

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0010415

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRAZOLOPIRIMIDINA Y PIRROLOPIRIMIDINA INHIBIDORES JAK ÚTILES CONTRA ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y EL CÁNCER EN HUMANOS Y/O ANIMALES”

Solicitante: FELICAMED BIOTECHNOLOGY CO., LTD.

Nuestra Ref.: P2024/200040

RESPUESTA AL OFICIO No. 15405,
NOTIFICADO EL 03 DE SEPTIEMBRE DE 2024
(TERCER 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 el 17 de junio de 2024, junto con la respuesta al segundo Examen de Fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se elimina la Reivindicación 2;
- en la Reivindicación 1 se limitan los sustituyentes A, R₅, X, Y, R₁, y R₂;
- se modifican las reivindicaciones dependientes en función de las anteriores limitaciones;

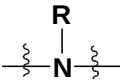
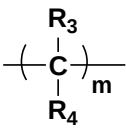
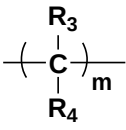
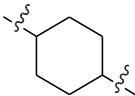
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 8, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 9, respectivamente,
- se ajustan las dependencias y numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

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.

2. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 a 5 no son claras ni concisas porque los sustituyentes Y, R₁ y R₂ comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer el alcance reclamado. El Despacho sugiere limitar a una generalización razonable de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de la Reivindicación 2, con lo cual considero completamente superada cualquier objeción relativa a esta reivindicación.

ii) Adicionalmente, en relación con la supuesta falta de claridad de la Reivindicación 1, sin concordar con lo argumentado por el Despacho, me permito señalar que los sustituyentes A, R₅, X, Y, R₁, y R₂ de la Reivindicación 1 fueron drásticamente limitados. Para demostrar que la nueva Reivindicación 1 es clara y encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, se presenta la siguiente tabla, que agrupa las alternativas en la Reivindicación 1:

Sustituciones		Sustento de los ejemplos presentados
A	C	Compuestos: T1A; T1B; T2A; T2B; T3A; T3B; T4A; T4B; T5A; T5B; T5C; T5D; T6A; T6B; T6C; T7; T8A; T8B.
R ₅	H	Compuestos: T1A; T1B; T2A; T2B; T3A; T3B; T4A; T4B; T5A; T5B; T5C; T5D; T6A; T6B; T6C; T7; T8A; T8B.
X		Compuestos: T1A; T1B; T2A; T2B; T3A; T3B; T4A; T4B; T5A; T5B; T5C; T5D; T6A; T6B; T6C; T7; T8A; T8B.
R	C ₁₋₆ alquilo lineal	Compuestos: T1A; T1B; T2A; T2B; T3A; T3B; T4A; T4B; T5A; T5B; T5C; T5D; T6A; T6B; T6C; T7; T8A; T8B.
Y	 , R ₃ es H	Compuestos: T1A; T1B; T2A; T2B; T3A; T3B; T4A; T4B; T5A; T5B; T5C; T5D; T6A; T6B; T6C; T7; T8A; T8B.
Y	 , R ₄ es H	Compuestos: T1A; T1B; T2A; T2B; T3A; T3B; T4A; T4B; T5A; T5B; T5C; T5D; T6A; T6B; T6C; T7; T8A; T8B.
Z		Compuestos: T1A; T1B; T2A; T2B; T3A; T3B; T4A; T4B; T5A; T5B; T5C; T5D; T6A; T6B; T6C; T7; T8A; T8B.

Sustituciones		Sustento de los ejemplos presentados
R ₁	H	Compuestos: T1A; T1B; T4A; T4B; T5A; T5B; T5C; T5D; T6A; T6B; T6C; T7.
R ₁	C ₁₋₁₀ alquilo lineal o ramificado, H unido a átomos de carbono puede estar sustituido por C ₁₋₆ alquilo lineal.	Compuestos: T2A; T2B; T3A; T3B; T8A; T8B.
R ₂	C ₁₋₁₀ alquilo lineal o ramificado, H unido a átomos de carbono puede estar sustituido por C ₁₋₆ alquilo lineal.	Compuestos: T1A; T1B; T2A; T2B; T3A; T3B; T4A; T4B; T8A; T8B.
R ₂	-OC ₀₋₁₀ alquilo	Compuestos: T7.
R ₂	C ₁₋₁₀ alquilo lineal o ramificado, H unido a átomos de carbono puede estar sustituido por C ₃₋₁₀ cicloalquilo.	Compuestos: T5A; T5B; T5C; T5D.
R ₂	C ₁₋₁₀ alquilo lineal o ramificado, H unido a átomos de carbono puede estar sustituido por fenilo, en donde H en el fenilo puede estar sustituido por uno o más de los siguientes grupos: halógeno.	Compuestos: T6A; T6B; T6C.

De esta manera, y a la luz de las drásticas limitaciones realizadas, me permito resaltar que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de los compuestos divulgados e ilustrados en el Capítulo Descriptivo y los ejemplos, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada expresada en la reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para dificultar determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resultan completamente claros para cualquier persona medianamente versada en la materia de tal forma que la materia reclamada resulta clara y concisa para dicha persona medianamente versada en la materia.

iii) 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.

3. a- El Despacho señala que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2011075334 (D1) y CN108341820 (D3).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina, su uso como inhibidores de la quinasa de Janus (JAK).

El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 1 y los compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina divulgado en D1, consiste en que los compuestos de la invención comprenden un grupo sulfoniliminio, mientras que los compuestos divulgados en D1 comprende en la misma posición un grupo sulfomilamino.

Sin embargo, el Despacho considera que no hay evidencia de que el incluir específicamente el grupo sulfoniliminio en la estructura de los pirazolopirimidina y pirrolpirimidina proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto

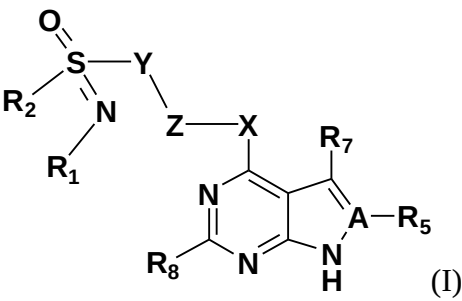
de D1, puesto que la presencia del grupo sulfonilo de los compuestos pirrolo[2,3-d]pirimidina pueden presentar algún efecto isoterico debido a la estructura similar de este grupo y el grupo sulfoniliminio y esta posibilidad ya había sido prevista en dicho documento JAK3: IC50 (µM) Mínimo: 0.0543 (Ejemplo 27) Máximo: 1.06 (Ejemplo 47) JAK2: IC50 (µM) Mínimo: 0.00455 (Ejemplo 24 Máximo: 0.174 (Ejemplo 47) JAK1: IC50 (µM) Mínimo: 0.00165 (Ejemplo 24) Máximo: 0.024 (Ejemplo 52).

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar compuestos derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina conocidos en D1 con actividad inhibitoria de las citoquinas Janus JAK, para proporcionar otros compuestos alternativos derivados de pirazolopirimidina y pirrolopirimidina?”

Sin embargo, el incluir un sustituyente sulfoximino para mejorar la actividad inhibitoria de citoquinas de Janus JAK, ya está divulgado en D3 que se refiere a una serie de inhibidores de JAK (Reivindicación 1 y 6 Pág. 2 a 9). Adicionalmente D3 sugiere la inclusión del grupo sulfoximina en su estructura

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir los sustituyentes y ligandos en el anillo de pirimidina del D3 en derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

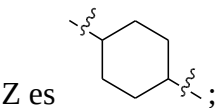
b- i) En respuesta me permito llamar nuevamente la atención a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la nueva Reivindicación 1 reclama un compuesto representado por una Fórmula general I o su sal, estereoisómero, éster o metabolito farmacéuticamente aceptable:



en donde A es C, R5 se selecciona a partir de: H y C₁₋₃ alquilo;

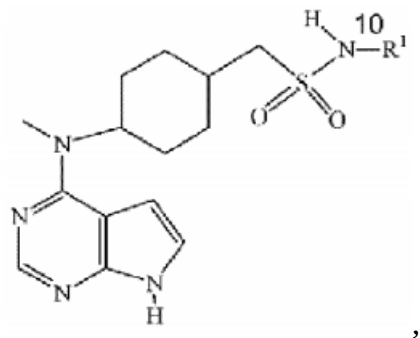
X se selecciona a partir de $\text{---}\overset{\text{R}}{\underset{\text{---}}{\text{N}}}\text{---}$; R se selecciona a partir de C₁₋₆ alquilo lineal;

Y se selecciona a partir de $\text{---}\overset{\text{R}_3}{\underset{\text{R}_4}{\text{C}}}\text{---}_m$; R₃ y R₄ se seleccionan independientemente a partir de: H, halógeno, -CN, C₁₋₆ alquilo lineal; la porción alquilo puede estar sustituida opcionalmente por uno o más de los siguientes grupos: hidroxilo, -OC₁₋₁₀ alquilo o -N(C₀₋₁₀ alquilo)(C₀₋₁₀ alquilo); m se selecciona a partir de 0, 1, 2, 3 o 4;



R₁ se selecciona a partir de: H o C₁₋₁₀ alquilo lineal o ramificado, R₂ se selecciona a partir de: C₁₋₁₀ alquilo lineal o ramificado o -OC₀₋₁₀ alquilo, en donde, H unido a átomos de carbono puede estar sustituido por los siguientes grupos: deuterio, halógeno, -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, C₁₋₆ alquilo lineal, -N(C₀₋₁₀ alquilo)(C₀₋₁₀ alquilo), -OC₀₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo o fenilo, en donde H en fenilo puede estar sustituido por uno o más de los siguientes grupos: halógeno, C₁₋₄ alquilo lineal, -CN, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -N(C₀₋₁₀ alquilo)(C₀₋₁₀ alquilo) o -OC₀₋₁₀ alquilo.

ii) A su vez, D1 divulga un método para tratar dermatitis alérgica, dermatitis atópica o uno o más de sus síntomas en un mamífero que lo necesite, en donde se menciona un inhibidor de JAK de fórmula I,



en donde R¹ es C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.

El compuesto de la presente solicitud difiere del inhibidor de JAK de fórmula I de D1 por lo menos en la presencia de un grupo sulfoximina. Por lo tanto, el problema técnico objetivo en vista de D1 es la provisión de un inhibidor de JAK adicional.

Se puede observar que el grupo sustituyente R1 en D1 también es significativamente diferente de los grupos sustituyentes R1 y R2 del compuesto reclamado.

Según las afirmaciones del Despacho, D2 divulga un grupo sulfoximina y los grupos sustituyentes R1 y R2 en la presente solicitud. Sin embargo, a partir de la estructura de compuestos divulgada en D2, se puede apreciar que la estructura de D2 es significativamente diferente de la estructura de la presente solicitud, especialmente en que el compuesto unido a compuestos pirrolo[2,3-d]pirimidina es un pirazol, no el establecido en la presente solicitud que primero está unido a -N y luego al anillo de seis miembros. Cabe destacar que en las estructuras químicas cambios menores pueden afectar en gran medida las propiedades del compuesto. Si se considera que D1 proporciona una base para modificaciones en compuestos pirrolo[2,3-d]pirimidina, entonces ¿cómo se debieran sustituir los grupos R1, R2 y R3 divulgados en D2 y dichas sustituciones se pueden realizar exitosamente? Todo esto es incierto, ya que las estructuras químicas no son algo que se pueda obtener simplemente reemplazando grupos.

A partir de lo anterior, me permito respetuosamente enfatizar que 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, haciendo que los mismos **no** resulten obvios.

Por otro lado, asumiendo que el grupo sulfonamida (divulgado en D1) y el grupo sulfonilimino (divulgado en la presente solicitud) no tienen diferencias en sus propiedades químicas, y puesto que el Despacho considera que D3 divulga un grupo que ofrece una pista, esto significa que en vista de la fórmula estructural general propuesta en D1, el grupo propuesto en D3 se usa para reemplazar el sustituyente amino R1 en la fórmula estructural

general de D1. Es obvio que todos los grupos R1 en D1 que se pueden reemplazar por grupos en D3 están unidos al grupo amino de grupo sulfonamida.

En la presente solicitud, cuando el grupo sulfonilimino está sustituido, el grupo R1 reemplazado está unido al grupo amino, mientras que el otro grupo R2 está unido a -S. Por lo tanto, se puede concluir sin duda alguna que incluso si se usa el mismo grupo de reemplazo de D3 para reemplazar el grupo R1 en D1, y se comparan los compuestos obtenidos reemplazando los grupos R1 y R2 en la presente solicitud, sus estructuras químicas deben ser diferentes. En otras palabras, los grupos sustituyentes diferentes en -S y el grupo amino, y los grupos sustituyentes en el grupo amino solamente, generarán inevitablemente compuestos diferentes.

En consecuencia, la combinación de D1 y D3 no conduce a la solución técnica de la presente solicitud por los siguientes motivos:

- La fórmula general de los compuestos en D1 difiere de la de los compuestos en la presente solicitud con respecto al grupo sulfonilimino. Esta diferencia conduce a grupos sustituyentes diferentes. En D1, sólo se pueden sustituir los grupos en amino, mientras que, en la presente solicitud, ambos grupos en amino y los grupos en S pueden ser sustituidos. Esto significa que, incluso si se usan los mismos grupos sustituyentes, se obtendrán compuestos diferentes;
- Las estructuras de compuesto en D3 difieren incluso de manera más significativa de las estructuras de los compuestos en D1 y la presente solicitud. Los grupos unidos a los compuestos pirrolo[2,3-d]pirimidina (pirazol) son diferentes a aquéllos en la presente solicitud y D1. Por otro lado, el grupo unido a -S es un -N que contiene alquilo heterociclo de cuatro miembros, que también difiere significativamente de la estructura de compuesto en la presente solicitud.

Por lo tanto, D1 y D3 no pueden conducir a la solución técnica de la presente solicitud, y la solución técnica de la presente solicitud no es obvia; tiene características sustantivas prominentes.

iii) En este punto, y adicionando a los efectos técnicos inicialmente soportados en el Capítulo Descriptivo, de acuerdo con lo señalado en el MAP, “*ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, [...] mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano*”¹ . . Por consiguiente, y con el único fin de facilitar el trámite, se anexa al presente memorial el Anexo A, en donde se presenta información adicional con el objetivo de demostrar el efecto técnico de los compuestos reclamados.

Particularmente, los valores IC₅₀ de los compuestos reclamados son significativamente menores en comparación con oclacitinib. Aunque D1 proporciona un valor IC₅₀, el método para calcular el valor IC₅₀ en D1 no es el mismo al de la presente solicitud, por lo que no se pueden comparar. No obstante, oclacitinib es un fármaco aprobado con eficacia bien documentada. En comparación con este fármaco usado en la práctica, los compuestos de la presente solicitud aún tienen valores IC₅₀ menores, lo que indica que los compuestos se pueden aplicar a humanos y animales, y los compuestos preparados en la presente solicitud tienen prospectos de aplicación muy prometedores.

iv 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 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**². En el presente caso, los compuestos de la presente invención no podrían ser predichos con base en los documentos citados ya que las características estructurales y biológicas no son motivadas mediante las enseñanzas del arte previo citado, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

¹ Manual Andino de Patentes, (2022). Sección 11-9 (Información complementaria y ejemplos comparativos)

² Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados de los compuestos reclamados en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D3. 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.

v) En este punto es relevante destacar que el Despacho no empleó durante su análisis de nivel inventivo el Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado el 17 de junio de 2024, para comparar las características estructurales entre la presente solicitud y los documentos citados, lo que generó algunos problemas con la comparación de características proporcionada, y podría a su vez, haber hecho menos evidente las diferencias estructurales entre los compuestos mencionados.

4. 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 de modificaciones,
- Anexo A.