

Señor  
**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0009036** solicitud de patente de invención a favor de  
**GENENTECH INC. Título: COMPUESTOS QUÍMICOS COMO INHIBIDORES**  
**DE LA ACTIVIDAD DE LA INTERLEUQUINA-1**

### **RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO**

**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 1696 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 10 de febrero del 2022.

Mediante el presente memorial me permito mostrar las modificaciones y argumentos en relación con las objeciones presentadas por el Señor Examinador, a través de los cuales se demuestra el inequívoco carácter de patentabilidad del objeto de la presente solicitud a la luz de la Decisión 486 del 2000.

#### **1. Título**

En primer lugar, el examinador señala que el título actual de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones.

En este sentido, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el actual título de la solicitud, para ahora ser:

***“COMPUESTOS DERIVADOS DE SULFONILUREA Y SULFONILTIOUREA COMO  
INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE INTERLEUQUINA-1 Y COMPOSICIONES  
FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”***

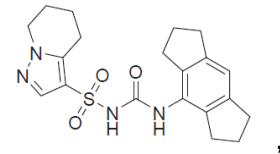
Así, el título de esta solicitud ahora refleja adecuadamente el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, cumpliendo con lo dispuesto en el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486. Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente solicito retirar esta objeción.

#### **2. Capítulo reivindicatorio**

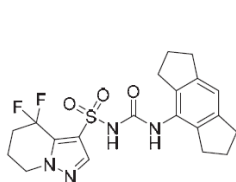
##### **2.1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

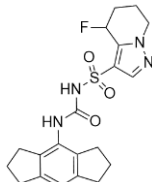
Me permito indicar que, con el fin de superar las objeciones indicadas en el oficio N° 1696, es deseo del solicitante presentar una modificación al capítulo reivindicatorio. Dicha modificación está explicada a continuación:

- **Reivindicaciones 1 y 2:** se especificó adicionalmente que al menos un A<sup>2</sup> es N, NR<sup>5</sup> o O. Adicionalmente, se eliminó la condición de si el anillo que comprende A es un imidazol, entonces al menos un A<sup>2</sup> es N, NR<sup>5</sup>, O, S o S(O)<sub>2</sub>.
- **Reivindicación 3:** se especificó que al menos un A<sup>2</sup> es NR<sup>5a</sup> o O, para ser concordante con la modificación realizada a la reivindicación 1.



- **Reivindicaciones 22 y 23:** se eliminaron los compuestos



de la reivindicación 22 y  de la reivindicación 23 para ser concordantes con la modificación realizada a la reivindicación 1.

- **Reivindicación 14:** se modificó para incluir las limitaciones de la reivindicación 15. En este sentido, se eliminó la reivindicación 15 actualmente presentada del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 25:** se modificó para incluir las limitaciones de la reivindicación 26. En este sentido, se eliminó la reivindicación 26 actualmente presentada del capítulo reivindicatorio.
- A lo largo del capítulo reivindicatorio se reemplazó el término “*opcionalmente sustituido con*” con “*sin sustituir o sustituido con*”.
- La materia reclamada en las reivindicaciones 27 a 37 se combinaron en la **nueva reivindicación 25**.
- Se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones de acuerdo con las modificaciones mencionadas anteriormente.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio queda conformado por 26 reivindicaciones, las cuales se refieren de manera clara y concisa a compuestos de sulfonilurea y sulfoniltiurea de fórmula Ib y I.

Este capítulo reivindicatorio modificado está plenamente sustentado en la solicitud y como tal no representa de ninguna manera una ampliación de la materia originalmente presentada, en concordancia con el artículo 34 de la Decisión 486.

## 2.2. Objeciones de claridad

Posteriormente, el examinador señala que el actual capítulo reivindicatorio carece de claridad a la luz de lo siguiente:

- “La expresión: “*opcionalmente*” de las reivindicaciones 1, 4, 5, 8 y 11 precediendo una característica no es limitativo, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación.”

En relación con este señalamiento, me permito indicar que dicha expresión ya no hace parte del capítulo reivindicatorio y, en su lugar, las reivindicaciones ahora indican que los grupos están “*sin sustituir o sustituidos con (...)*”. De esta manera, el capítulo reivindicatorio está redactado de manera que se entienda claramente los límites del alcance de las reivindicaciones. Por ello, amablemente solicito dar por subsanada esta objeción.

### 3. Novedad

En respuesta a estos señalamientos, respetuosamente me permito mostrar los siguientes argumentos que demuestran que el documento D1 citado por el examinador **no divulga todas y cada una de las características técnicas esenciales de la invención reclamada en la presente solicitud.**

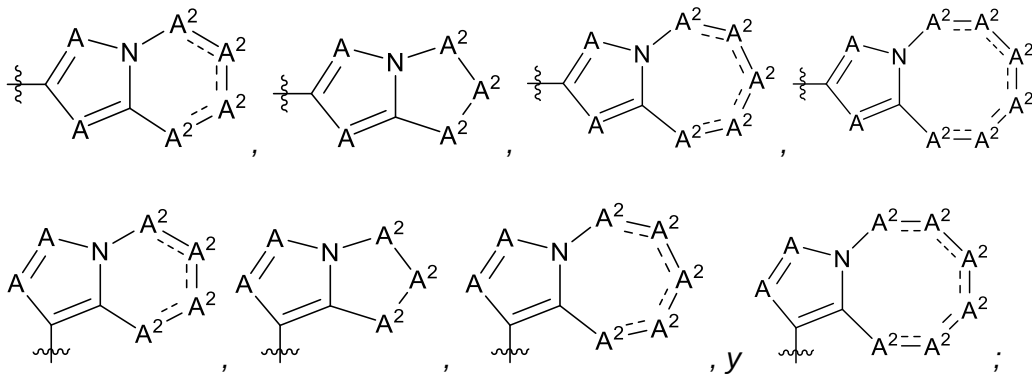
$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}_1 - \text{J} - \text{N} - \text{C} = \text{N} - \text{R}_2 \\ | \\ \text{H} \end{array}$$

con R1 = 

A chemical structure diagram of a 5-membered ring containing one nitrogen atom (N). The ring is formed by two double bonds and three single bonds. The vertices are labeled: the top-left carbon is bonded to a wavy line (representing a substituent), the top-right vertex is a nitrogen atom (N), the right vertex is labeled A<sup>2</sup>, the bottom-right vertex is labeled A<sup>2</sup>, and the bottom-left vertex is labeled A. The double bonds are located between the wavy-bonded carbon and the top-right carbon, and between the bottom-left carbon and the bottom-right carbon.

Esto no lo cumple el grupo R<sup>1</sup> citado en la Tabla 1 del Oficio N° 1696, ya que los otros elementos del ciclo no imidazol **son únicamente carbonos**. En este sentido, dicho residuo R1 no lograría afectar la novedad del compuesto de la presente solicitud. Sin embargo, el examinador no reconoce dicha condición ni proporciona ninguna respuesta frente a esta importante diferencia señalada en el oficio técnico anterior.

"1. (...)  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en:



donde  $\text{---}$  representa un enlace sencillo o un enlace doble siempre que el anillo que comprende uno o más  $A^2$  sea un anillo no aromático;

cada  $A$  es independientemente  $CR^{5a}$  o  $N$ ;

cada  $A^2$  es independientemente  $CR^{5a}$ ,  $C(R^{5a})_2$ ,  $N$ ,  $NR^{5a}$ , o  $O$ ; y **al menos un  $A^2$  es  $N$ ,  $NR^{5a}$ , o  $O$ ;**

De esta manera, la reivindicación 1 **ahora requiere que los bicíclicos fusionados  $R^1$  presenten al menos un  $A^2$  que sea  $N$ ,  $NR^5$  o  $O$** . en ese sentido, el documento **D1** no describe algún  $R^1$  que logre cumplir con dicha limitación. Lo único que dicho documento divulga es que en donde  $R^1$  es pirazol, pirrol o imidazol, estos pueden estar opcionalmente sustituidos lo cual corresponde a una divulgación muy general acerca de las sustituciones de dichos grupos, y no corresponde a la divulgación específica de anillos bicíclicos fusionados que específicamente requieren que el anillo no aromático comprenda un átomo de  $O$  o  $N$ .

Por lo tanto, este documento no divulga todas y cada una de las características técnicas esenciales de la invención aquí reclamada. En este sentido, la materia del capítulo reivindicatorio modificado es completamente novedosa frente a las enseñanzas de **D1**.

En conclusión, el pliego reivindicatorio presentado junto a este memorial es completamente novedoso a la luz de lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486.

#### 4. Nivel inventivo

El examinador afirma que el capítulo reivindicatorio carece de nivel inventivo a la luz del documento **D1** (WO/2016/131098). Así, concluye que una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sistema bicíclico como se sugiere en **D1** en el compuesto de fórmula I, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. También señala que las reivindicaciones dependientes 6 a 13 también carecen de nivel inventivo.

A este respecto, me permito exponer los siguientes argumentos que demuestran que el documento **D1** no afecta el nivel inventivo de la invención contenida las reivindicaciones presentadas junto a este memorial, ya que este **no enseña ni sugiere todas sus características técnicas esenciales ni las ventajas técnicas** que estas causan.

En primer lugar, el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud se refiere a un compuesto de fórmula Ib el cual presenta  $R^1$  seleccionado de un grupo específico de compuestos heterocíclicos bicíclicos fusionados en donde, entre otros requerimientos, **al menos un  $A^2$  es  $N$ ,  $NR^{5a}$ , o  $O$** .

Como se demostró en el numeral anterior, el documento D1 no divulga de ninguna manera que el compuesto de fórmula I presente un R<sup>1</sup> que sea un heterociclo bicíclico fusionado **que comprenda en el anillo no aromático N u O. Esto representa una diferencia importante entre la invención aquí reclamada y los compuestos del documento D1.**

Sin embargo, el examinador considera que el incluir un sistema bicíclico ya está sugerido en la definición que el documento D1 proporciona para heteroarilo, ya que este menciona que “*Los anillos heteroaril pueden también estar fusionados con uno o más hidrocarburos cíclicos, anillos heterocíclicos, arilos o heteroarilos (...)*”. A partir de ello, concluye que una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sistema bicíclico en los compuestos de fórmula 1 **para llegar a los compuestos de esta solicitud.**

En relación con esta señalación, me permito manifestar mi desacuerdo con lo establecido por el examinador ya que no corresponde a un análisis adecuado del nivel inventivo de esta solicitud.

Así, me permito recordar que, para determinar la afección al nivel inventivo de una solicitud, no solo se debe establecer si las características técnicas habían sido previamente divulgadas por separado en el estado de la técnica, sino que exista una motivación por parte de una persona normalmente versada en la técnica para combinar dichas características. En otras palabras, debe haber una expectativa razonable de éxito de obtener un resultado específico al combinar dichas características.

El examinador primeramente falla en demostrar que todas las características esenciales de esta invención se encuentren en el estado de la técnica. El documento D1 habla de manera general de la posibilidad de que los anillos heteroaril pueden estar fusionados, más no enseña ni sugiere todas las especificaciones que el compuesto de la reivindicación 1 requiere.

Adicional a ello, el examinador falla en explicar por qué una persona, partiendo de las enseñanzas del documento D1, estaría motivada a modificar los compuestos de sulfonilurea que se divulgan allí para llegar al objeto de la presente solicitud, y mucho menos cuales sería los pasos que dicha persona tendría que realizar para:

#### **1. Decidir que parte de las moléculas de D1 se debería alterar y por qué razón**

En este sentido, el documento D1 debería indicarle al versado en la materia que tipo de modificaciones llevar a cabo y sobre qué parte de las moléculas allí descritas se deberían llevar a cabo las modificaciones de entre los miles de posibilidades de sustitución descritas en el documento D1. Tal como lo establece su despacho, la diferencia entre la invención (definida en la reivindicación 5) y el compuesto divulgado en D1 **consiste en el sistema bicíclico “pirazol-oxazina” en el sustituyente R1 (estructura abarcada por la definición de R1).** Sin embargo, para concluir que hay obviedad en la invención reclamada, no es simplemente concluir que el sistema bicíclico **ya está sugerido en D1, en la definición de R1 que es heteroarilo,** tal como erróneamente lo asume su despacho en el análisis de nivel inventivo del oficio 1696. Si esto fuera así, ningún compuesto heterociclo o bicíclico fusionado sería patentable en la medida que los anillos heteroarilo y heterociclos ya son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y son la base de millones de compuestos de síntesis química con diferentes propiedades biológicas. Consideramos que esta es una lectura errada y que un versado en la materia jamás habría llegado a la **estructura específica del radical R1** ahora reclamado simplemente porque D1 ya revelaba un “heteroarilo”.

Es importante tener en cuenta que, en un juicioso análisis de nivel inventivo, y tal como lo evidencia el siguiente extracto del instructivo de patentabilidad, el arte previo **debería indicarle** al versado en la materia **cómo modificar** el estado de la técnica más cercano para solucionar el problema técnico y así llegar a la invención reivindicada de manera obvia.

*Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto **hay un segundo documento** que contiene una enseñanza **que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría)** a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, **cómo modificar o adaptar** el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva (negrilla fuera de texto).*

Nuevamente, consideramos que no existe obviedad en el desarrollo de la presente invención en la medida que el mismo arte previo D1 no sigue la estructura específica del radical R1 ahora reivindicado y que la simple existencia de **un radical heteroarilo** en D1 como lo afirma su despacho no es suficiente para anular el nivel inventivo del compuesto reivindicado. En otras palabras, en el documento D1 **debería existir una enseñanza concreta** con respecto a la estructura específica ahora reclamada del radical R1 para que se pudiera concluir sin ambigüedad alguna la falta de obviedad de la invención.

**2. Decidir, de entre todas las posibles modificaciones estructurales se pueden realizar en dichos puntos, realizar aquella que permite llegar a los grupos heterocíclicos fusionados especificados en la reivindicación 1.**

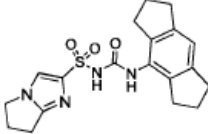
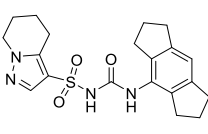
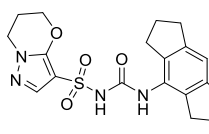
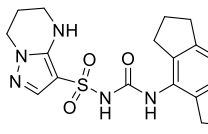
De la mano con la anterior argumentación, en ninguna parte del documento D1 se revela de manera específica la nueva definición del radical R1 y por lo tanto un versado en la materia no habría utilizado sus enseñanzas para llegar de manera específica al radical R1 ahora reclamado. Insistimos en que la sola definición de un radical heteroarilo en la definición de R1 de D1 no es motivo suficiente para determinar la obviedad del compuesto reclamado. **Un compuesto heteroarilo puede corresponder a millones de compuestos**, motivo por el cual el versado en la materia no habría escogido o desarrollado precisamente el radical R1 ahora reivindicado.

**3. Realizar dichas modificaciones con una expectativa razonable de que estas sean eficaces para inhibir la actividad de interleuquina-1.**

Respecto a este último punto, esperar que una persona versada en la materia hubiese esperado llevar a cabo múltiples experimentos **evaluando todas las posibles estructuras heterocíclicas** que existen en D1 sin una enseñanza específica que lo hubiera llevado a los compuestos ahora reclamados no sustenta de ninguna manera una expectativa de éxito para llegar de manera obvia a los compuestos reclamados. Recordemos que el documento **D1** únicamente ofrece como guía **una definición general de los heterociclos fusionados** por lo que el versado en la materia se habría enfrentado a millones de posibilidades de sustituciones en el radical R1 y no específicamente a la estructura química ahora definida para el radical R1.

En conclusión, el documento D1 no proporciona enseñanzas suficientes para llegar de manera obvia a los compuestos de la presente solicitud ya que la estructura del radical R1 no se encuentra allí descrita. Por lo tanto, el objeto de la solicitud goza de un claro nivel inventivo frente a las enseñanzas de dicho documento.

Por otra parte, para sustentar aún mas el nivel inventivo de los compuestos reivindicados, me permito traer a colación los siguientes ejemplos tanto de esta solicitud como del documento **D1** que demuestran que los compuestos que se divulgan en esta solicitud muestran unas características mejoradas:

| No. Compuesto                 | 1                                                                                 | 2                                                                                 | 3                                                                                  | 4                                                                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Estructura                    |  |  |  |  |
| IL-1 $\beta$ IC <sub>50</sub> | < 1 $\mu$ M                                                                       | 100 nm – 1 $\mu$ M                                                                | < 100 nm                                                                           | < 100 nm                                                                            |

En la tabla anterior están dispuestos 4 compuestos. El primer compuesto está divulgado en **D1**, y es el único que contiene un heteroarilo de 5 miembros conectado al centro sulfonilurea, en donde el heteroarilo está fusionado a un anillo no aromático. Como se discutió previamente, dicha estructura no se encuentra dentro de los límites de la presente invención, ya que el anillo no aromático no contiene ni N ni O. De igual forma, el segundo compuesto es utilizado en la presente solicitud como un compuesto comparativo, ya que, al igual que el compuesto de D1, no presenta N ni O en el anillo no aromático.

Finalmente, los compuestos 3 y 4 son ejemplos que se encuentran dentro del alcance de la invención definida en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Estos compuestos fueron evaluados por su inhibición del inflasoma NLRP3 *in vitro*. Como se muestra en la tabla, los compuestos 1 y 2 presentan un IC<sub>50</sub> entre 100 nm y 1  $\mu$ M. Por su parte, los compuestos 3 y 4 presentan un IC<sub>50</sub> **menor a 100 nm**, lo cual es un resultado mucho más favorable en términos de actividad biológica.

Al analizar las estructuras de dichos compuestos, es posible observar que la principal diferencia entre los compuestos 1-2 y 3-4 **es la presencia o ausencia de N o O en el anillo no aromático**. En este sentido, requerir que “al menos un A2 es N, NR<sup>5</sup> u O” sí proporciona una actividad mejorada para inhibir la actividad de IL-1, lo cual es un resultado inesperado que no es sugerido de ninguna manera en el documento D1.

En resumen, el documento **D1** citado por el examinador no enseña ni sugiere todas las características técnicas esenciales de la invención contenida en la presente solicitud, ni los efectos sorprendidos que este alcance. Por lo tanto, la invención reclamada es inequívocamente novedosa e inventiva a la luz de dichos documentos.

Así, con base a los argumentos presentados en respuesta al oficio N° 1696 me permito afirmar que el objeto de la presente solicitud es novedoso, inventivo y presenta aplicabilidad industrial. En este sentido, cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad dispuestos en la Decisión 486 del 200. Por ello, ruego al Señor Superintendente proceder a conceder esta solicitud.

- **Anexos**
  - Nuevo pliego reivindicatorio
  - Tasa de modificación

Atentamente,

**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

T.P. No. 57.492 del C.S.J.  
C.C. 80.410.337 de Usaquén  
Calle 70 A No. 4 – 41