

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2023/0011623
Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIDINAS, IMIDAZOLOPIRIMIDINAS E IMIDAZOLOPIRIDINAS SUSTITUIDAS, ÚTILES COMO INHIBIDORES DE FGFR3”
Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY
Nuestra Ref.: P2023/000122

RESPUESTA AL OFICIO No. 17948, NOTIFICADO EL 4 DE OCTUBRE 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, 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 19 de abril de 2024 como modificaciones voluntarias junto con la solicitud de PPH. Así entonces, en la Reivindicación 54 se reemplazan algunos los componentes que por un error involuntario se presentaban incompletas o ausentes, dicho cambio tiene soporte en el Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el 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 señala que el título no refleja el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y las reivindicaciones.

b- En respuesta, y en atención a la gentil sugerencia del Despacho, el título se modifica de la siguiente manera:

“COMPUESTOS DE PIRAZOLOPIRIDINAS, IMIDAZOLOPIRIMIDINAS E IMIDAZOLOPIRIDINAS SUSTITUIDAS, ÚTILES COMO INHIBIDORES DE FGFR3.”

En consecuencia, considero completamente superada la objeción relacionada.

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

- los dibujos de las estructuras reclamadas en la Reivindicación 54 presentan una definición insuficiente, y en algunas partes, están ausentes. Se sugiere sustituirlos por los dibujos definidos y claros que permitan la comprensión de las características distintivas de la invención;
- las Reivindicaciones 1 a 5 no están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones de A, R1A, Y1, Y2, Y3, Y4, Z, Z1, R2, y R6, son grupos funcionales y no existe evidencia de que todos conservan la misma actividad. Se sugiere restringir a una razonable generalización, además sugiere una tabla con el sustento de los ejemplos presentados.

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. En particular, en la Reivindicación 54 se reemplazan algunos compuestos que por un error involuntario se presentaron incompletos o se encontraban ausentes, por lo que considero superada la objeción relacionada.

De otra parte, y respecto a la objeción del Despacho de que las Reivindicaciones 1 a 5 no se encuentran debidamente sustentadas en el Capítulo Descriptivo, difiero respetuosamente de esa posición y considero que la sugerencia del Despacho de limitar el alcance solo a los compuestos supuestamente ejemplificados y resumidos en la Tabla de las páginas 2 y 3 de la acción oficial, corresponde a una restricción excesiva e injusta del concepto inventivo definido en las reivindicaciones y descrito en el Capítulo Descriptivo. Lo anterior es particularmente relevante al considerar que el arte previo citado no es lo suficientemente

cercano como para afectar el nivel inventivo como se demostrará más adelante en el presente memorial.

En este mismo sentido, me permito señalar que un inventor está en su derecho de 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 (como se demostrará más adelante). Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, el uso de dichas expresiones únicamente pretende proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

Incluso, si fuera el caso de que el alcance debe ser únicamente el ejemplificado, me permito resaltar que el Capítulo Descriptivo incluye **alrededor de 316 ejemplos** que describen diferentes y múltiples modalidades de la invención. De hecho, pareciera que el análisis realizado por el Despacho y expuesto en la Tabla identificada anteriormente, parece haber pasado por alto el alcance realmente ejemplificado pues, por ejemplo, el Examinador en su tabla de sustituyentes considera que la única modalidad soportada para el sustituyente R₆ es CN:

R6	CN: Ejemplos 55 a 84
----	----------------------

Sin embargo, además de CN, otros ejemplos ilustran las siguientes definiciones de R₆ como sigue:

- Cl (p. ej., 161-164, 296-304),
- Br (p. ej., 38),
- F (p. ej., 305-316),
- CF₃ (p. ej., 213),
- CH₂OH (p. ej., 214),
- CH₃ (p. ej., 251),
- H (p. ej., 256),
- Tiazol (p. ej., 271) y
- Ciclopropilo (p. ej., 272).

Lo mismo se evidencia en otros sustituyentes que el Despacho considera deben limitarse a unas opciones, pero los Ejemplos ilustran muchas otras más.

Además, vale la pena recordar que el alcance de las reivindicaciones corresponde a una generalización razonable de los resultados descritos en el Capítulo Descriptivo. De hecho, el Solicitante no está obligado a limitar la invención únicamente a las modalidades ejemplificadas de la invención, ya que las mismas son ilustrativas y no limitativas. Por el contrario, limitar la invención únicamente a las modalidades ejemplificadas y probadas reduciría injustamente el alcance de la invención, permitiendo que un posible competidor se aproveche fácilmente de la solicitud de patente sin infringirla, haciendo así inútil el sistema de patentes que pretende proteger un concepto inventivo que incluye pequeñas variaciones que son parte de la solución técnica y no únicamente lo específicamente ejemplificado.

De esta manera, 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, resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia de tal forma que los límites de la protección reclamada resultan claros y concisos para dicha persona medianamente versada en la materia.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena señalar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

Por tal razón, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio adjunto, cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte, de tal forma que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia.

4. a- El Despacho señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2020/131627 (D1).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de pirazolo[1,5-A]piridina sustituidos de fórmula general I, junto con sus estereoisómeros y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Dichos compuestos incluyen anillos A, B y C, así como grupos R1, R2, L, Y y W, además dichos compuestos actúan como inhibidores de FGFR1, FGFR2, FGFR3, y/o FGFR4, útiles como tratamiento y prevención de enfermedades mediadas por esos receptores.

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en la presencia del grupo CN, unido directamente al anillo de piperazina. Sin embargo, el Despacho considera que no hay evidencia de que dicha diferencia implique mejor actividad inhibitoria de FGFR3 con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba D1, puesto que los compuestos de D1 presentan muy buena afinidad sobre FGFR3 e incluso actividades menores de 50nM.

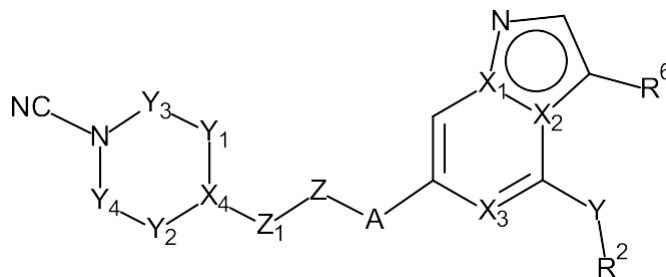
Así las cosas, el problema técnico es: *“¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para obtener nuevos compuestos pirazolo[1,5-A]piridina nsustituidas con mejor actividad inhibitoria sobre FGFR3?”*

El incluir grupo CN unido directamente al anillo de piperazina ya estaba divulgado en D1 ya que en el anillo extremo de los compuestos divulgados en D1 se encuentran grupos funcionales que podrían funcionar como isómeros que mejoran la capacidad para inhibir la afinidad por FGFR3. El Despacho afirma que, aunque en los compuestos de D1 el grupo CN no está directamente unido al nitrógeno, se puede señalar que la presencia del grupo CN en el anillo extremo (ejemplos 14, 31 y el compuesto descrito en la página 428), no genera un efecto técnico que justifique su relevancia. Además, el Despacho afirma que este tipo de modificaciones estructurales, son comunes y no parecen aportar una mejora significativa en comparación con lo ya conocido en la literatura.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a sustituir el grupo acrilaldehído por el grupo ciano en el anillo de 4-metil-piperazina-1-del (sic) en el extremo W de las pirazolo[1,5-A]piridinas sustituidas de D1, para así llegar de manera obvia al objeto de la Reivindicación 1.

Finalmente, el Despacho menciona que las Reivindicaciones 2 a 55 tampoco incluyen alguna característica que permita superar el requisito de nivel inventivo del desarrollo.

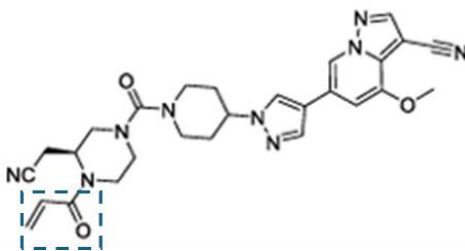
b- i) En primer lugar, considero importante aclarar el alcance actual de las reivindicaciones, en donde lo que se pretende proteger corresponde a compuestos inhibidores de FGFR3 para el tratamiento de esclerosis sistémica, la fibrosis, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN), el síndrome de Muenke o el cáncer que tienen la siguiente fórmula:



en donde se definen cada uno de esos sustituyentes de acuerdo con la Reivindicación 1 (soportada en alrededor de 316 ejemplos), también se incluyen reivindicaciones dependientes con modalidades preferidas en sustituyentes o compuestos específicos, y una composición farmacéutica que comprende los compuestos reclamados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ii) En segundo lugar, y respecto a la objeción elevada de falta de nivel inventivo por parte del Despacho, me permito resaltar que D1 también fue citado en la Opinión Escrita durante el trámite internacional, en el que la Oficina Europea de Patentes actuó como Oficina Internacional de Búsqueda (ISA, por sus siglas en inglés). La EPO concluyó que D1 no proporciona una motivación para que una persona medianamente versada en la materia incluya un grupo CN como en los compuestos reivindicados, ya que las únicas modalidades ejemplificadas de D1 contienen un grupo acrilamida terminal o un derivado del mismo. Por lo que dicha persona medianamente versada en la materia no habría esperado que la introducción de un grupo pirazolo- o imidazol-piridina unido a un heterociclo que contiene N-N-sustituido con un grupo ciano terminal, condujera a compuestos que retuvieran la actividad de inhibición específica de FGFR3 como se describe en D1.

En este mismo sentido, cada uno de los ejemplos de D1 contiene un grupo o derivado de acrililo terminal, colgante de un grupo nitrógeno, y como tal, a la persona medianamente versada en la materia se le enseñaría que dichos sustituyentes α,β insaturados colgantes del grupo nitrógeno son características esenciales de la invención. Por ejemplo, el Despacho señala el Ejemplo 135 de D1:



el cual, de acuerdo con su análisis, proporcionaría motivación para reemplazar el grupo acrililo terminal con CN. Sin embargo, el Ejemplo 135 no proporciona esa sugerencia, pues, al contrario, se conserva la característica esencial α,β insaturada de la invención enseñada por D1, y tal y como mencionó la Oficina internacional, contiene un grupo acrilamida terminal o un derivado del mismo a la piperazina. Por lo que no resulta clara cuál sería la motivación particular de ese compuesto o de los restantes en D1 para realizar la modificación estructural que aparentemente resulta obvia para el Despacho.

Aunque se entiende y acepta que las opiniones de ese Despacho son autónomas frente a opiniones de otras oficinas de patentes, las conclusiones a las que llega la EPO están completamente sustentadas en un análisis de los diferentes ejemplos de D1, y las motivaciones que dichos ejemplos pueden entregar a una persona medianamente versada en la materia. El Despacho en este caso no ha justificado de manera técnica, sino más bien intuitiva, que una persona medianamente habría negado una enseñanza evidente en los compuestos incluidos en D1 para introducir una modificación completamente diferente. En otras palabras, la justificación proporcionada por el Despacho para evitar introducir un grupo evidentemente divulgado en los compuestos de D1 (acrilamida) e introducir uno en su lugar no enseñado por ninguno de los compuestos ejemplificados por D1 es nula, y se basa únicamente en una opinión no fundamentada de lo que haría una persona medianamente versada en la materia.

Sin embargo, tal tipo de análisis está prohibido cuando se pretende determinar si una invención reviste o no de nivel inventivo. El Examinador tiene la carga de determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo¹, y no únicamente basándose en lo que subjetivamente considere. El Despacho no ha cumplido con su carga en este caso, dado que no señaló las razones técnicas que habrían hecho que una persona medianamente versada en la materia excluyera de una estructura un elemento esencial tal como el grupo acrililo teniendo en cuenta que todos los compuestos ejemplificados en D1 lo incluyen y hubiese incluido un grupo CN unido directamente al anillo de piperazina.

¹ Manual Andino de Patentes (2022). Sección 11.3

iii) Por otro lado, y relacionado con los efectos técnicos, 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 dicha variación permitiese obtener compuestos que conservasen la actividad inhibitoria FGFR3. Es más, como una persona medianamente versada en la materia sabría, no es posible predecir las implicaciones que podría acarrear cualquier cambio estructural 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.

El Manual Andino de Patentes (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**². En el presente caso, el compuesto de la presente invención no podría ser predicho con base en el documento citado ya que las características estructurales y su actividad inhibitoria 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.

Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene la Despacho, el efecto técnico sorprendente acá radica en que un compuesto estructuralmente diferente al divulgado en D1 tiene aún efecto inhibitorio. A partir de lo anterior, 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.

De manera similar, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución*”

² Comunidad Andina de Naciones, (2022) Sección 11.11.1

al problema³ (énfasis fuera del texto). En el presente caso, e incluso si la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1 llegara a la sustitución específica de los compuestos reclamados (lo cual no es el caso), dicha persona habría tenido que realizar un sinnúmero de experimentos para comprobar la actividad inhibitoria del supuesto compuesto obtenido.

iv) Además, me permito recalcar respetuosamente 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.

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”.

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.

5. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, señalo que las Oficinas de Patentes de Estados Unidos, Japón, Corea y Taiwán, 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 a la SIC 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 concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

³ Superintendencia de Industria y Comercio, 2014. Sección 2.13.2

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Despacho en su primer examen de fondo han sido resueltas. Por consiguiente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y, por lo tanto, solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente. De lo contrario y en caso tal sigan existiendo objeciones frente a la patentabilidad de la invención, y teniendo en cuenta el pago realizado para solicitud de examen adicional, amablemente solicito proceda con la preparación del segundo examen.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Comprobante de pago por examen adicional.