

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 "COMPUESTOS"- Clase C07D 471/14 - Expediente número NC2020/0016106.

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

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **19422** en relación con la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, así como 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 y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPITULO REIVINDICATORIO

3.1. MODIFICACIÓN AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Examinador en el Concepto Técnico. Los cambios realizados se resumen a continuación:

- Las **reivindicaciones 4 a 6** originalmente presentadas fueron eliminadas, y tanto la enumeración como las dependencias de las reivindicaciones posteriores fueron debidamente reajustadas.
- En las **reivindicaciones 1 y 2** se limitaron las definiciones del sustituyente *B* a "*fenilo o piridinilo*" y del sustituyente *C* a "*tiazolilo*". Dicha modificación se encuentra sustentada en la página 15, líneas 18 a 20 y 27 a 29 de la descripción.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **12 reivindicaciones**, que encuentran pleno sustento en la descripción y **no amplían** el alcance de la invención tal como fue presentada en un principio.

Lo anterior da cumplimiento a las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. **OBJECIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Con respecto a la concisión y soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio estudiado, el Examinador realiza las siguientes observaciones:

- *"Esta oficina informa que los términos "arilo" y "heteroarilo" que se usan para definir los anillos B y C no son concisos y pueden abarcar definiciones que no se encuentran en la descripción. De la lectura de la descripción, se aprecia que los compuestos efectivamente sintetizados y probados son aquéllos donde B es fenilo o piridinilo y C es tiazolilo."*

Respecto a esta objeción, llamo la atención del Examinador a las modificaciones presentadas en el **numeral 3.1** del presente memorial, donde la definición del sustituyente B se limitó a "fenilo o piridinilo" y el sustituyente C se limitó a "tiazolilo", como alternativas que están debidamente sustentadas en la descripción.

Por tal motivo, solicito que se considere como superada esta objeción.

- *"Las definiciones para R1 a R9, así como sus posibles combinaciones y permutaciones producen un número muy alto de posibles compuestos, muchos de ellos sin sintetizar o probar. Se sugiere limitar el alcance de la invención teniendo en cuenta que exista una razonable generalización de la materia efectivamente probada en la descripción y que tenga soporte en la descripción."*

Frente a esta objeción, manifiesto mi desacuerdo dado que los sustituyentes mencionados están debidamente definidos en la **reivindicación 1**, con una cantidad limitada de opciones para las posibles combinaciones, mientras que la **reivindicación 2** comprende alternativas incluso más limitadas para los sustituyentes R^1 a R^9 . Además, según la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad:

"Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes, o modos específicos divulgados en la descripción." (pág 86, énfasis añadido)

En este caso, las reivindicaciones mencionadas se presentan como generalizaciones razonables de los compuestos sintetizados y sometidos a las pruebas biológicas correspondientes, al contemplar todas las variantes divulgadas en la presente solicitud y

definir el alcance de la solicitud mediante la divulgación de alternativas específicas para los sustituyentes de la fórmula I.

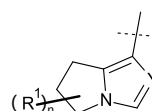
En vista de lo anterior, solicito dar por superada esta objeción y señalo que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador, y cuenta con la suficiente claridad, cumpliendo a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

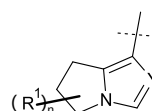
4. NIVEL INVENTIVO

El Examinador objeta el nivel inventivo de la **reivindicación 1**, a la luz del documento WO2017004383 (**D1**), que compuestos moduladores de la actividad EGFR y composiciones que los contienen, los cuales son adecuados para el tratamiento de enfermedades.

El Examinador afirma que **D1** es el estado del arte más cercano a la materia de la reivindicación independiente, con la diferencia de que el sustituyente A de la fórmula I de la presente invención contiene una definición distinta a la del documento citado. Sin embargo, él afirma que dicha diferencia no tiene ningún efecto diferente al anticipado por el objeto de D1, debido a que la inhibición de EGFR para tratar el cáncer ya había sido divulgado por **D1**.

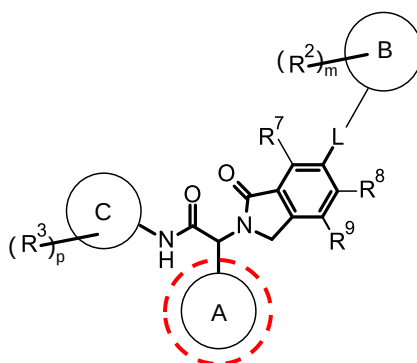
Sumado a ello, el Examinador afirma que el reemplazo de los anillos aromáticos en la fórmula por su actividad bioisótera es una actividad ya conocida por una persona versada en la materia, de manera que él también asegura que dicha persona estaría motivada a



reemplazar el sustituyente fenilo en **D1** por su bioisótero , alcanzando el objeto de la **reivindicación 1** y haciéndola obvia.

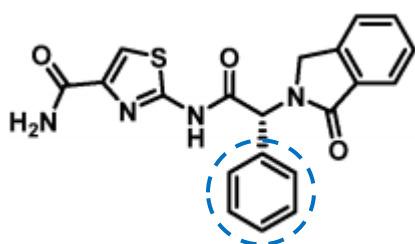
Frente a este señalamiento, me permito manifestar mi desacuerdo con el Examinador en vista de los argumentos desarrollados a continuación.

En primer lugar, el bioisótero mencionado en el análisis se ubica en la posición del sustituyente A de la fórmula I de la presente solicitud, resaltada con un círculo rojo a continuación:

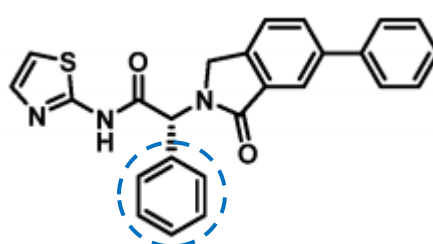


Fórmula I (Reivindicación 1)

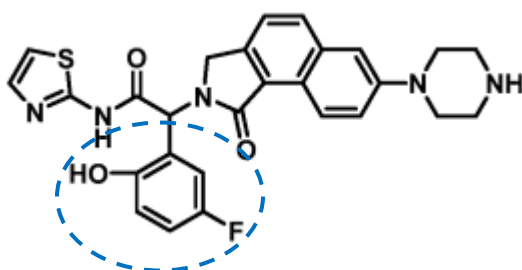
Del análisis de los 159 compuestos sintetizados y probados en el documento **D1**, se encuentra que el sustituyente en la posición equivalente al sustituyente A de la presente solicitud en la mayoría de los casos consiste en el grupo fenilo (círculos azules), bien sea solo, o sustituido, como se presenta a continuación:



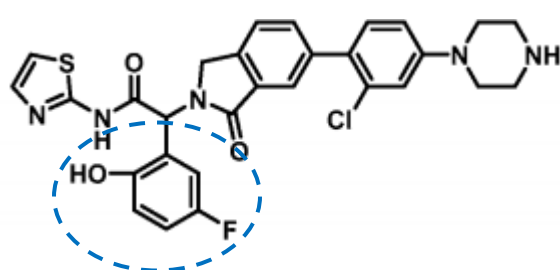
I-17 (D1)



I-59 (D1)

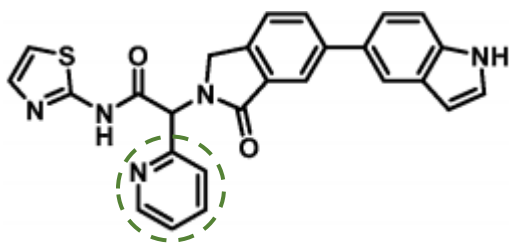


I-126 (D1)

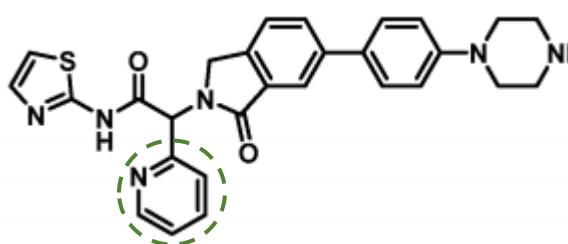


I-145 (D1)

De los anteriores, se diferencian los compuestos de los Ejemplos I-123 e I-124 donde se reemplaza dicho fenilo por el grupo piridinilo (círculos verdes):

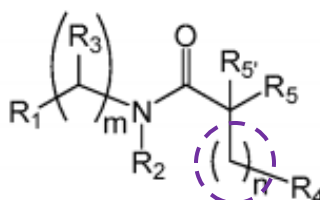


I-123 (D1)

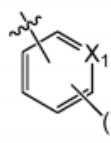


I-124 (D1)

Sin embargo, ninguno de estos grupos se asemeja siquiera al sustituyente A de la presente solicitud, es más, en la Fórmula (I') de **D1** la definición para el sustituyente R4 (círculo morado) es la siguiente:

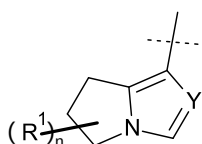


Fórmula (I') (D1)



"(...) R4 es alquilo (C₁-C₃) o alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), halógeno, NO₂, NH₂, (CH₂)_qOH, S(O)_rR₂₃, y CN (...)" (**Reivindicación 1, D1**)

Por lo que **no hay forma de que una persona versada en la materia logre deducir**



el grupo equivalente al sustituyente A de la fórmula I de la presente solicitud, a partir de las enseñanzas del documento citado.

Además, los resultados de las pruebas biológicas presentados en la Tabla 2 del documento D1 indican que la actividad de inhibición de los compuestos I-123 y 124 se clasifica como la más baja, según lo mencionado en el párrafo [0079] de la descripción:

"Datos de inhibición de una línea celular EGFR T790M/L858R Ba/F3. A indica un % de inhibición de alrededor del 75%; B indica un % de inhibición de entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 75%; C indica un % de inhibición de entre aproximadamente el 25% y aproximadamente el 50%; y D indica un % de inhibición de entre aproximadamente 0% y aproximadamente 25%." (énfasis añadido)

Mientras que, para otros compuestos, como el I-17 y el I-59 presentados anteriormente, se clasificó su actividad inhibitoria como A y C, respectivamente. De esta manera, se puede concluir que **un experto en la materia de por sí no se vería motivado a reemplazar el fenilo en la posición de R4 de la fórmula I' por algún otro grupo que disminuya la actividad inhibitoria de EGFR.**

Por otro lado, es importante mencionar que de por sí el cambio de un grupo funcional en una molécula es impredecible debido a que se deben tener en cuenta diversos factores, como lo menciona Moreira et al, en su artículo *Bioisosterism: A Useful Strategy for Moléculas MOdification and Drug Design*:

"Por lo tanto, cualquier reemplazo bioisotérico debe ser precedido rigurosamente por un análisis cuidadoso de los siguientes parámetros:

a) el tamaño, el volumen y la distribución electrónica de los átomos o las consideraciones sobre el grado de hibridación, polarizabilidad, ángulos de enlace y efectos inductivos y mesoméricos en el momento del montaje;

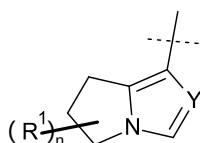
b) grado de solubilidad lipídica y acuosa, de modo que permita predecir la alteración de las propiedades fisicoquímicas tales como logP y pKa;

c) reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisotéricas, principalmente para predecir alteraciones significativas en los procesos de biotransformación, incluso para la eventual alteración del perfil de toxicidad relativo a los principales metabolitos;

d) factores conformacionales, incluida la capacidad diferencial de formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares o intramoleculares." (pág. 25, énfasis añadido)

Por ende, para que una persona versada en la materia se vea motivada a realizar el cambio del sustituyente fenilo particularmente por el sustituyente A definido en la presente solicitud, **necesita evaluar los parámetros anteriormente mencionados, lo que significa que el reemplazo mencionado no es obvio**. Sumado a ello, si bien es cierto que en el artículo se plantean reemplazos del sustituyente fenilo por otros grupos heterocíclicos, **ninguno de ellos corresponde o se asemeja al sustituyente mencionado**.

En conclusión, resalto que la materia de la **reivindicación 1**, y de las reivindicaciones dependientes de ésta, **no es obvia** a la luz del documento **D1** escogido por el Examinador ni del artículo científico empleado como soporte para el análisis, ya que realmente **no habría motivación alguna para reemplazar el sustituyente R⁴ de D1 por el grupo**



como un bioisómero propuesto por el arte previo, para alcanzar el objeto de la materia reivindicada. De igual forma, a la luz de los resultados obtenidos para

la actividad inhibitoria de EGFR en el documento **D1**, **tampoco habría motivación para reemplazar el sustituyente fenilo de R_4 por algún otro grupo que disminuya la actividad biológica de los compuestos, mucho menos por un grupo que ni siquiera está contemplado dentro de las posibles opciones.**

Así pues, del análisis anterior se concluye que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de nivel inventivo estipulado en el Artículo 18 de la *Decisión Andina 486 de 2000*.

5. CONCLUSIÓN

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

En virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado por el señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos de fórmula I inhibidores de EGFR reclamados en la solicitud bajo estudio cumplen con el requisito de nivel inventivo, demostrando así de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

Por lo tanto, amablemente me permito solicitar que se reconozca el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad y se proceda a conceder para el mismo la protección solicitada.

6. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Por último, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **19422**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **142 a 151** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.1** del presente memorial, constituido por **12 reivindicaciones**.

8. Adicionalmente, informo que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas 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

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