objeciones.

Por último, respecto a las reivindicaciones 8 y 9, la examinadora sugiere lo siguiente:

- *"Se sugiere que las reivindicaciones 8 y 9 sean dependientes de la reivindicación 1, ya que los compuestos reclamados hacen parte de la misma invención, que es un compuesto de fórmula (I) o su sal."*

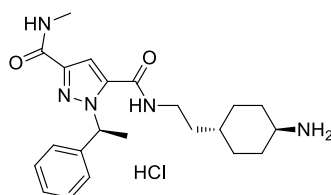
En este aspecto, me permito resaltar que dichas reivindicaciones, que ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 2 y 3, ahora son dependientes de la reivindicación 1, tal como lo sugiere la examinadora. Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones de la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. DESCRIPCIÓN

5.1. Modificaciones a la descripción

Es deseo del solicitante modificar la descripción con el fin de superar la objeción de la Examinadora. En este sentido, se corrigió la estructura del compuesto 60, como se muestra a continuación:



Compuesto 60

Me permito resaltar que esta modificación no representa de ninguna manera una ampliación de la materia divulgada inicialmente. Dicha modificación se realizó únicamente con el propósito de divulgar adecuadamente la estructura química del compuesto clorhidrato de N^5 -(2-((1R,4S)-4-aminociclohexil)etil)- N^3 -metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida, debidamente caracterizado en la descripción.

Por lo tanto, esta modificación a la descripción cumple con las disposiciones establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

5.2. Claridad de la descripción

Respecto a la claridad de la descripción, la examinadora afirma lo siguiente:

"La descripción de la invención no es clara porque la estructura del compuesto clorhidrato de N^5 -(2-((1R,4S)-4-aminociclohexil)etil)- N^3 -metil-1-((S)-1-feniletil)-1H-pirazol-3,5- dicarboxamida (Compuesto 60, pág. 174) no incluye el grupo amino del ciclohexilo. Se sugiere reemplazar dicha estructura por la correspondiente al nombre químico del compuesto mencionado."

Frente a esto, por favor note que la estructura de dicho compuesto fue corregida, como se explicó en la sección 5.1. de este memorial. Por lo tanto, amablemente solicito dar por superada esta objeción.

6. NIVEL INVENTIVO

La Examinadora objeta el nivel inventivo de la reivindicación 1 y sus dependientes a la luz de las enseñanzas de D1 "Heterocyclic compounds as bromodomain inhibitors" (US20140179648) y D2 "Carboxamide or sulfonamide substituted nitrogen-containing 5-membered heterocycles as modulators for the orphan nuclear receptor ror gamma" (WO2014023367).

Según el análisis de la Examinadora, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que el compuesto de la solicitud incluye un anillo de pirazol en lugar de un anillo de piridazinona. Sin embargo, la

Examinadora considera que no existe un efecto técnico asociado con dicha diferencia, que sea diferente al que ya proporcionaba el compuesto de D1.

Adicionalmente, la Examinadora afirma que el documento D2 ya sugiere el incluir un anillo de pirazol en lugar de un anillo de piridazinona para obtener el compuesto de la reivindicación 1, por lo que argumenta que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anillo de pirazol de D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo tanto, la considera obvia.

Frente a lo expuesto por la examinadora, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos por medio de los cuales se demuestra que los documentos D1 y D2 no anticipan ni sugieren la invención reclamada.

1. No existe ninguna motivación para combinar las enseñanzas de D1 y D2.

En primer lugar, me permito resaltar que el documento D2 se relaciona con un problema técnico **diferente** al planteado en esta solicitud. Tal como lo menciona la Examinadora en su concepto técnico, D2 proporciona compuestos con actividad moduladora del receptor nuclear huérfano ROR γ , que son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Por otra parte, el problema técnico planteado en la presente solicitud se relaciona con la inhibición de la proteína BET, con el fin de tratar enfermedades autoinmunes, inflamatorias, infecciones virales y el cáncer.

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia, no se vería motivada a consultar las enseñanzas de D2, partiendo de las enseñanzas de D1, que se relaciona también con compuestos con actividad inhibitoria de la proteína BET.

2. Los compuestos de D1 no permiten derivar de manera obvia los compuestos reclamados en la reivindicación 1.

Ahora bien, una persona normalmente versada en materia esperaría que cualquier modificación de un ingrediente farmacéutico activo afecte o modifique la actividad biológica de dicho compuesto, **más aún cuando se trata de cambios en la estructura central o núcleo del compuesto**, que es la estructura principal a la que se le asocia el efecto técnico evidenciado.

Teniendo en cuenta lo anterior, incluso si se tuviera en cuenta la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, la persona versada en la materia no se vería

motivada a realizar ningún cambio en ningún componente de la molécula farmacéuticamente activa divulgada en D1, y mucho menos en su estructura central.

Es decir, la persona versada en la materia no esperaría que la sustitución del anillo de piridazinona de D1 por el anillo de pirazol de D2 daría como resultado un compuesto farmacéuticamente activo con actividad inhibitoria de BET, más aún si se tiene en cuenta que la actividad biológica de los compuestos de D2 que tienen este anillo de pirazol presentan una actividad biológica diferente, como moduladores de ROR γ .

Por lo tanto, los compuestos reivindicados no pueden ser derivados de manera obvia a partir de los documentos citados por la examinadora, solos o en combinación.

3. Los compuestos reclamados presentan efecto técnico sorprendente frente a los compuestos divulgados en D1.

Por último, me permito resaltar que los compuestos reclamados en la nueva reivindicación 1 tienen una actividad inhibitoria de BET superior a la demostrada por los compuestos de D1.

Tal como lo menciona la examinadora en su concepto técnico, los compuestos de D1 tienen actividad inhibitoria de bromodominios en proteínas BET (BRD2 y BRD4) con concentraciones inhibitorias IC₅₀ menores a 30 μ M. Por su parte, la mayoría de los ejemplos de la presente solicitud, con excepción de los ejemplos 131, 242-247 y 249-261, presentaron un pCI₅₀ $\geq$ 5,0, lo que correspondería a una concentración inhibitoria IC₅₀ menor o igual a 10 μ M (página 248 de la descripción).

Dentro de estos compuestos, uno de particular relevancia es el compuesto del ejemplo 1, el cual presentó un pCI₅₀ de 7,2, que corresponde a una concentración inhibitoria IC₅₀ **menor a 0,1 μ M** para BRD4 y BD2. De manera similar, los ejemplos 2, 3 y 139 presentaron un pCI₅₀ de 7,1, 7,5 y de 7,4 para BRD4 y BD2 (página 248 de la descripción).

Por lo tanto, se puede observar que las concentraciones inhibitorias de los compuestos de la presente solicitud son significativamente menores a las divulgadas por el estado de la técnica más cercano (D1). En consecuencia, los compuestos reclamados presentan un efecto técnico sorprendente.

En vista de los argumentos anteriormente presentados, se puede evidenciar que la presente solicitud cuenta con un inequívoco carácter inventivo a la luz de los documentos citados por la examinadora, cumpliendo así con lo estipulado en el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro, conciso y enteramente soportado por las enseñanzas de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la Señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **18851**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

9. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **1 a 250** correspondientes a la memoria descriptiva.
- Copia de las páginas **251 a 269** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **4 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**