

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0006071

Solicitud de Patente de Invención titulada: “NUEVO PROCESO QUÍMICO PARA LA ELABORACIÓN DE 6-CLORO-4-(4-FLUORO-2-METILFENIL)PIRIDIN-3-AMINA, UN INTERMEDIARIO CLAVE DE NT-814”

Solicitante: KANDY THERAPEUTICS LIMITED

Nuestra Ref.: P2022/000075

RESPUESTA AL OFICIO No. 180
NOTIFICADO EL 9 DE ENERO DE 2025
(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 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 originalmente el 6 de diciembre de 2022. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- Se eliminan las Reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 7;
- se introduce la nueva Reivindicación 2 que reclama las condiciones descritas en los pasos (i), (iii), (iv) y (v) y la definición de X provenientes de las antiguas Reivindicaciones 2 y 4 a 6;

- las nuevas Reivindicaciones 3 y 4 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 10 y 11 respectivamente.

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 inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 a 6 no definen todos los pasos requeridos para la obtención del compuesto IX dentro de una única reivindicación;
- la Reivindicación 8 define un producto a partir de su proceso de preparación y no por sus características estructurales;
- la Reivindicación 9 menciona “Compuesto A obtenido a partir de Compuesto (IX), preparado de acuerdo con el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.”, sin embargo, los compuestos deben definirse a través de sus características estructurales.

b- i) En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, me permito llamar 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 y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9, la antigua Reivindicación 7 es ahora la Reivindicación 1 y se introdujo la nueva Reivindicación 2 que reclama las condiciones descritas en los pasos (i), (iii), (iv) y (v) y la definición de X provenientes de las antiguas Reivindicaciones 2 y 4 a 6.

Así, teniendo en cuenta las drásticas limitaciones realizadas, el proceso ahora reclamado en la Reivindicación 1 está definido mediante la secuencia de sus etapas y condiciones, dadas por los compuestos que reaccionan en cada etapa y los tipos de reacción requeridos para obtener los diferentes productos intermedios y llegar finalmente a obtener el compuesto de Fórmula (IX), por lo que considero completamente superada la objeción relacionada.

ii) No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, 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 encuentre soporte en el

Capítulo Descriptivo, se conserve el principio de unidad de invención, no haya arte previo que afecte su patentabilidad, como se demostrará más adelante en este documento. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, como la definición particular de reactivos específicos que catalizan una reacción (que son del conocimiento de una persona medianamente versada en la materia), limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

Así, al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como cualquier persona medianamente versada en la materia debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

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. De acuerdo con lo anterior, el proceso para la preparación del intermediario (IX) se encuentra plenamente definido por sus características técnicas estructurales esenciales, a través de la definición limitada y estricta de sus etapas (pasos i) a v)).

iii) En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, 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 versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

3. a- El Despacho considera que la Reivindicación 10 carece de novedad a la luz de WO2007/028654 (D1), donde las sales del Compuesto V ya se encuentran divulgadas en tal documento.

b- Para responder a esta objeción, es necesario mencionar que si bien la descripción 1 de D1 divulga el compuesto 6-cloro-4-(4-fluor- 2-metilfenil)-3-piridinamina, este no divulga ninguna de las sales reclamadas en la presente invención. A la luz de lo anterior, me permito resaltar que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el Manual Andino de Patentes (MAP) exige que el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la “*divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención*”.² En el presente caso, el documento citado **no divulga todas y cada una de las características estructurales de las sales aquí reclamadas**, por lo que su novedad debe ser reconocida.

4. a- Por otro lado, el Despacho argumenta que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1, WO02/16324 (D2) y WO2015/170693 (D3).

i) En primer lugar, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 7, puesto que divulga nuevos compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno y poseen actividad farmacológica, mencionando el ácido 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]ciclopropanecarboxílico (400 mg, 1.34 mmol) se disuelve en diclorometano (6 ml), se adiciona cloruro de oxalil (0.24 ml, 2.68 mmol), seguido de dimetilformamida (5 µl, cat.). La solución fue agitada por 3 horas. La solución fue concentrado al vacío. El crudo fue disuelto en tolueno, 6-cloro-4-(4-fluor- 2-metilfenil)-3-piridinamina (380 mg, 1.61 mmol) fue adicionada, seguido por diisopropiletilamina (0.7ml, 4 mmol) y dimetilaminopiridina (164 mg, 1.34 mmol), y la solución se mantiene en caliente a 100 °C toda la noche.

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 9.4 (disponible en: <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

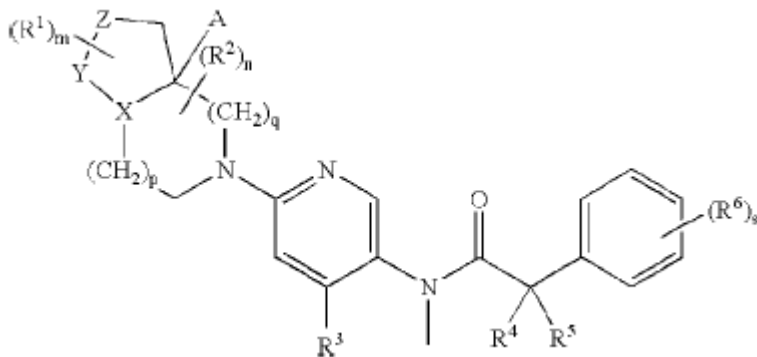
De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 7 y el proceso para preparar 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]ciclopropanecarboxamida divulgado en D1 radica en la inclusión de las etapas para obtener el compuesto V. Sin embargo, el Despacho considera que no hay evidencia de que incluir estas etapas para la obtención posterior de un compuesto similar al IX proporcione un efecto técnico diferente al ya proporcionado en el objeto de D1.

Por lo tanto, el Despacho sostiene que el problema técnico que pretende resolver la presente invención se puede formular como: “¿Cómo modificar el proceso conocido en D1 con el fin de obtener un proceso alternativo?”

Sin embargo, de acuerdo con el Despacho, D2 ya incluye las etapas para la obtención del compuesto V en procesos de síntesis derivados de fenil-piridina. También se menciona que el estado del arte ya divulga la reacción de cloración de compuestos aromáticos por medio de cloruro de fosforilo. Este método se basa en la activación de cloruro de fosforilo por medio de catalizadores ácidos de Lewis, para generar especies clorantes que reaccionan directamente con el núcleo aromático, según el documento citado a pie de página por el Despacho³. El despacho reporta que esta reacción es empleada para llegar al compuesto IV a partir del compuesto III de la presente invención. Con base en lo anterior, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir las etapas divulgadas en D1 y D2 y el conocimiento de la reacción de cloración de compuestos aromáticos para obtener el compuesto IX de la Reivindicación 7. Adicionalmente, el Despacho indica que las Reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 9 no mencionan características que, junto con la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al proceso.

ii) En adición, el Despacho declara que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 11 en cuanto a que este divulga compuestos de Fórmula I,

³ González Rodríguez, E., & Loza Mejía, M. A. (2014). Cloración de compuestos heterocíclicos π -deficientes: Estudio sobre la cloración de pirazino[2,3-b]quinolin-10(5H)-ona [Chlorination of π -deficient heterocyclic compounds: Study on the chlorination of pyrazino[2,3-b]quinolin-10(5H)-one]. Memorias del Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e Innovación, 1. <https://doi.org/10.26457/mclidi.v1i10.54>



Fórmula I, donde la diferencia con el compuesto VII yace en la presencia de dos grupos metilo en el átomo de carbono entre el grupo carbonilo y al anillo aromático. Sin embargo, no hay evidencia de ningún efecto mejorado proveniente de estas modificaciones.

Por lo anterior, el problema técnico que pretende resolver la invención se puede formular como: “¿Cómo modificar el compuesto conocido D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo?”

No obstante, D3 divulga la inclusión de dos metilos entre el grupo carbonilo y el anillo aromático del compuesto VII, al nombrar un grupo de compuestos derivados de ciclohexilpiridinas con utilidad farmacéutica y donde se halla el precursor el 2- (3,5-bistrifluorometilfenil) -N- [6-cloro-2-ciano-4-(4-fluoro-2-metilfenil) piridin-3-il] isobutiramida para la obtención de IX y sus derivados. Por lo descrito previamente, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir dos metilos en el carbono presente entre el grupo carbonilo y el anillo aromático, como lo divulga D3, en los compuestos de D2, obteniendo obviamente el objeto de la Reivindicación 11.

b- i) En respuesta a la objeción del Despacho por una supuesta carencia de nivel inventivo de la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 7), es necesario reiterar que esta reivindicación ahora reclama el proceso detallado para la preparación de (IX). En particular, el proceso involucra una secuencia específica de transformaciones químicas, que incluyen: el acoplamiento del ácido 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (I) con 4-fluoro-2-metilfenil borónico (II) para la obtención del intermediario III; la cloración del intermediario III con POCl₃ para obtener el compuesto IV; la hidrogenación catalítica del compuesto IV para formar el compuesto V; la acilación del compuesto V con cloruro de 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoílo para producto el compuesto VII; y la metilación del compuesto VII para obtener el compuesto IX.

Así, a pesar de que D1 divulga derivados piridínicos y procesos de acilación, **no describe** la reacción específica requerida para la obtención del intermediario III o los pasos subsiguientes

que llevan al compuesto IX. Adicionalmente, D1 tampoco menciona o sugiere la combinación de reactivos o condiciones necesarias para la producción del intermediario III y todos los pasos siguientes.

Por otro lado, D2 se enfoca en los derivados de 4-fenil-piridina como los antagonistas del receptor NK-1. A pesar de que describe algunas reacciones de acoplamiento por catálisis con paladio, no sugiere una reacción específica de acoplamiento que produzca el intermediario III. D2 tampoco divulga las reacciones de cloración, hidrogenación catalítica o acilación, las cuales son requeridas para obtener el compuesto IX. De hecho, el compuesto III no se encuentra divulgado en el arte previo y su preparación a partir de 4-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-ona (I) y 4-fluoro-2-metilfenil borónico (II) representa una solución novedosa y en absoluto obvia. A diferencia de los documentos citados por el Despacho, el proceso reclamado ofrece un método particular claramente definido, eficiente y reproducible para la síntesis del compuesto IX con un alto grado de pureza y rendimiento.

Adicionalmente, los Ejemplos 1, 3, 5 y 7 demuestran condiciones de reacción optimizadas que resultan en rendimientos de reacción mejorados (por ejemplo >90% en el Ejemplo 7), una selectividad mejorada, la minimización de subproductos no deseados y una reproducibilidad mejorada en múltiples lotes. Notablemente, el Ejemplo 3 (página 17) demuestra una etapa de hidrogenación catalítica superior que incrementa la pureza reduciendo la cantidad de impurezas a menos de 0,2%.

ii) En conclusión, el proceso reclamado no es obvio a la luz del arte previo citado. Ni D1 ni D2 proveen enseñanzas o sugerencias claras para el diseño de una secuencia particular de pasos con las condiciones específicas incluyendo la producción de un producto intermedio novedoso que resulta en un método eficiente y reproducible para sintetizar el compuesto IX. La preparación del intermediario III involucra una novedosa reacción de acoplamiento bajo condiciones optimizadas (Ejemplo 1), la cual no está divulgada o sugerida en el arte previo. También es de notar que el proceso en general es capaz de producir un producto con características mejoradas, incluyendo estabilidad y selectividad mejoradas y una reproducibilidad aumentada. Estas características distintivas, junto con la ausencia de una motivación clara para combinar las divulgaciones de D1 y D2, confirman la naturaleza inventiva del proceso reclamado.

iii) En cuanto a la objeción relacionada con la Reivindicación 11, después de comparar los compuestos divulgados en el arte previo, el compuesto con Fórmula (I) presente de D1 (página 19) y el compuesto del Ejemplo 21 de D3 (página 38), es notorio que

el compuesto en D1 carece de los grupos metilos en el átomo de carbono entre el grupo carbonilo y el anillo aromático, y el compuesto de D3 sí incluye esta característica estructural, pero incluye un grupo ciano (-CN) en el anillo piridínico. Considerando lo previamente descrito, es necesario mencionar que el compuesto VII posee unos efectos propios de su estructura única, en comparación con D1 y D3. En particular, este compuesto ofrece efectos técnicos notorios, incluyendo estabilidad química y afinidad farmacológica. Con fines ilustrativos, el Ejemplo 6 (página 23) demuestra que el compuesto VII exhibe una estabilidad metabólica aumentada *in vitro*, comparado con compuestos estructuralmente relacionados.

Adicionalmente, la información en la página 24 del Capítulo Descriptivo muestra un 20% más de afinidad de unión con el receptor, lo que se traduce en un rendimiento terapéutico mejorado. Estas mejoras son críticas en la prolongación de la eficacia terapéutica y en la reducción de la frecuencia de administración, ofreciendo claras mejoras sobre compuestos ya conocidos.

Por otro lado, es necesario establecer que el objeto de la invención es un nuevo proceso de síntesis que involucra **nuevos intermediarios** para la síntesis de elinzanetant. Como tal, el arte previo más cercano sólo puede ser una divulgación relacionada con este fármaco, su síntesis y sus intermediarios. En relación con lo anterior, D1 en la descripción 24, página 51 divulga la síntesis de un precursor de elinzanetant empleando 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida y simplemente se refiere a A1 de WO 2005/002577 con respecto a su síntesis. A la luz de lo anteriormente mencionado, la Reivindicación 11 difiere de las divulgaciones del arte previo puesto que carece del grupo metilo en el enlace con el grupo amina.

Asimismo, se puede notar que los compuestos del arte previo son todos producidos a partir de condiciones extremas, como se puede observar en el proceso de síntesis enseñado en WO 2005/002577. El Ejemplo 1 muestra cómo el acoplamiento amídico debe ser realizado en presencia de dimetilaminopiridina (compuesto altamente tóxico) para la activación catalítica, y la reacción debe realizarse a 120°C durante la noche. También se reporta que la producción del intermedio de reacción 4D (página 13), que refiere el intermedio de reacción 4A, requiere un paso adicional que emplea la base fuerte bis(trimetilsilil)amida que es costoso y altamente sensible a la humedad. Por el contrario, en el proceso de la presente invención, inesperadamente, la preparación de la metilamida permite tener unas condiciones más suaves y favorables de reacción facilitando su realización. Como se observa en el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo, la reacción empleada para la producción del Compuesto VII puede ser

llevada a cabo con temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente empleando una base aminopiridinica más segura (DCM).

Por lo tanto, la presente invención aporta un compuesto intermedio que permite la síntesis de elinzanetant con un esfuerzo reducido y condiciones más favorables de reacción mientras se reduce el desecho de compuestos altamente tóxicos, como las bases fuertes. Adicionalmente, la preparación del compuesto basado en la presente invención permite una síntesis más corta y eficiente del compuesto reclamado, promoviendo una metilación optimizada de la amina, evitando la necesidad de emplear engorrosamente un protector selectivo de NH₂ para la metilación individual seguida de la desprotección de este grupo antes de realizar el acoplamiento amídico.

Así las cosas, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1, D2 o D3 por sí mismos o en combinación enseñan o siquiera sugieren las características estructurales de la materia reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene.

iii) De otra parte, es relevante llamar la atención sobre el MAP, que 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 previo⁴, como se ha demostrado que ocurre en el presente caso para el proceso y el compuesto reclamados. En el presente caso, el proceso de la presente invención y el compuesto intermedio obtenido no podrían ser predicho con base en los documentos citados ya que las características estructurales de sus pasos y sus características técnicas esenciales, así como los efectos técnicos que estas características proporcionan, no son motivadas mediante las enseñanzas del arte previo citado, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir de dicho arte previo.

iv) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el proceso o el compuesto aquí reclamados, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

⁴ Comunidad Andina de Naciones. 2022. Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un nuevo examen de fondo, para lo cual anexo el comprobante de pago de la tasa 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

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificaciones a las reivindicaciones;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.