

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0000243

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE N-METIL, N-(6-(METOXI)PIRIDAZIN-3-IL) AMINA COMO MODULADORES DE AUTOTAXINA (ATX) PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS O FIBRÓTICAS”

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2021/000323

RESPUESTA AL OFICIO No. 10089
NOTIFICADO EL 01 DE JULIO 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 legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- 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 14 de enero de 2022. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 5 y 8 a 10;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la Reivindicación 6 original;
- la nueva Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 7.

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.

b- Por otra parte, y siguiendo los lineamientos establecidos en el Artículo 36 de la Decisión 486, me permito adjuntar al presente escrito un Capítulo Reivindicatorio para una Solicitud Divisional.

2. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 8 a 10 no son patentables ya que las mismas se relacionan a métodos de tratamiento de enfermedades inflamatorias fibróticas o a el uso de los compuestos reclamados como medicamentos.

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, las cuales se describen en el primer punto del presente escrito. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 8 a 10 objetadas, por lo tanto, considero completamente superadas dichas objeciones.

3. a- Por otro lado, el Despacho indica que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO 2013061297 (D1).

En particular, se señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de 6-amino-piridazin-3-ilcarboxamida que inhibidores de autotaxina (ATX). Al respecto, se menciona que la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 1 y lo divulgado en D1, yace en la presencia de la porción -O-CH₂- en lugar de la amida de D1.

No obstante, el Despacho menciona que no hay evidencia de que la inclusión de dicha diferencia proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al ya proporcionado por D1, en especial, considerando que D1 ya enseñaba la actividad sobre la ATX.

Por lo tanto, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención puede ser formulado como: *“¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 para proporcionar otro producto alternativo?”*.

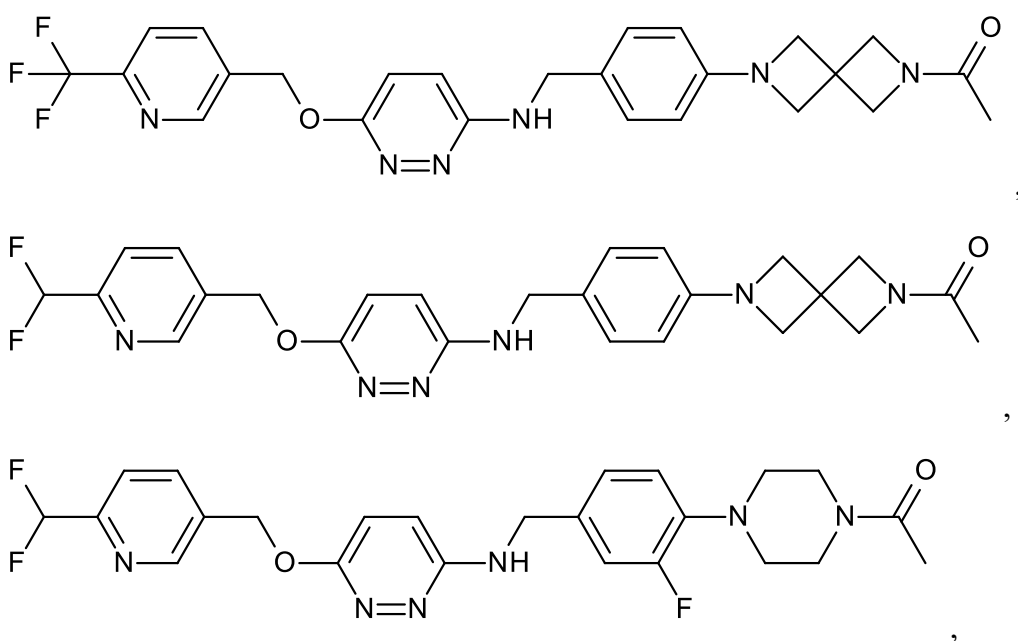
Sin embargo, el Despacho resalta que el uso de bioisósteros estructurales constituye una práctica rutinaria para la persona medianamente versada en la materia, particularmente en el

contexto del diseño de análogos estructurales o series alternativas de compuestos bioactivos. En este caso, la sustitución de la porción amida (-CONH-), presente en los compuestos de D1, por un grupo éter metilénico (-O-CH₂-), como se define en la presente invención, corresponde a un reemplazo bioisostérico conocido en la literatura especializada¹.

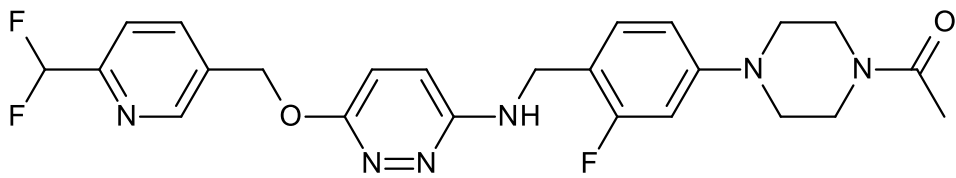
En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a sustituir el grupo amido por un metoxi en los compuestos de D1, llegando al objeto de la Reivindicación 1. Por ello, dicha reivindicación se considera obvia, así como sus dependientes, *i.e.*, las Reivindicaciones 2 a 7, que no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a la reivindicación de la cual dependen. En consecuencia, las Reivindicaciones 1 a 7 carecen de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, en primer lugar, me permito resaltar que la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA, por sus siglas en inglés) clasificó a D1 como documento tipo A en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR, por sus siglas en inglés). Es decir, la ISA consideró que el arte previo citado corresponde al estado general de la técnica y no es de particular relevancia.

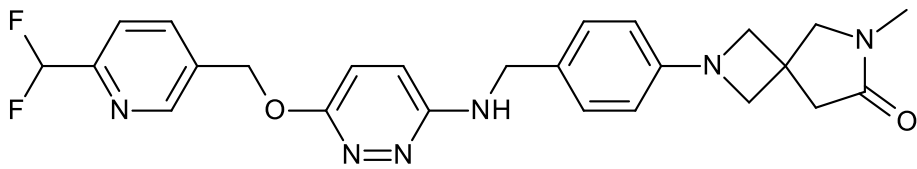
ii) En segundo lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 de la presente solicitud ahora reclama un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



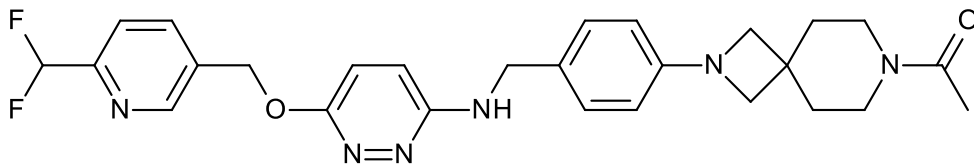
¹ C. R. McCurdy y C. Cohen ("Bioisosterism". Drug Design Org. Feb. 2007, obtenido en <https://www.drugdesign.org/chapters/bioisosterism/#typical-isosteres>



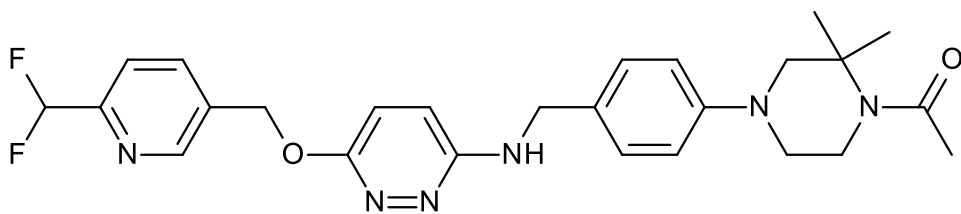
,



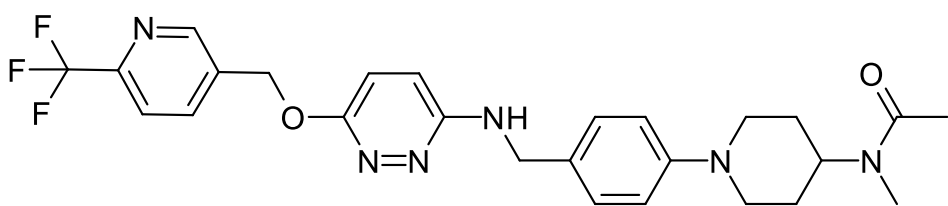
,



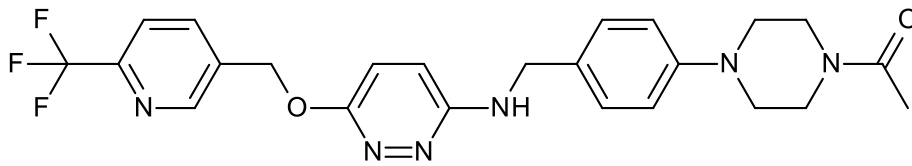
,



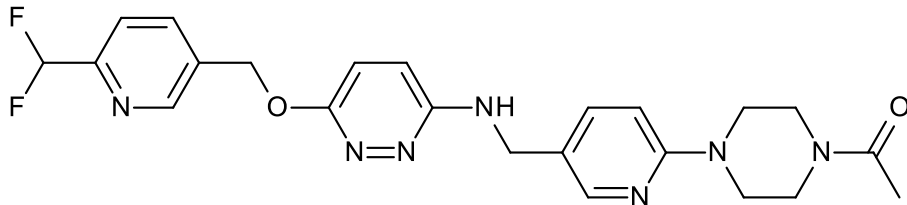
,



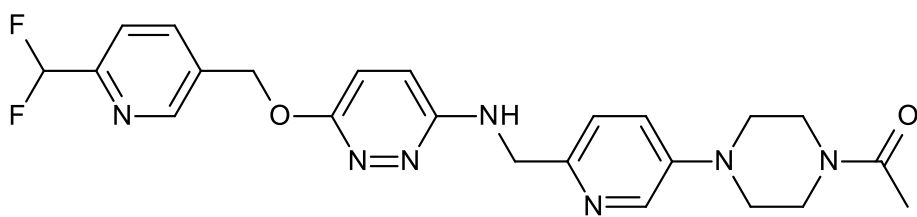
,



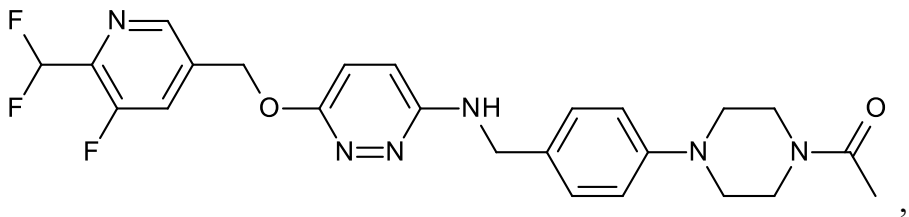
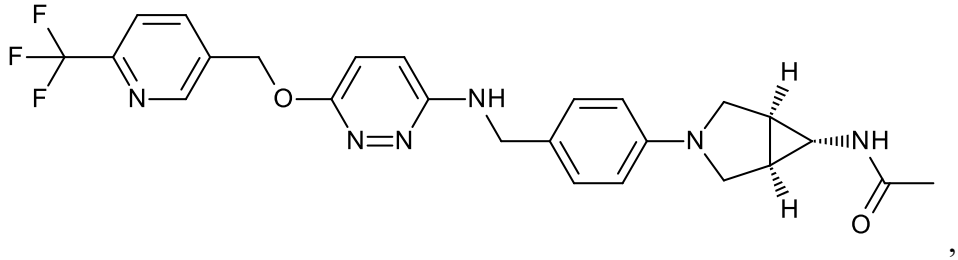
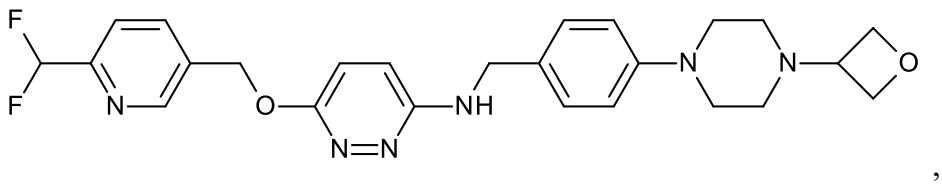
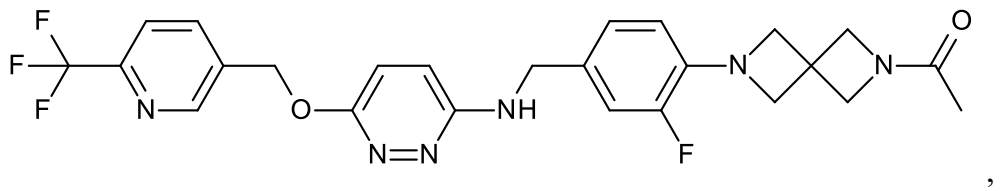
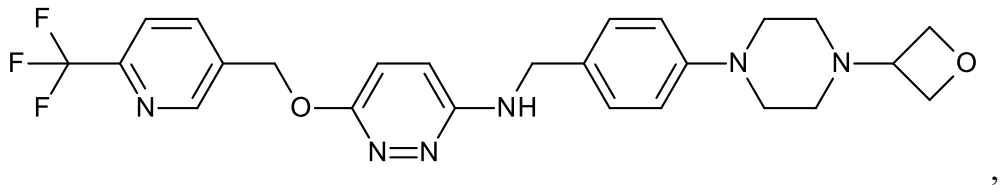
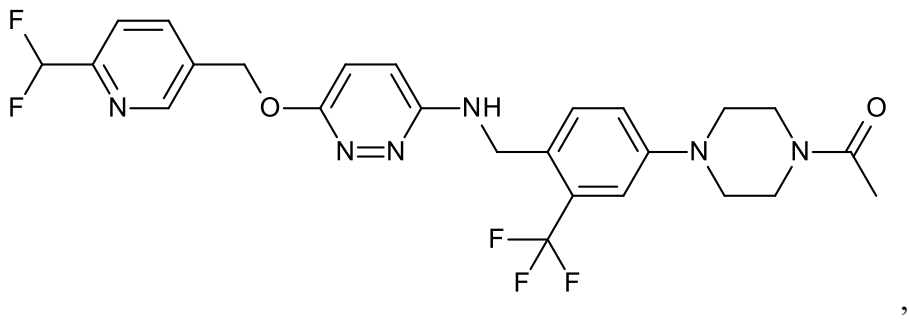
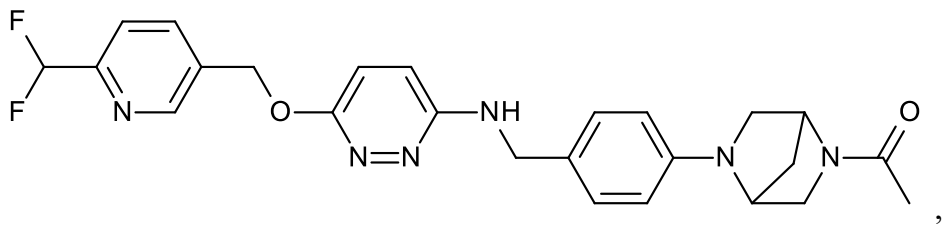
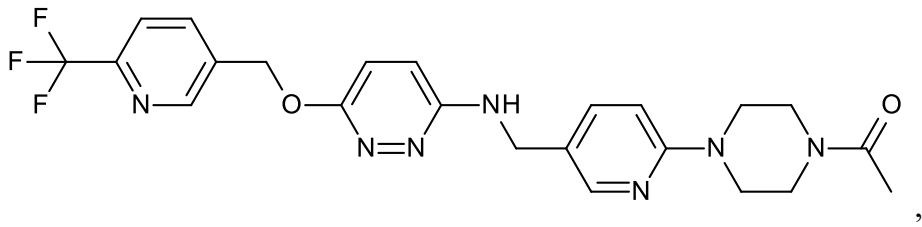
,



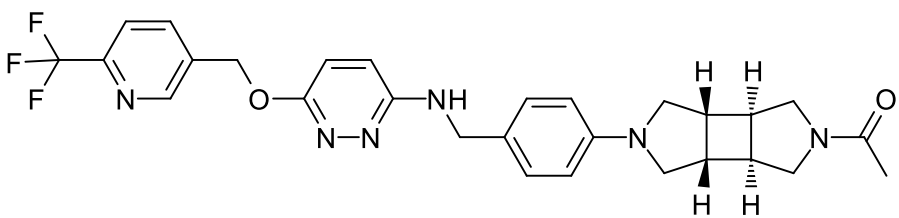
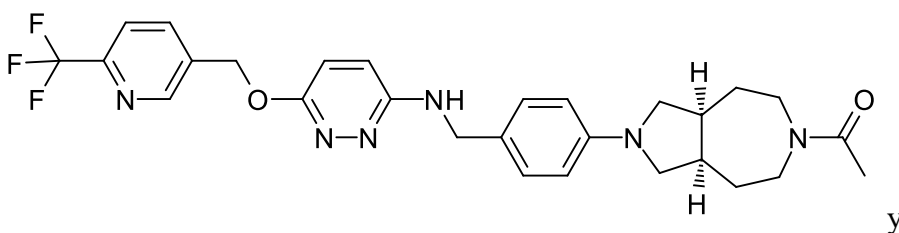
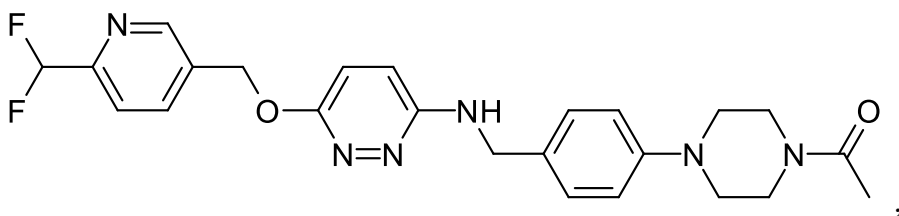
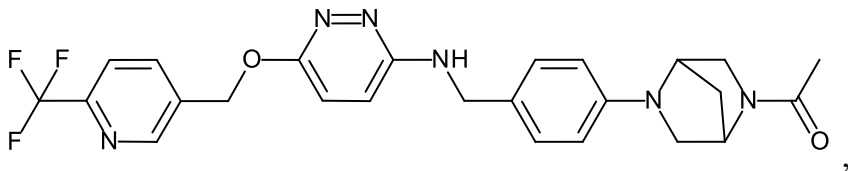
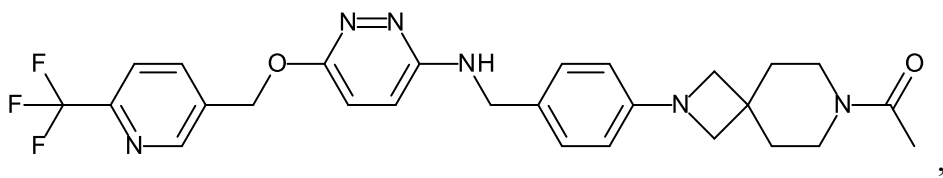
,



,







iii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito señalar que si bien D1, divulga de forma general grupos de sustituyentes y patrones de sustitución similares a los compuestos ahora reclamados, es necesario notar que, tal como lo reconoce el Despacho, D1 **divulga únicamente derivados de carboxamida** en lugar de los **derivados metoxilados aquí reclamados**. En este sentido, también se debe observar que el documento citado no divulga los patrones de sustitución específicamente reclamados en la presente solicitud. Así, es necesario afirmar que los compuestos divulgados en D1 son completamente diferentes a los de la presente invención y no es posible hacer una comparación directa con dichos compuestos.

iv) Lo anterior se soporta también en lo estipulado por el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP), donde las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen 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 previo². De manera similar, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (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 al problema*”³ (énfasis fuera del texto). En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia, guiada por las enseñanzas de D1, no habría llegado a las estructuras y patrones de sustitución específicamente reclamados en la nueva Reivindicación 1, con una expectativa razonable de obtener la actividad biológica evidenciada en el Capítulo Descriptivo.

v) Por otro lado, 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 técnica⁴, 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 los compuestos reclamados en la Reivindicación 1, como moduladores de autotaxina (ATX) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias o fibróticas, en ausencia de alguna enseñanza o sugerencia particular en D1 en ese sentido.

Así, las características estructurales y los patrones de sustitución específicos de los compuestos reclamados pueden causar un efecto drástico que no puede predecirse. No obstante, se debe reiterar que la demostración de un efecto técnico impredecible no es el estándar legal y, en todo caso, las características particulares de los compuestos reclamados no habrían sido obvias para la persona medianamente versada en la materia a la luz de D1.

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

³ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

⁴ Comunidad Andina de Naciones. *Op cit.* Sección 11.1

Por otro lado, y sin perjuicio de los efectos técnicos evidenciados en el Capítulo Descriptivo, es necesario notar que el método problema-solución no requiere demostrar evidencia de un efecto técnico mejorado derivado de las diferencias con el arte previo. De acuerdo con el MAP, el método problema-solución busca determinar si la invención reclamada (en particular, las diferencias estructurales entre la materia reclamada y el arte previo más cercano) es obvia para la persona medianamente versada en la materia, no si esta proporciona efectos técnicos superiores, donde “*obvio*” es comprendido como si la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a modificar o adaptar el arte previo como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio.⁵ En este caso, es claro para la persona medianamente versada en la materia que tales patrones de sustitución sólo pueden ser determinados de forma experimental.

En este caso, la simple mención de posibles sustituyentes en el arte previo no guía de forma inmediata a la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con las características estructurales y efectos técnicos específicamente conseguidos. Dicha divulgación solo representa una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo técnico, pero no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener **inmediatamente y sin ambigüedades** la materia reclamada. Asimismo, se debe destacar que el Despacho no explica por qué la persona medianamente versada en la materia decidiría arbitrariamente incluir específicamente un grupo -O-CH₂-piridinilo sustituido como la presente invención a partir de D1, cuando este grupo ni siquiera se encuentra entre las opciones de los compuestos allí divulgados, así como tampoco explica por qué la persona medianamente versada en la materia habría desarrollado además compuestos con los patrones de sustitución específicamente aquí reclamados.

vi) Ahora bien, en relación con la afirmación del Despacho cuando señala que la sustitución de la porción amida (-CONH) por un grupo éter metilénico (-O-CH₂-) corresponde a un reemplazo bioisostérico conocido en la literatura especializada. Me permito señalar que, contrario a la opinión del Despacho, el uso correcto del bioisosterismo exige parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales, cuidadosamente analizados para predecir modificaciones, en términos, por ejemplo, de acción farmacológica (p. ej., interacción con receptores). Cualquier reemplazo bioisostérico debe ser precedido rigurosamente por un análisis cuidadoso de lo siguiente:

⁵ *Ibidem*. Sección 11.4.1

- i. tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos, y consideraciones sobre el grado de hibridación, polaridad, ángulos de enlace y efectos inductivos y mesoméricos;
- ii. grado de solubilidad lipídica y acuosa, para permitir la predicción de alteración de propiedades fisicoquímicas, como logP y pKa;
- iii. reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas, para predecir alteraciones significativas en la biotransformación, incluyendo cambios de toxicidad;
- iv. factores conformacionales, incluyendo capacidad diferencial para formar enlaces de hidrógeno intermoleculares o intramoleculares.

Asimismo, las modificaciones bioisostéricas pueden alterar la actividad biológica de una molécula. Como se muestra en Patani, et al⁶, cuando el grupo fenilo de la penicilina G es reemplazado con el grupo β -aminooxipropionilo la potencia contra bacterias grampositivas y gramnegativas fue reducido aproximadamente un 50% (ver Página 3162, columna izquierda, Párrafo 2). De forma similar, la sustitución del metileno con un átomo de azufre u oxígeno en sustituciones isostéricas divalentes en el sistema pirazino[2,1-a][2]benzacepina dio como resultado análogos con una potencia reducida en comparación con el análogo carbocíclico (ver Página 3159, columna izquierda, Párrafo 2).

En el presente caso, el conocimiento en sustituciones bioisostéricas no guía de forma inmediata y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención con los efectos específicamente conseguidos. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero de ninguna manera guían a la persona medianamente versada en la materia a obtener de forma inmediata la materia aquí reclamada. En otras palabras, la persona medianamente versada en la materia habría tenido que recurrir a experimentación adicional excesiva para determinar el efecto de cualquier cambio particular en la estructura sobre la actividad biológica de los compuestos resultantes.

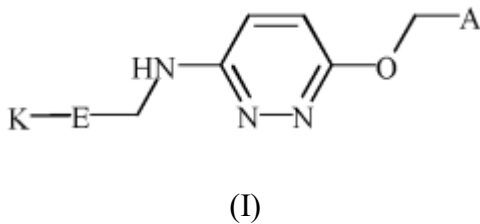
vii) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, las características de los compuestos reclamados no habrían sido obvias para la persona medianamente versada en la materia a la luz de D1 soportada por su conocimiento general en el campo técnico, en particular cuando el documento citado por el Despacho no menciona o se refiere a tales patrones de sustitución

⁶ Patani, G. A., et al. 1996. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chemical Reviews; 96(8): 3147-3176. Recuperado de <https://doi.org/10.1021/cr950066q>

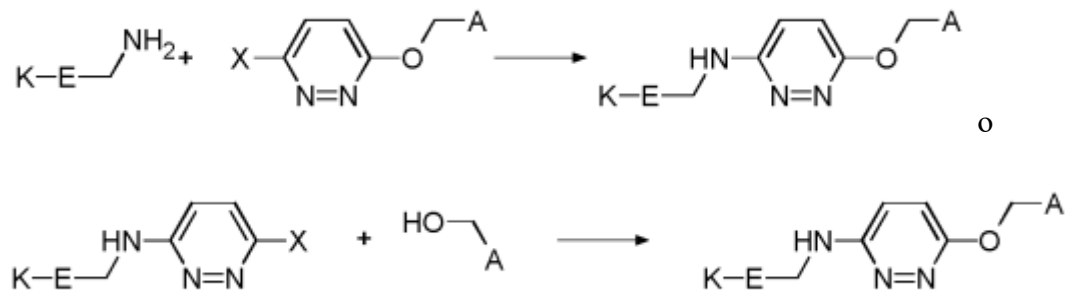
específicos. Así, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por el documento citado. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos aquí reclamados, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

4. Por otra parte, como se mencionó anteriormente, siguiendo los lineamientos establecidos en el Artículo 36 de la Decisión 486, me permito adjuntar al presente escrito un Capítulo Reivindicatorio para una Solicitud Divisional.

En la Solicitud Divisional A se reclama un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



de acuerdo con

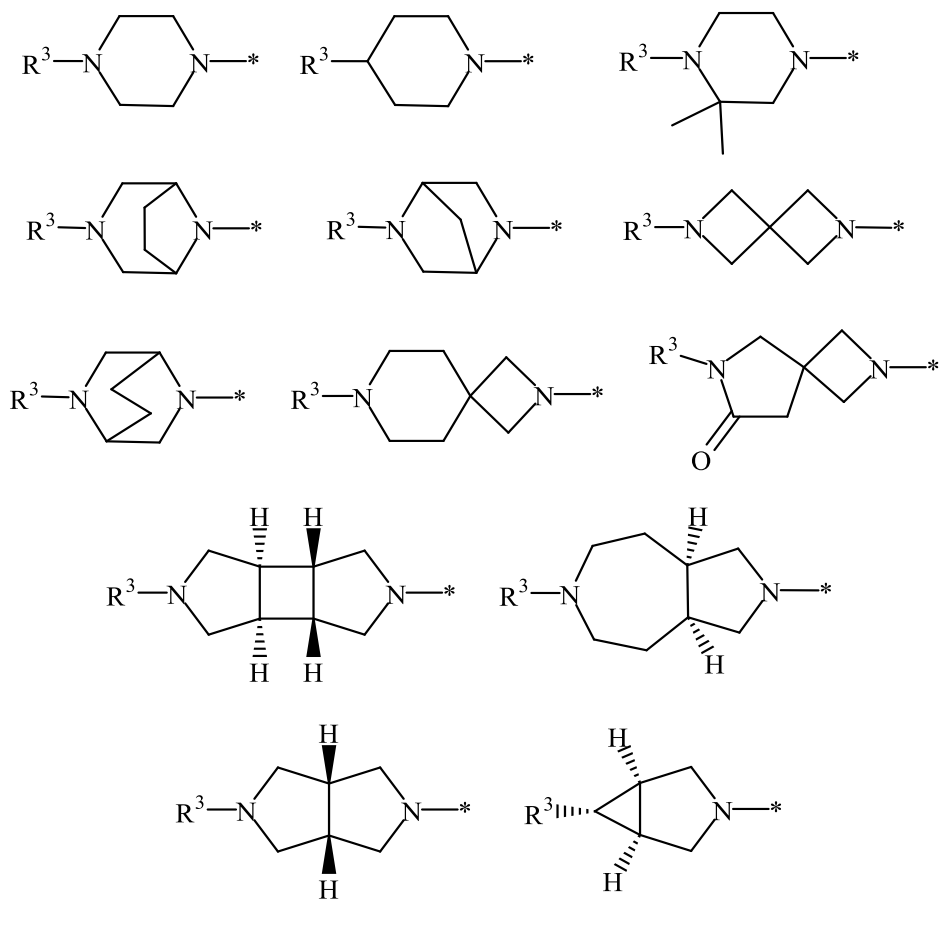


en donde

A es piridilo sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en fluor y F₁₋₇-fluoro-C₁₋₃-alquilo;

E se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos miembros del grupo que consiste en fluor y F₁₋₇-fluoro-C₁₋₃-alquilo;

K se selecciona del grupo que consiste en



R³ se selecciona del grupo que consiste en R⁴(O)C-, oxetanilo, metilo, R⁵(O)C(CH₃)N- y R⁵(O)CHN-;
R⁴ es metilo;
R⁵ es metilo.
y en donde X es un grupo saliente que indica, por ejemplo, Cl, Br, I u OTf (triflato).

5. Finalmente, 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;

- Capítulo Reivindicatorio Divisional A;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificaciones a las reivindicaciones;
- Recibo de pago correspondiente a la presentación de solicitud divisional y solicitud de examen;
- Capítulo Descriptivo solicitud divisional;
- Resumen solicitud divisional.