

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. 8390, NOTIFICADO EL 30 DE MAYO 2025
(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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- El Despacho reitera que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2020/131627 (D1).
- i) En particular, considera que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, en tanto divulga compuestos pirazolo[1,5-A]piridina sustituidos de la Fórmula General I, junto con sus estereoisómeros y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, que actúan como inhibidores de FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4.

El Despacho considera que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y lo divulgado en D1, consiste en la presencia del grupo CN unido directamente al anillo de piperazina. No obstante, el Despacho menciona que no hay evidencia de que esta diferencia proporcione mejor actividad inhibitoria de FGFR3 o algún efecto técnico diferente al provisto

por D1. En especial, considerando que los compuestos derivados de pirazolo[1,5-a]piridina divulgados en D1 presentan muy buena afinidad sobre FGFR3, incluso con actividades menores de 50nM.

A la luz de lo anterior, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que pretende ser resuelto por la presente invención se puede formular como: *“¿Cómo modificarlos compuestos de pirazolo[1,5-A]piridina divulgados en D1 para obtener compuestos alternativos pirazolo[1,5-a]piridina sustituidas con mejor actividad inhibitoria sobre FGFR3?”*.

Sin embargo, la inclusión del grupo CN en la estructura de las pirazolo[1,5-a]piridina sustituidas, se encuentra 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. A pesar de que en los compuestos de D1 el grupo CN no se encuentra unido directamente al nitrógeno, es posible señalar la presencia de este grupo en el anillo extremo, como se evidencia en los Ejemplos 14 y 31 y en el compuesto de la Página 428. Por otro lado, el Despacho menciona que estas modificaciones estructurales son comunes y aparentemente no proporcionan mejoras significativas en comparación con lo conocido en la literatura¹.

Por lo tanto, el Despacho concluye que 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- en el extremo W de las pirazolo[1,5-a]piridinas sustituidas de D1, llegando así al objeto de la Reivindicación 1.

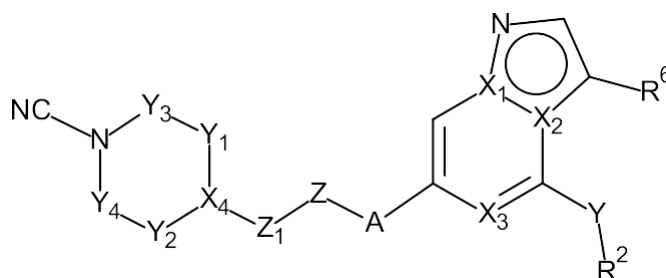
Finalmente, el Despacho menciona que las Reivindicaciones 2 a 55 tampoco incluyen alguna característica que permita superar el requisito de nivel inventivo del desarrollo.

ii) Por otro lado, en respuesta a los argumentos presentados en el primer examen de fondo, el Despacho afirma que no es clara la contribución de la presente invención sobre el arte previo, especialmente considerando que los compuestos de D1, que poseen grupos de acrilamida terminales, ya demuestran selectividad frente a FGFR3 sobre FGFR1. En consecuencia, el Despacho concluye que, a pesar de que el grupo CN directamente ligado al anillo de piperazina corresponde a una diferencia estructural con el arte previo, el

¹ Tautz, M., Torras, J., Grijalvo, S., Eritja, R., Saldías, C., Alemán, C., & Díaz, D. D. (2019). Expanding the limits of amide-triazole isosteric substitution in bisamide-based physical gels. RSC Advances, 9(36), 20841–20851. <https://doi.org/10.1039/c9ra03316e>

Solicitante no ha demostrado ningún efecto técnico asociado a esta diferencia, y tampoco una clara mejora sobre la actividad o selectividad en comparación con los compuestos de D1. Por el contrario, la información provista no muestra una ventaja significativa que hubiera permitido concluir que dicha modificación representa nivel inventivo sobre D1. Por lo tanto, el Despacho sugiere incluir información comparativa que demuestre efectos técnicos inesperados asociados al grupo CN o alguna otra ventaja sobre los compuestos de D1.

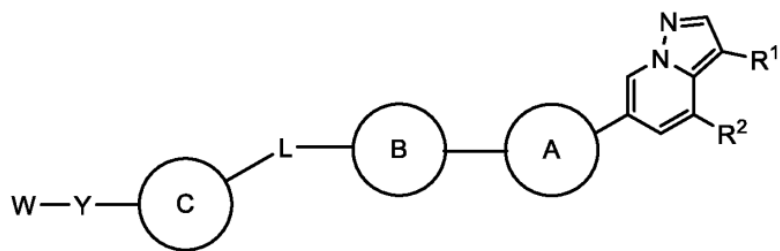
b- i) En primer lugar, considero importante reiterar el alcance de la invención, en donde lo que se pretende proteger corresponde a compuestos inhibidores de FGFR3 para el tratamiento de esclerosis sistémica, la fibrosis, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la acondroplasia grave con retraso 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. En este aspecto, es relevante mencionar que un alcance similar al Capítulo Reivindicatorio presentado el 7 de agosto de 2025, fue recientemente concedido por la EPO.

iii) De acuerdo con lo anterior, es necesario destacar nuevamente que D1 divulga compuestos inhibidores de FGFR con una actividad más específica hacia FGRF3 sobre FGFR1 de la Fórmula:



en donde:
R¹ es Cl o CN;
el anillo A es arilo o heteroarilo;
B es un heterociclo que tiene 1 a 2 N;
L es -C=O, -CH₂-, -SO₂-, C(=O)NH- o ausente; y
C es un anillo y en donde
Y es -NH-, -N(alquilo C₁-C₃)-, o ausente;
W es R³R⁴C=CR⁵C(=O), R⁶R⁷NCH₂CH=CHC(=O), H₂C=CHSO₂ o R⁸C⁰CC(=O)-.

Por otro lado, los Ejemplos 14, 31 y 135 de D1, mencionados por el Despacho, **no incluyen un grupo ciano** unido al átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno, como se puede observar en los círculos rojos a continuación.

Presente invención	Ejemplo 14 de D1	Ejemplo 31 de D1	Ejemplo 135 de D1

En consecuencia, no existe enseñanza en D1 que hubiera guiado a la obtención de un farmacóforo de tipo pirazolo- o imidazolo-piridina unido a un grupo ciano terminal N sustituido en un heterociclo que contiene nitrógeno, como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio. En otras palabras, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1, no habría estado motivada a unir el grupo ciano a un átomo de nitrógeno propio del núcleo heterocíclico, considerando que no hay sugerencia alguna en D1 para hacerlo.

iv) Sin perjuicio de lo anterior, es pertinente hacer énfasis en que el Manual Andino de Patentes (en adelante, 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 este punto, el MAP además menciona que “*Cuando la estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia, el examinador no necesitará examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura química del nuevo compuesto ya le confiere el nivel inventivo.*”³. En este caso, el arte previo no proporciona las **enseñanzas necesarias** para guiar a la persona medianamente versada en la materia a obtener de forma inequívoca los compuestos reclamados con todas las características técnicas que estos revisten. En consecuencia, la presencia de un efecto técnico bien sea el mismo o mejorado, no sería necesaria.

v) Ahora bien, en relación con los efectos técnicos, aún y cuando como lo indique anteriormente, las diferencias estructurales son suficientes para el reconocimiento del nivel inventivo, me permito señalarle al Despacho que durante su análisis ha ignorado que es precisamente debido a las diferencias estructurales previamente descritas, no sería esperado que los compuestos resultantes pudieran mantener la inhibición específica de FGFR3. Por lo tanto, los resultados conseguidos por los compuestos aquí reclamados, en particular la acción inhibitoria específica sobre FGFR3, no podría ser predicha a partir de D1.

Adicionalmente, y contrario a la opinión del Despacho, la actividad presente en los compuestos reclamados y demostrada en el Capítulo Descriptivo en efecto corresponde a un efecto técnico inesperado. En particular, considerando que D1 no proporciona enseñanza o sugerencia alguna que hubiera guiado a la persona medianamente versada en la materia, para predecir de forma razonable, que la inclusión del grupo ciano ligado a un átomo de nitrógeno propio de un núcleo heterocíclico habría llevado a compuestos inhibidores de FGFR3.

En efecto, la persona medianamente versada en la materia no podría predecir de forma razonable el impacto exacto de cualquier cambio estructural mayor sobre las propiedades fisicoquímicas y/o la actividad biológica sobre los compuestos del arte previo. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia tendría que recurrir a experimentación adicional excesiva para determinar tales efectos. De hecho, la única evidencia que el Despacho tiene para demostrar que las pirazopiridinas sustituidas, pirimidinas de imidazol y derivados de piridinas de imidazol presentan la actividad ya mencionada es la información incluida en la

² Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

³ *Idem*

presente solicitud. Por lo tanto, las características estructurales de la presente invención pueden causar un efecto drástico que no puede ser predicho. No obstante, en cualquier caso, demostrar un efecto impredecible no es el requisito legal, y en todo caso, las características particulares de los compuestos reclamados no habrían sido obvios para la persona medianamente versada en la materia a la luz de D1.

Asimismo, es relevante mencionar que es el Despacho quien tiene la carga de determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo, y si estas enseñanzas hubieran motivado o no a la persona medianamente versada en la materia a modificar los elementos allí divulgados para llegar de forma obvia e inmediata a la invención reclamada⁴. En este caso, el Despacho ha fallado en demostrar por qué la persona medianamente versada en la materia, basada en el documento citado, habría reemplazado específicamente el grupo acrililo con CN, y removido los sustituyentes α,β insaturados, que corresponden a características esenciales de la invención divulgada en D1.

vi) Sin perjuicio de lo anterior, vale la pena destacar que el análisis de nivel inventivo no solo debe basarse en si los compuestos u otro tipo de invención son “*mejores*” que el arte previo o si este posee efectos mejorados, sino más bien en si la invención reclamada es obviamente derivada del arte previo, que, como se explicó anteriormente, 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*”. 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 estado de la técnica⁵, lo cual no ha ocurrido en este caso, ya que el Despacho ha fallado en indicar **por qué** la persona medianamente versada en la materia habría desarrollado compuestos de Fórmula (I) como se reclama en la Reivindicación 1, a partir de las enseñanzas de D1 o **dónde**, en dicho documento, la persona medianamente versada en la materia habría hallado las sugerencias necesarias para hacerlo.

vii) En conclusión, en vista de que el Despacho no ha podido proporcionar ninguna evidencia explícita de la obviedad de las modificaciones estructurales necesarias

⁴ Comunidad Andina de Naciones. Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.3

⁵ Comunidad Andina de Naciones. Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.1

para llegar a los compuestos aquí reclamados, y por qué tales diferencias no habrían afectado la actividad biológica, el nivel inventivo de la presente solicitud debe ser reconocido.

2. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, señalo que las Oficinas de Patentes de Corea, Estados Unidos, Eurasia, Israel, Japón, Nigeria 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. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Despacho en su segundo 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 tercer examen.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Comprobante de pago por examen adicional.