

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Re: Expediente No. NC2021/0016504**

**Solicitud de Patente de Invención Titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE 6-BICICLO-2-AMINOPYRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE CINASA CDK4 y CDK6”**

**Solicitante: QILU REGOR THERAPEUTICS INC.**

**Nuestra Ref.: P2021/000298**

**RESPUESTA AL OFICIO No. 14569, NOTIFICADO EL 21 DE AGOSTO DE 2024**

**(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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio modificado voluntariamente el 01 de agosto de 2024. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizaron los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 4 y 7;
- se limitaron las definiciones de los anillos A, B, los sustituyentes  $R_2$ – $R_5$  y  $R_{12}$  y las definiciones de k y n en la Reivindicación 1. Además, se eliminó la referencia a que  $R_{12}$  es H, F, Cl,  $CH_3$ , o  $CF_3$  en la misma reivindicación;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 7, 10 y 15 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5, 6, 8 a 11 y 13, respectivamente;
- se eliminaron los compuestos 67, 68, 69, 76 y 81 e incluyeron los compuestos 59, 258, 259, y 261 a 266 en la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 10), lo cual encuentra sustento en las páginas 97 a 162 del Capítulo Descriptivo;
- se incluyeron las nuevas Reivindicaciones 8, 9 y 11 a 14, las cuales reclaman compuestos específicos de la Reivindicación 6 y además encuentran sustento en los Ejemplos 16, 160, 184, 204, 205 y 206 en las páginas 97 y 107 a 109 del Capítulo Descriptivo;
- se reemplazó el término “or” por el término “o” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se ajustaron las dependencias y la numeración de 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 reclamada originalmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 10 no son claras porque emplean el término “or” para indicar las posibles estructuras divulgadas, el cual debe ser reemplazado por su traducción al español;
- el Capítulo Reivindicatorio carece de claridad porque el Capítulo Descriptivo señala que las características que se divulgan para el anillo A en los Ejemplos sintéticos 59, 258 a 266 son un núcleo de 7-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il, los cuales son esenciales para la invención, pero estas características no se mencionan en las reivindicaciones;
- el Capítulo Reivindicatorio carece de claridad porque los sustituyentes R<sub>4</sub> se encuentran en el anillo pirazol 1,5-a piridina en dos posiciones que no permite distinguir si se tratan de sustituyentes independientes, lo cual no permite delimitar el alcance de protección;
- las Reivindicaciones 1 a 12 carecen de concisión porque las definiciones de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> abarcan un número muy extenso de alternativas, lo cual no permite delimitar el alcance de la protección;
- las Reivindicaciones 1 a 12 carecen de sustento en el Capítulo Descriptivo porque las definiciones de B, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>12</sub> son grupos funcionales y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad, por lo que se sugiere limitar la materia reclamada a una generalización razonable del tipo de compuestos que han sido sintetizados y que se encuentren debidamente sustentados en el Capítulo Descriptivo.

b- En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. Particularmente, se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 4 y 7, y se reemplazó el término “or” por la correspondiente traducción al español, y la Reivindicación 10 mencionan los compuestos 59 y 258 a 266 ejemplificados. Por lo tanto, considero completamente superada las objeciones relacionadas.

Ahora bien, en relación con las objeciones relacionadas con una supuesta falta de claridad y suficiencia de las reivindicaciones, me permito señalar que aunque difiero completamente de las supuesta falta de claridad o excesiva complejidad de la materia reclamada, con el único propósito de facilitar el trámite de la presente solicitud, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se ha modificado de tal forma que ahora el alcance de la Reivindicación 1 se ha limitado en las definiciones de los anillos A y B, particularmente, la definición del anillo B ahora se basa en los compuestos ejemplificados que se mencionaban en la antigua Reivindicación 10, así mismo, las definiciones de R<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> se han limitado a lo reclamado en las Reivindicaciones 3, 4 y 7 eliminadas y corresponden estrechamente a los compuestos ejemplificados. Además, de la Reivindicación 1 también se han eliminado las definiciones de R<sub>6</sub> y R<sub>12</sub> en vista de las definiciones actualizadas de R<sub>2</sub> y k y también se han limitado las definiciones de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> a H, alquilo C<sub>1-4</sub> o ciclopropilo.

Respecto a la afirmación del Despacho relacionada con una supuesta complejidad excesiva del Capítulo Reivindicatorio porque los sustituyentes R<sub>4</sub> se encuentran en el anillo pirazol 1,5-a piridina en dos posiciones, difiero respetuosamente de esta opinión, sin embargo, únicamente con el fin de facilitar el trámite de la presente solicitud me permito señalar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se ha eliminado un sustituyente R<sub>4</sub> en el anillo pirazol 1,5-a piridina.

Así las cosas, las reivindicaciones modificadas reclaman compuestos completamente definidos por sus características técnicas esenciales y corresponden a una **generalización razonable** de los ejemplos presentados en la solicitud y por lo tanto es susceptible de ser reproducida por la persona medianamente versada en la materia a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos en el campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva. Por lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho retirar las objeciones relacionadas.

Asimismo, me permito resaltar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre

y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limitaría injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, y facilitaría que un tercero modifique alguno de estos elementos específicos ilustrados en los ejemplos, evitando de este modo cometer una infracción y aprovechando indebidamente el desarrollo realizado por el Solicitante, lo que desdibujaría completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

Adicionalmente, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), una **invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones** que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y **no solo algunas modalidades particulares** reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, **la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción**, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta<sup>1</sup>. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas.

De este modo, considero 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.

---

<sup>1</sup> Secretaría General de la Comunidad Andina. 2022. Manual Andino de Patentes. Sección 3.1.2.

3. a- El Despacho insiste en que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes EP3269715 (D1) y WO2018/045956 (D3).

En particular el Despacho considera que D1 corresponde al documento más cercano a la Reivindicación 1 ya que divulga un derivado sustituido de 2H-pirazol que actúa como un inhibidor selectivo de CDK4/6, de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que actúa como un inhibidor selectivo de CDK4/6. Además, D1 hace referencia al uso de estos derivados en el tratamiento de enfermedades oncológicas.

La diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en el anillo A, el cual puede ser un heteroarilo sustituido (pirazol 1,5-a piridina o benzamidazol). Sin embargo, el Despacho señala que no existe un efecto técnico asociado a dicha diferencia, ya que los compuestos divulgados en D1 ya presentan inhibición de CDK4 y CDK6.

Por lo tanto, el Despacho indica que el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es: *“¿cómo modificar los compuestos derivados de 2H-pirazol sustituido divulgados en D1 para obtener compuestos con efectos para inhibir la actividad cinasa y tratar diferentes enfermedades oncológicas alternativos?”*

Sin embargo, incluir heteroarilos sustituidos similares a las pirazolopirimidinas para inhibir la actividad cinasa y tratar diferentes patologías oncológicas ya está divulgado en D3, porque éste hace referencia a compuestos de formula general (I) derivados de benzimidazol en la preparación de un medicamento para prevenir y/o tratar el cáncer o enfermedades relacionadas con tumores.

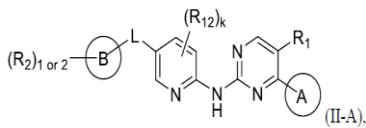
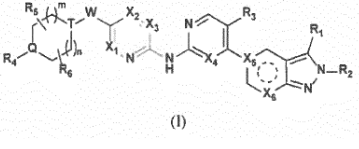
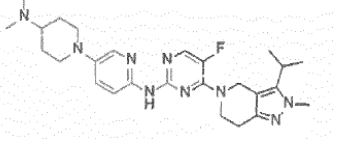
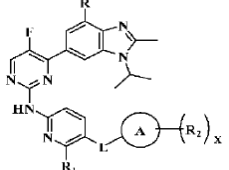
Por lo anterior, el Despacho concluye que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir diferentes grupos de anillos heteroarilos sustituidos y, de esta manera, obtener más compuestos con estructuras similares. Además, considerara predecible

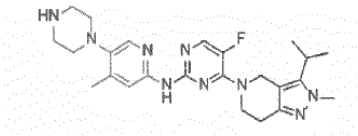
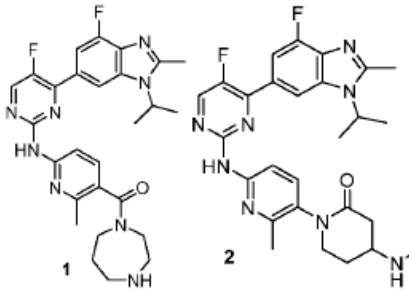
que el compuesto tenga un uso correspondiente. Por lo cual la invención carece de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a estas objeciones me permito señalar en primer lugar que el alcance de la Reivindicación 1 ha sido drásticamente limitado como se explicó anteriormente. Teniendo clara la materia reclamada y en vista del arte previo citado, discrepo respetuosamente de la opinión del Despacho y considero que la invención es inventiva a la luz de D1 y D3, al menos, por las siguientes razones:

*I. Las diferencias entre los compuestos reivindicados y los compuestos de D1/D3 no son solo el anillo A.*

Además de las diferentes estructuras del anillo A, me permito señalar que todos los compuestos ejemplificados que se divulgan en D1 y D3 requieren que haya un átomo de -F unido al anillo pirimidina. Al contrario, el grupo correspondiente de los compuestos reivindicados es R<sub>1</sub> que se limita únicamente a H. Para conveniencia del Despacho, en la siguiente tabla se reproducen las estructuras mencionadas:

| CARACTERÍSTICAS<br>ESENCIALES                                                                                                                                       | D1                                                                                                                                                                                                                                                                  | D3                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Compuesto representado por la fórmula estructural (II-A):</p>  <p>(II-A).</p> | <p>Fórmula general (I)</p>  <p>(I)</p> <p>Reivindicación 1 (página 89).<br/>Ejemplo 27</p>  | <p>Fórmula general (I)</p>  <p>Página 1 del resumen,<br/>Reivindicación 1. Página 67<br/>Compuesto de fórmula general (I), un estereoisómero del</p> |

|                     |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <p>Descripción, páginas 68-69.</p> <p>Ejemplo 33</p>  <p>Descripción, página 77.</p> | <p>mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque se selecciona entre los siguientes compuestos:</p>  <p>Reivindicación 12, Página 72</p> |
| R <sub>1</sub> es H | F                                                                                                                                                                     | F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Así las cosas, aunque D1 permite que R<sub>3</sub> (véase la fórmula general (I)) sea H, en D1 se revela que R<sub>3</sub> es F en una forma de realización preferida. Véase el párrafo [0007] y todos los compuestos ejemplificados. Además, la fórmula general (I) de D3 también requiere al sustituyente -F en la misma posición de sustitución. Por lo tanto, en vista de las enseñanzas de D1 y D3, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a reemplazar “-F” por “-H”. En vez de eso, conservaría a “-F” tal como está.

Por lo tanto, existen por lo menos dos diferencias estructurales entre los compuestos reivindicados y los compuestos de D1/D3.

En ausencia de cualquier enseñanza o sugerencia, la persona medianamente versada en la materia no encontraría ninguna motivación para modificar los compuestos de D1/D3 para llegar obviamente a los compuestos reivindicados.

*II. Los compuestos reivindicados requieren una combinación específica de determinadas variables.*

Además de las dos diferencias estructurales identificadas anteriormente, las reivindicaciones pendientes se han limitado de manera que los compuestos reivindicados requieren una combinación específica de ciertas variables.

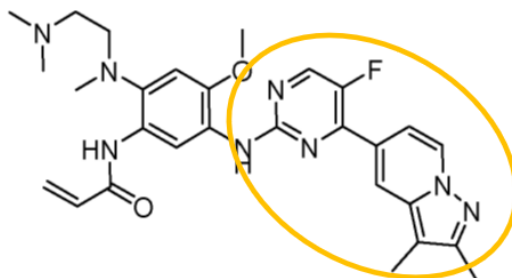
Específicamente, los compuestos reivindicados en la presente requieren i) que el anillo A sea seleccionado entre tres unidades específicas; ii) que  $R_1$  sea H; (iii) que ningún  $R_{12}$  esté unido al anillo piridina ( $k$  es 0); y (iv) que el enlazador L debe ser un enlace. **Ni en D1 ni en D3 se muestran compuestos que tengan todos estos elementos.** En ausencia de cualquier divulgación al respecto, la persona medianamente versada en la materia no se habría visto motivada a buscar compuestos con estos requisitos o no habría tenido una expectativa razonable de éxito de que estos podrían proveer inhibidores de CDK competentes.

Adicionalmente, las reivindicaciones modificadas se han limitado específicamente a los compuestos ejemplificados, los cuales han demostrado ser inhibidores de CDK activos. En concreto, en los Ejemplos Biológicos 1-3, así como en los ejemplos de síntesis provistos en la presente solicitud, se demuestra que los compuestos reivindicados son potentes inhibidores de CDK2/4/6, de hecho, muchos de los compuestos descritos en la presente solicitud tienen valores de  $IC_{50}$  menores de 10 nM (categoría A).

*III. Contrario a la opinión del Despacho, los compuestos reivindicados son inhibidores activos de las CDK, algo que una persona medianamente versada en la materia no podría esperar en vista de D1 y D3.*

La Fórmula (I) de D1 tiene diecisiete variables únicas (por ejemplo, R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub>, X<sub>1</sub>-X<sub>6</sub>, W, Q, etc.) para cada una de las cuales se mencionan varias posibles unidades diferentes. De manera similar, la Fórmula (I) de D3 tiene seis variables únicas (por ejemplo, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, L, A, W y X) para cada una de las cuales se mencionan varias posibles unidades diferentes. Algunas de estas unidades pueden contener variables adicionales (por ejemplo, R<sub>3</sub>-R<sub>8</sub>, etc.). En ausencia de cualquier enseñanza, la persona medianamente versada en la materia se enfrentaría a numerosas opciones y no podría llegar a los compuestos reivindicados en la presente solicitud sin una visión retrospectiva.

Como sustento adicional a lo anterior, vale la pena hacer referencia a un análogo cercano (compuesto 10) divulgado en la presente solicitud. Este compuesto se divulgó en la solicitud CN109503573A. Véase ejemplo de síntesis comparativo 1 del Capítulo Descriptivo. El análogo cercano tiene la siguiente estructura:



Compuesto 10 de CN 109503573A

Cabe destacar que el análogo anterior contiene la unidad de anillo A, que el Despacho afirma que sería obvio emplear (en vista de las enseñanzas de D3) para llegar a inhibidores potentes de CDK. Contrariamente a la afirmación del despacho, este compuesto es inactivo en el ensayo de CDK4/6 (>10000 nM) mientras que los compuestos reivindicados en la presente son inhibidores potentes de CDK en el ensayo de T47D o el ensayo de fosforilación de T47D. Al respecto, el Capítulo Descriptivo muestra en las tablas de las páginas 162 a 166 datos que demuestran adicionalmente que la ciencia farmacéutica es impredecible. Una persona medianamente versada en la materia no podría predecir razonablemente que el compuesto anterior podría convertirse en un potente inhibidor de CDK cuando se reemplaza el anillo A

de los compuestos D1 por un anillo heteroarilo según se enseña o sugiere en la divulgación de D3.

Por todo lo anterior, es claro que el arte previo citado por el Despacho no enseña un compuesto con todas las características técnicas como las reclamadas aquí y que además sean potentes inhibidores de CDK2/4/6. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación para combinar los documentos D1 y D3 para llegar a la presente invención reivindicada, ni tendría expectativa razonable de éxito al hacerlo. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones no son obvias frente al arte previo citado por el Despacho y por lo mismo solicito respetuosamente que se reconsidere y retire esta objeción.

Así las cosas, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la invención 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**<sup>2</sup>. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia guiada por las enseñanzas de D1 y D3 no habría llegado a los compuestos específicos, ni habría podido predecir su actividad, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo. En consecuencia, se solicita respetuosamente que se retire la objeción.

ii) Además de considerar que los argumentos anteriores aplican para todas las reivindicaciones en trámite, me permito señalar respetuosamente que las Reivindicaciones 6 a 14 se refieren a compuestos específicos, los cuales tampoco resultan obvios a la luz D1 y/o D3. Por lo tanto, la Reivindicación independiente 6 también resulta novedosa e inventiva por al menos las razones expuestas, dadas las estructuras específicas de los compuestos allí mencionados y la falta de enseñanzas particulares que habrían llevado a ese compuesto.

---

<sup>2</sup> Ibidem, Sección 11.11.1.1

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. 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

Adjuntos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago de la tasa correspondiente a modificaciones,
- Comprobante de pago de la tasa correspondiente a un concepto de examen adicional.