

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "NUEVOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE MONOACILGLICEROL LIPASA "-Clase C07D 498/04.- Expediente número NC2020/0015862.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 29 de noviembre de 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **19432** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones para la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

El solicitante desea presentar una modificación al capítulo reivindicatorio, que consiste en modificar la dependencia de la reivindicación 2 tal que ahora solo depende de la reivindicación 1.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio permanece con **11 reivindicaciones**, que cuentan con pleno sustento en la descripción, cumpliendo con las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.**

Ahora, con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio el Examinador afirma lo siguiente:

- *"Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque las definiciones de A, R6, R7, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción."*

Al respecto, inicialmente me permito llamar la atención a la página 85 de la Guía de Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, que se refiere al requisito de concisión de las reivindicaciones, y establece que *"La finalidad de este requisito es evitar una excesiva complejidad para el examinador, a la hora de analizar las reivindicaciones"*.

Así, me permito señalar que las definiciones dadas para los sustituyentes mencionados no involucran una falta de concisión, ya que la persona versada en la materia puede diferenciar sin ninguna dificultad si un compuesto del arte previo está dentro del alcance de las reivindicaciones.

Particularmente sobre el anillo A, de acuerdo a la definición dada, este anillo puede ser una de las siguientes cuatro opciones:

- (i) arilo C6-C14 sustituido con R¹⁰, R¹¹ y R¹²;
- (ii) heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido con R13, R14 y R15; y
- (iii) heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros sustituido con R16, R17 y R18;
- (iv) cicloalquilo C3-C10 sustituido con R²².

Siendo así, en caso de que la persona versada en la materia encuentre un compuesto estructuralmente similar, esta puede determinar fácilmente si el grupo equivalente al anillo A es un arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, y verificar si cumple con las condiciones de tamaño indicadas. En este sentido, la persona versada puede determinar fácilmente el alcance de la definición del anillo A, y por tanto no hay falta de concisión asociada a este anillo.

Ahora, respecto a los sustituyentes R⁶ y R⁷, cuando estos están presentes, pueden ser H o alquilo C₁₋₆, o se unen junto con el carbono al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros o un cicloalquilo C₃₋₁₀. En este sentido, la persona versada en la materia puede identificar, de acuerdo con las definiciones dadas en las reivindicaciones 1 o 2, si en un compuesto similar existe una posición equivalente a la de R⁶ y R⁷, y determinar si estas contienen algún H, alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo de acuerdo con las condiciones de tamaño indicadas. Así, la persona versada puede reconocer

fácilmente el alcance de estos sustituyentes, y en consecuencia diferenciarlos del estado del arte, por lo que estos no constituyen una falta de concisión.

Por su parte, los sustituyentes R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17 y R18 son posibles sustituyentes el anillo A, como se muestra arriba. Si bien las definiciones de estos sustituyentes abarcan un amplio número de posibles identidades, estos son grupos ampliamente usados en química medicinal y que pueden ser fácilmente introducidos a los compuestos de interés (por ejemplo, al venir incluidos en los reactivos de partida) sin que esto afecte el motivo central.

En este sentido, así como la persona versada puede reconocer si un compuesto está dentro del alcance de esta solicitud, particularmente dentro del alcance del anillo A, también puede identificar si dicho anillo está sustituido y si los sustituyentes corresponden a las definiciones empleadas en esta solicitud. Por tanto, no existe ninguna dificultad asociada a la identificación de alcance de estos, por lo que no hay ninguna falta de concisión.

Es más, estos sustituyentes permiten una mejor protección de los compuestos desarrollados en esta solicitud, pues el no tenerlos facilitaría que un tercero se aprovechara indebidamente de los desarrollos divulgados en esta solicitud para generar un compuesto con la misma actividad pero que no está comprendido por la protección otorgada al solicitante, sin que ello hubiera implicado una actividad inventiva o más allá de lo rutinario. Por tanto, y teniendo en cuenta que los sustituyentes mencionados no involucran ninguna falta de claridad, no es necesario que estos se retiren o se restrinjan.

Por lo tanto, al hacer una comparación detallada, sustituyente por sustituyente, entre un compuesto del estado del arte y los de esta solicitud, la persona versada está en plena capacidad de identificar hasta dónde llega el alcance de esta solicitud. En consecuencia, solicito atentamente que se retire esa objeción.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 (EP3279191) y D2 (WO2013093849).

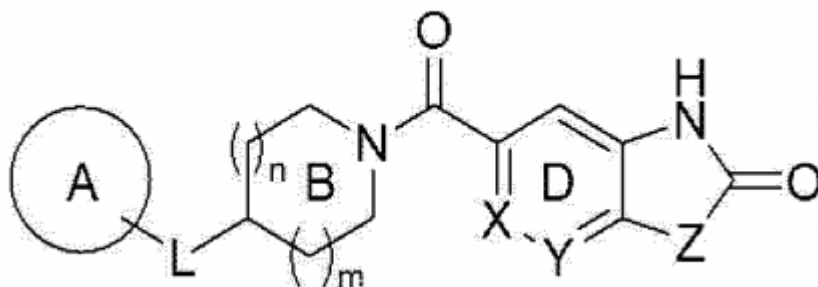
Particularmente, el examinador considera que D1 es el estado del arte mas cercano a la invención de esta solicitud, pues divulga un derivado de benzoxacin-3-ona con acción inhibidora de MAGL, que se espera sea útil para la profilaxis o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Así, el examinador considera que la diferencia entre esta solicitud y D1 es la presencia del anillo de hexahidropiridooxazina.

Sin embargo, el examinador asegura que esta diferencia no genera ningún efecto técnico que no hubiera sido divulgado por D1, y señala que D2 enseña que la inclusión de este anillo no modifica la actividad de los compuestos ya que se mantiene el grupo farmacofórico.

Por lo anterior, el examinador concluye que la persona versada en la materia habría estado motivada a incluir el anillo de hexahidropiridooxazina de D2 en los compuestos de D1 para llegar a la presente invención, haciéndola obvia y por tanto no inventiva.

Frente a estos señalamientos, me permito manifestar mi desacuerdo con el examinador, pues los documentos citados por el examinador no permiten anticipar de manera obvia la invención reclamada, como se demuestra con los siguientes argumentos.

En primer lugar, y acerca de las enseñanzas de D1, este documento se refiere a la necesidad de proporcionar compuestos con acción inhibidora de MAGL de forma que sean útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas. Para ello, D1 proporciona compuestos con la siguiente estructura



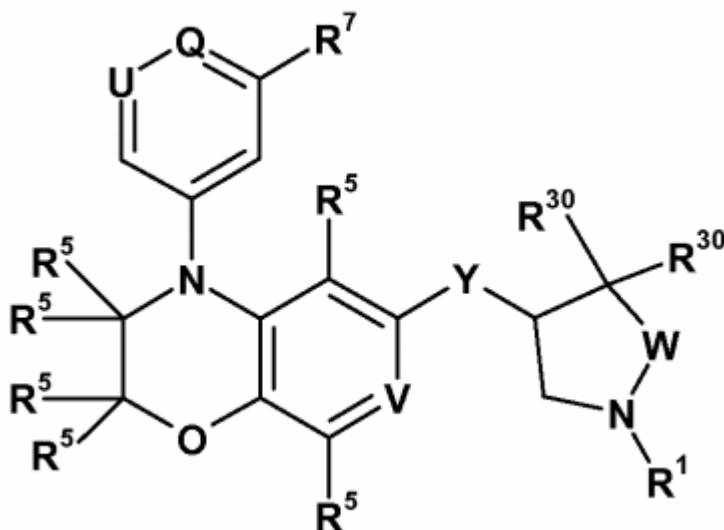
En este sentido, por favor note que el anillo D junto con el anillo de 5 miembros con el que está fusionado forman un grupo de naturaleza aromática. De hecho, todos los compuestos de D1 contienen un anillo bicíclico fusionado de carácter aromático, por lo que este documento no ofrece **ninguna enseñanza** que motive a la persona versada en la materia a sustituir dicho grupo aromático con un grupo no aromático completamente distinto, como lo es el núcleo **no aromático** de hexahidropiridooxazina de los compuestos de esta invención.

Adicionalmente, realizar ese tipo de modificaciones no corresponde a una práctica normal o rutinaria dentro de la química medicinal, pues en el campo de del diseño de

fármacos, se espera *a priori* que **cualquier modificación estructural** de un compuesto farmacológicamente activo, en ausencia de una correlación establecida entre las características estructurales y la actividad, altere el perfil de actividad farmacológica de la estructura inicial. Adicionalmente, es imposible generar conclusiones en este aspecto basándose únicamente en las propiedades que mostró un grupo en particular cuando éste es empleado en una clase de compuestos completamente distinta.

Por lo anterior, resulta claro que D1 carece de las enseñanzas suficientes para motivar a la persona versada a sustituir un motivo estructural aromático con el núcleo estructural no aromático de hexahidropiridooxazina. En este sentido, se hace necesario un documento adicional que proporcione las enseñanzas suficientes para subsanar estas falencias, el cual el examinador considera que es D2.

Sin embargo, D2 se relaciona con la necesidad de proporcionar inhibidores de la PI3K que puedan ser usados en el tratamiento de múltiples condiciones como desordenes autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, inmunopatologías asociadas a enfermedades o infecciones, enfermedades de las vías aéreas, rechazo de trasplantes, o cáncer. Para resolver este problema, D2 proporciona derivados de benzooxazina con la siguiente estructura.



Por favor note que los compuestos de D2 son **completamente distintos a los de esta invención**. En este sentido, como no existe ninguna similitud estructural, la persona versada en la materia no encontraría ninguna guía o enseñanza útil que le permitiera llegar obviamente a los compuestos de esta invención.

Es más, teniendo en cuenta que los compuestos de D2 son completamente distintos, y que este documento ni siquiera se dirige al mismo problema técnico, la persona versada en la materia no habría consultado D2 en busca de inspiración para desarrollar compuestos

como los de esta solicitud. Por tanto, D2 no puede anticipar la invención reclamada con todas sus características, por lo que esta es inventiva frente a dicho documento.

Ahora, sobre la combinación de enseñanzas de D1 y D2, que el examinador considera es suficiente para incitar a la persona versada en la materia para modificar la estructura central de D1, de forma que incluya un residuo no aromático de hexahidropiridooxazina, supuestamente divulgado en D2, derivando así en la presente invención. Por favor note que los núcleos estructurales de D1 y D2 son ambos **aromáticos**, por lo que su combinación llevaría inevitablemente a una estructura **aromática**, que no corresponde con la hexahidropiridooxazina de los compuestos de esta solicitud, indicando la existencia de nivel inventivo.

Adicionalmente, dicha combinación ni siquiera sería realmente posible dada la incompatibilidad estructural entre los compuestos de D1 y los de D2. En este sentido, dadas las diferencias tan abismales entre las estructuras de los compuestos de D1 y D2, no existe una similitud que indique claramente cuál podría ser el grupo o el residuo a modificar, por lo que cualquier combinación entre estos documentos sería netamente aleatoria.

Además, la persona versada en la materia ni siquiera se habría visto motivada a combinar dichos documentos debido a que D1 se refiere a inhibidores de MAGL mientras que D2 divulga inhibidores de PI3K. En este sentido, la persona versada no habría combinado estos documentos, teniendo una expectativa razonable de éxito ya que, como se indicó arriba, que un grupo específico demuestre ser activo frente a una proteína objetivo, no implica que también sea activo frente a otras proteínas distintas.

Así, la única manera de considerar que la combinación de características estructurales de dos grupos de compuestos tan diferentes entre ellos podría, de alguna manera, derivar en la invención reclamada, es teniendo conocimiento previo de la materia de esta solicitud, lo que implica un análisis en retrospectiva, inaceptable para la evaluación del nivel inventivo. Para estudiar correctamente el nivel inventivo, el examinador debe hacer el intento intelectual de ponerse en la posición de la persona versada en la materia **previo al desarrollo de la invención**, y considerar si hubiera existido **motivación** para consultar y/o combinar las enseñanzas de los documentos del estado del arte, independiente de si dicha persona tuviera o no la capacidad de hacerlo. Al hacer el ejercicio correcto, el examinador se dará cuenta que la invención no puede ser derivada, directamente y sin ambigüedades, a partir de los citados D1 y D2, por lo que es inventiva sobre el arte previo.

Teniendo en cuenta lo anterior, y en vista de las diferencias estructurales anteriormente mencionadas, es evidente que la persona versada en la materia no habría encontrado motivación o indicación en D1 o en D2, para modificar los compuestos de D1 con el fin de obtener compuestos tales como se reclaman en la presente solicitud.

Por lo tanto, ha sido demostrado que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

6. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **19432**, solicito amablemente se me notifique para realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **208 a 219** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **11 reivindicaciones**.

8. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

LLOREDA·CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**