

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2023/0015226

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-[[3-METOXI-4-(2-METIL-2H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)PIRIDIN-2-IL]AMINO}-N-(²H3)METIL-6-AMINOPIRIDAZINA-3-CARBOXAMIDA, COMO MODULADORES DE CITOQUINAS E INTERFERONES”

Solicitante: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

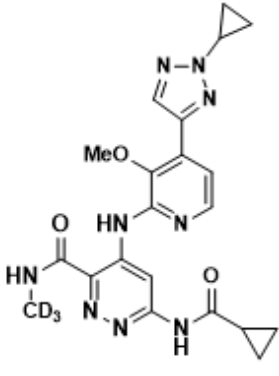
Nuestra Ref.: P2023/000175

RESPUESTA AL OFICIO No. 12651, NOTIFICADO EL 22 DE JULIO DE 2024
(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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 17 de junio de 2024, como Modificaciones Voluntarias. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 6, 18 y 20;



- en la Reivindicación 1 se elimina el compuesto

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

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 estas 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 sobre la claridad y soporte del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 a 6 y 20 no son concisas porque repiten de manera injustificada los compuestos reclamados. El Despacho sugiere omitir las reivindicaciones que dupliquen el alcance reclamado;
- la Reivindicación 18 no es clara y carece de soporte porque reclama una sal de un compuesto pero dicha sal no es caracterizada al no especificar cuál o cuáles son los contraiones del compuesto. El Despacho sugiere eliminar la reivindicación o identificar la sal.

b- En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde y siguiendo la amable sugerencia del Despacho se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 6, 18 y 20. Por lo que considero completamente superadas las objeciones relacionadas a las mismas.

Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la, Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho considera que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de WO2014074661 (D1)

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos de la Fórmula I derivados de 4,6-diaminopiridazin-3-carboxamida como moduladores de citoquinas tales como IL-12 e IL-23, así como moduladores de IFN α , para

el tratamiento de enfermedades inmunitarias, particularmente, enfermedades neurodegenerativas asociadas a la expresión de estas citoquinas e interferones. De manera particular, se divulgan los compuestos 192 y 195.

El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 1 y los compuestos de D1, consiste en que los compuestos de la invención presentan el grupo 2-metiltriazol-4-il, mientras que los compuestos divulgados en D1 comprenden en la misma posición el grupo metiltriazol-4-il o pirazol-3-il.

Sin embargo, el Despacho considera que no es posible evidenciar un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que, al comparar la evidencia técnica de ambos documentos, se observa que los compuestos de D1 presentan una actividad dual sobre la inhibición de IL-23 e IFN α en células T (Kit225), donde en la particularidad de los compuestos 192 y 195, los valores de actividad de inhibición corresponden a lo siguientes

Compuesto	IL-23 Kit225 (IC ₅₀ μ M)	IFN α Kit225 (IC ₅₀ μ M)
192	0.04	0.01
195	0.03	0.02

Por otro lado los compuestos de la invención propuesta solamente cuentan con la determinación de inhibición de IFN α , donde los valores de inhibición de estos compuestos en IC50 (μ M) oscilan entre 0.01 y 1.4 (ver pág. 177 - , tabla 2). En consiguiente, la evidencia muestra que los compuestos de D1 actúan sobre dos agentes inmunogénicos diferentes, mientras que los compuestos de la solicitud solo lo hacen en uno solo, y al comparar los valores entre la inhibición de IFN α de los compuestos de ambas divulgaciones, son similares y por lo tanto no se establece una mejora técnica entre lo reclamado en la solicitud en estudio y lo divulgado en el estado de la técnica D1.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de obtener compuestos alternativos para modulación de citoquinas e interferones en el tratamiento de enfermedades autoinmunes?”

Sin embargo, el incluir un grupo 2-metiltriazol está divulgado en el mismo D1, que corresponde al compuesto 136 donde los valores de actividad de inhibición corresponden a lo siguientes:

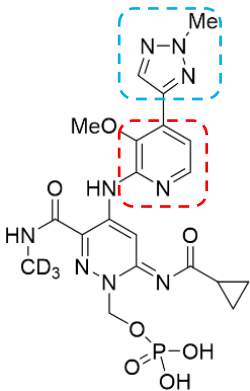
Compuesto	IL-23 Kit225 (IC ₅₀ µM)	IFNα Kit225 (IC ₅₀ µM)
136	0.02	6.04x10 ⁻³

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el grupo 2-metiltriazol sugerido en el compuesto 136 de D1, dentro de los compuestos divulgados en D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

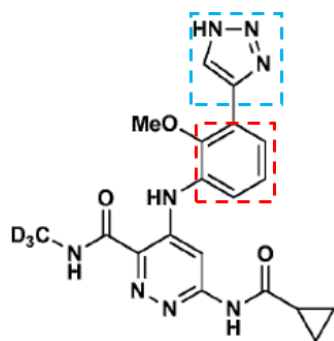
b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención ahora reclama compuestos derivados de 4-{[3-metoxi-4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il]amino}-N-(²H3)metil-6-aminopiridazina-3-carboxamida, tal y como se definen en la Reivindicación 1.

Con respecto a D1, me permito resaltar que fue citado en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR, por sus siglas en inglés) de la Autoridad Internacional de Búsquedas durante la fase de trámite internacional de la presente Solicitud. En el reporte, se clasificó dicha patente en la Categoría X, sin embargo, en comparación con las fórmulas Markush con base en las cuales el la Autoridad Internacional formuló las conclusiones de la Opinión Escrita, el Capítulo Reivindicatorio pendiente en Colombia reclama compuestos específicos que no se encuentran divulgados o sugeridos en dicho documento.

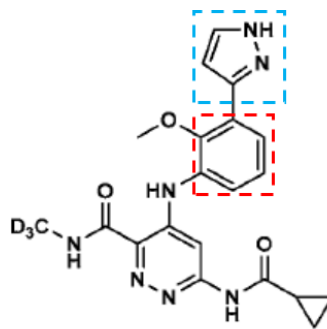
A partir de lo anterior y considerando que el Despacho señala a los compuestos 192 y 195 de D1 como las modalidades más cercanas a la presente solicitud, me permito hacer una comparación de los mismos frente al alcance reclamado, los cuales no solo difieren en solo un grupo metilo, como incorrectamente afirma el Despacho. Particularmente **todos los compuestos reclamados** incluyen (i) un átomo de nitrógeno distintivo en el anillo central (cuadrado rojo) y (ii) un 1,2,3-triazol sustituido en el anillo superior (cuadrado azul), características que no están presenten en los compuestos de D1, tal y como se demuestra a continuación.



Ejemplo 49 de la presente solicitud



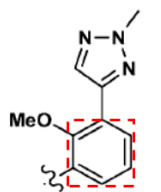
Compuesto 192 de D1



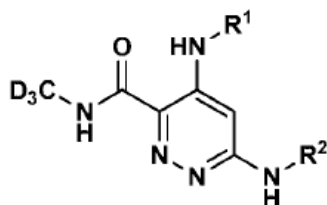
Compuesto 195 de D1

Por lo tanto, los compuestos reclamados no están motivados ni sugeridos por D1, ya que todos los compuestos reclamados tienen 2 átomos de nitrógeno en el anillo inferior pero también incluyen un átomo de nitrógeno distintivo en el anillo central junto con un 1,2,3-triazol en el anillo superior. Estas 3 características corresponden a características estructurales que difieren de los compuestos divulgados en los documentos citados por el Despacho.

Adicionalmente, el Despacho menciona erróneamente que el compuesto 136 de D1 también proporciona enseñanzas adicionales para llegar a la presente invención, pero dicho compuesto ni siquiera incluye el átomo de nitrógeno característico en el anillo central en el



sustituyente R¹, que es



Compuesto 136

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 como moduladores de citoquinas y/o interferones, tales como IL-12, IL-23 y/o IFN α . 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, haciendo que los mismos **no** resulten obvios.

ii) A partir de las diferencias antes señaladas, es relevante señalar que el Manual Andino de Patentes (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**¹. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia guiada por las enseñanzas de D1 no habría llegado **de forma directa y sin ambigüedades** a desarrollar compuestos capaces de penetrar la barrera hematoencefálica y tratar potencialmente trastornos neurológicos, dadas las diferencias estructurales entre los compuestos reivindicados y los divulgados en el documento citado, por tanto debe reconocerse si nivel inventivo.

iii) Además, respetuosamente me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si los compuestos o cualquier otro tipo de invenciones son “*mejores*” que el arte previo o si tienen efectos mejorados, sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. De hecho, el MAP establece que el trabajo del examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo², lo que no ha ocurrido en este caso, dado que el Despacho no señaló por qué una persona medianamente versada en la materia habría incluido un 1,2,3-triazol en el anillo superior, teniendo en cuenta que D1 no considera dicha posibilidad. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “**versión mejorada**”

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes (2022)., sección 11.11.1

² Manual Andino de Patentes (2022). Sección 11.

iv) 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. 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.

4. 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;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones.