

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2020/0012484** solicitud de patente de invención a favor de **e KEZAR LIFE SCIENCES** Título: **INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE PROTEÍNAS BASADOS EN TRIAZACICLODODECANSULFONAMIDA ("TCD")**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

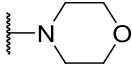
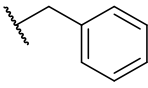
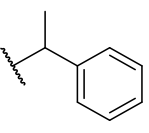
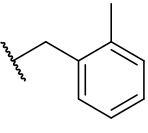
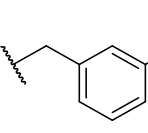
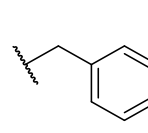
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 16496 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 11 de octubre de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente las objeciones de novedad de la presente solicitud, sino que además se establece de manera irrefutable la patentabilidad de la solicitud en estudio:

1. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Se eliminaron las reivindicaciones 2, 5, 6, 8 a 11, 14, 16, 17, 19 a 26, 33 a 38, 45 a 50, 55 y 60 a 78.
- En la reivindicación 1 para el sustituyente R^2 se eliminaron las opciones alquilo C_{1-6} , $N(R^5)_2$, cicloalquilo C_{3-8} , (anterior reivindicación 26) y para el sustituyente R^3 se eliminó la opción arilo C_{6-10} .
- En la nueva reivindicación 6 se incluyó la característica de " R^1 exhibe estereoquímica S" de la anterior reivindicación 14.
- En la nueva reivindicación 7 se incluyó la característica de R^1 es $=CH_2$.
- En la nueva reivindicación 9 se eliminó la opción "morfolinilo".

- En la nueva reivindicación 10 se indica que los sustituyentes opcionales son del sustituyente R^2 .
- La nueva reivindicación 10 incluye: “o R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y CN”.
- En la nueva reivindicación 12 se eliminó la opción .
- En la nueva reivindicación 16 se eliminó la opción arilo C_{6-10} .
- En la nueva reivindicación 17 se eliminó la opción fenilo.
- En la nueva reivindicación 18 se eliminaron las opciones: , , , , .
- En la nueva reivindicación 23 se eliminó la opción isobutilo del sustituyente $X-R^3$.
- En la nueva reivindicación 24 se incluyó la tabla A con 172 opciones de compuestos.
- Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 26-28 para citar compuestos específicos de la Tabla A de la reivindicación 24.
- se ajustó la numeración y dependencias del todo el capítulo reivindicatorio.

Considero importante mencionar que las anteriores modificaciones cuentan con amplio sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud y que las mismas no incurren en ampliación de la materia reclamada. Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Excepción de Patentabilidad

El señor examinador indica que las reivindicaciones 60 a 78 incluyen métodos de tratamiento lo cual es materia no patentable bajo la normatividad vigente. Como respuesta a lo anterior me permito indicar que dichas reivindicaciones fueron eliminadas como se expuso en el punto anterior. Por lo tanto, considero superada dicha objeción.

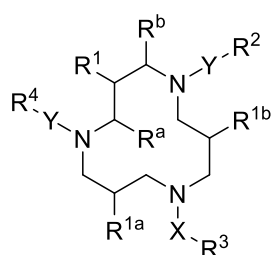
3. Novedad

Respecto a la objeción de falta de novedad en la que el señor examinador sostiene que la materia reclamada en la reivindicación 1 no es nueva a la luz de las enseñanzas de los documentos Chawla et al., 2016 (D1) y US5663161 (D2), respetuosamente me permito

señalar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 16496, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina basada en los siguientes argumentos:

i) En primer lugar me permito llamar la atención del señor examinador en la modificación realizada al capítulo reivindicatorio en la que se definieron particularmente las características esenciales de los compuestos reclamados con el ánimo de dar mayor claridad y permitir al versado en la materia distinguir de manera irrefutable la novedad de la presente invención frente al arte previo citado.

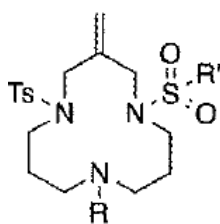
ii) La presente invención se refiere a inhibidores de secreción de proteínas basados en triazaciclododecansulfonamida ("TCD"), tales compuestos tienen una estructura de Fórmula (I)



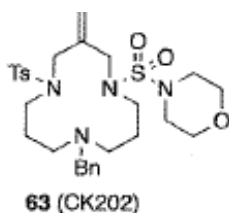
(I)

donde R^2 es heterocicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquenilo C_{3-7} , y R^3 es un residuo no arilo.

iii) Por su parte D1 divulga compuestos ciclotriazadisulfonamida (CADA) y análogos de CADA, compuestos que tienen una estructura:

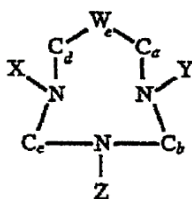


donde R es bencilo o CH_2 ciclohexilo, y R' es fenilo, naftilo o pirrolilo opcionalmente sustituido, y Ts indica tosilo ($SO_2-4-MePh$). También da a conocer un compuesto que no tiene un grupo arilo/heteroarilo R' : el compuesto 63, que tiene un R' de morfolina y un R de bencilo:



Cabe resaltar que CADA es un compuesto donde R¹ es fenilo y R es bencilo.

iv) Ahora bien, D2 describe compuestos que tienen una estructura de fórmula (I):



(I)

donde X y Y pueden ser grupos arilo (Ar), sulfonilo, carbonilo o alquilo y preferiblemente al menos uno de X y Y es un grupo arilo, donde W es un "carbono puente" y Z es H, Ar, sulfonilo, carbonilo, alquilo o un grupo arilo fusionado, donde el grupo Ar puede ser un grupo Ar alquilo, Ar carboxilo o Ar sulfonilo y X y Y no pueden ser ambos grupos alquilo. (columna 1, línea 55).

Con base en la anterior comparación, se puede evidenciar que **ninguno de los documentos citados revela ningún compuesto específico o estructura genérica con estas características seleccionadas específicas**. Es decir, el compuesto de fórmula (I) referido en el punto i) donde donde R² es heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalqueno C₃₋₇, y R³ es un residuo no arilo. Por lo anterior, dichas características distintivas proporcionan compuestos que son inventivos sobre D1 y D2. Además, vale la pena resaltar que las diferencias estructurales de los compuestos que tienen un resto heterocíclico en R² y un resto no arilo en R³ dan como resultado una actividad biológica sorprendente y que no había sido descrita ni sugerida en D1 ni en D2.

En este sentido, D1 divulga sus compuestos CADA como inhibidores de CD₄ y su impacto en la entrada del VIH en las células (resumen). D2 está dirigido al uso de sus compuestos como agentes antivirales y solo presenta datos sobre la actividad de los compuestos contra varios virus, cepas de VIH (Ejemplos 1-3) y HCMV, RSC, herpes e influenza (Ejemplo 5). Por lo tanto, no hay sugerencias para la persona versada en la materia sobre otras actividades que no sean antivirales a partir de los datos en D2.

Por el contrario, la presente invención revela que los compuestos reivindicados tienen actividades contra varios objetivos diferentes, incluidos PD1, Her3, TNF α e IL2, así como en líneas celulares de mieloma múltiple (H929 y U266), así como en un estudio de tumor de melanoma *in vivo*. (ver páginas 164-208 de la presente especificación). Estas actividades anticancerígenas y otras actividades no virales no están sugeridas por las descripciones en D1 y D2.

Adicionalmente, los compuestos de la presente solicitud exhiben una estabilidad mejorada en comparación con CADA. CADA tiene una estabilidad de microsomas hepáticos muy baja, lo que lo hace inadecuado para la administración *in vivo*: queda menos del 0,2 % al entrar en contacto con los microsomas en todas las especies probadas (ratón, rata, mono y humano) como se muestra en la Tabla 1 de la presente especificación donde A1 es CADA. Sin embargo, al cambiar los sustituyentes a compuestos como se reclama en la presente invención, se logra un aumento altamente deseable en la estabilidad. Por ejemplo, más del 70 % de A200 permanece en todas las especies analizadas. En ese sentido, la estabilidad mejorada de un número representativo de compuestos de la presente solicitud es una característica importante y nueva para el desarrollo de un fármaco candidato clínico promisorio.

Así las cosas, respetuosamente me permito indicar que tal y como lo indica el Manual Andino de Patentes (MAP) para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar de manera idéntica todas y cada una de las características técnicas esenciales de la invención¹. Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser detallada para que una persona del oficio pueda usar dicha información para ejecutar o explotar la invención².

En el presente caso, los compuestos de fórmula (I) reivindicados donde R² es heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquenilo C₃₋₇, y R³ es un residuo no arilo, son diferentes a la información relevada en el arte previo, por lo que dichos compuestos con propiedades definidas, específicas y demostradas en esta solicitud, sin duda son novedosos frente al arte previo citado.

En consecuencia, como se resalta en el Artículo 16 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse nuevas cuando la materia reclamada no está comprendida en el estado de la técnica tal y como se ha demostrado a lo largo de este memorial de respuesta. En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

¹https://www.comunidadandina.org/wpcontent/uploads/2022/08/Manual_ANDINO_CAN_2022_fv_por_paginas_.pdf Pág 171-172

² Proceso 209-IP-2005 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>)

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio
- Pago de la tasa por concepto de modificación

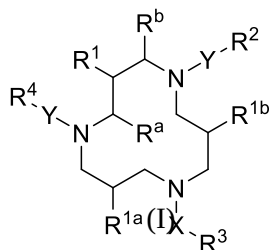
Atentamente,

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

REIVINDICACIONES

1.- un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

cada uno de R^a y R^b es independientemente H o alquilo C₁₋₃;

R¹ es H, OH, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, =CH₂, o =NOR⁵; o R¹ es cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆ y forma un grupo espiro con el anillo de carbono al que está unido;

cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente H o alquilo C₁₋₃;

R² es heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquenilo C₃₋₇;

R³ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₇ o heteroarilo C₂₋₆;

R⁴ es cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₉, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₂₋₉;

cada R⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₃ o alquilenilo C₀₋₂-arilo C₆₋₁₀;

X está ausente, alquilenilo C₁₋₃, C=O, o (C=O)O;

Y es SO o SO₂; y

cada grupo heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo tiene independientemente 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S.

2.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada Y es SO₂.

3.- El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R^a es H.

4.- El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,

caracterizado porque R^b es H.

5.- El compuesto o la sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R^1 es alquilo C_{1-3} o O-alquilo C_{1-3} .

6.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R^1 es CH_3 u OCH_3 y R^1 exhibe estereoquímica *S*.

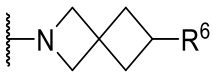
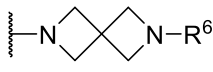
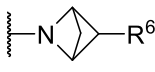
7.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque R^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo C_{3-6} y forma un grupo espiro con el carbono del anillo al que está unido o R^1 es $=CH_2$.

8.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque cada uno de R^{1a} y R^{1b} es H.

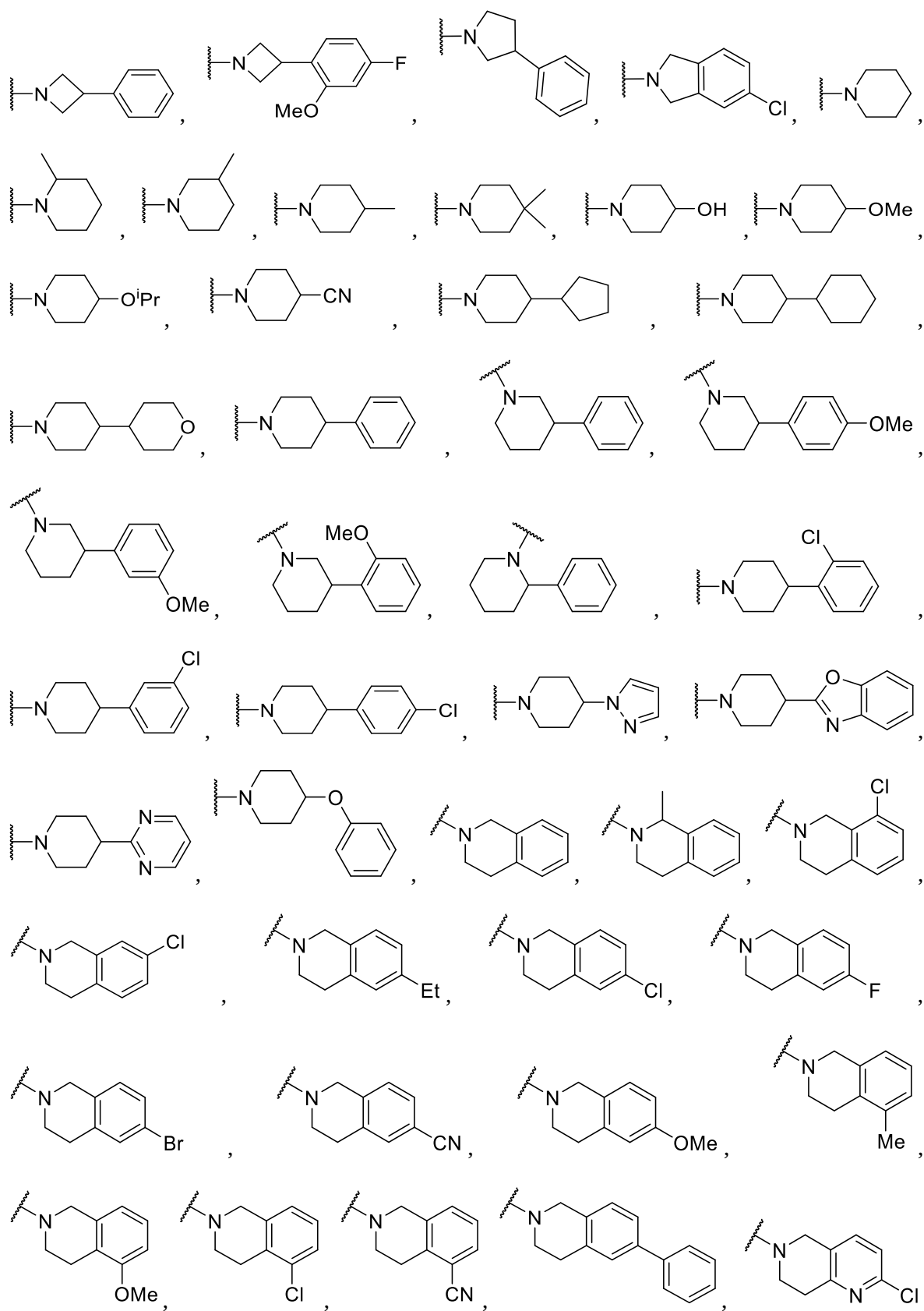
9.- El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R^2 comprende oxetanilo, azetidinito, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piranilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo o tetrahidropiridinilo.

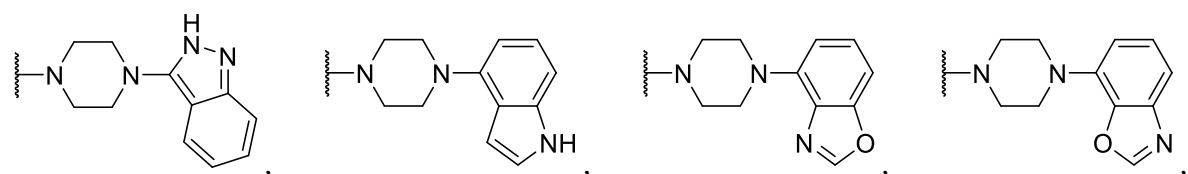
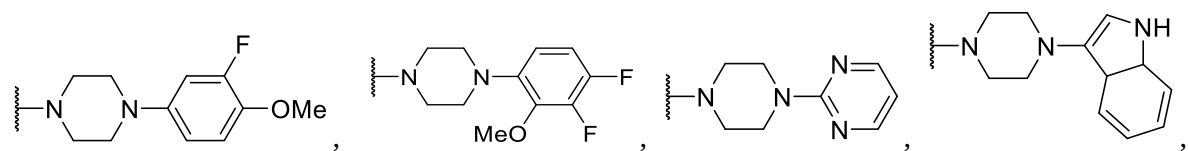
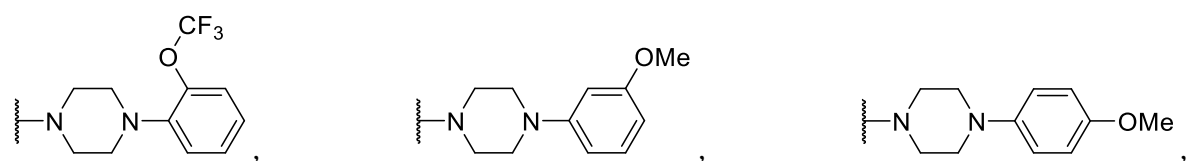
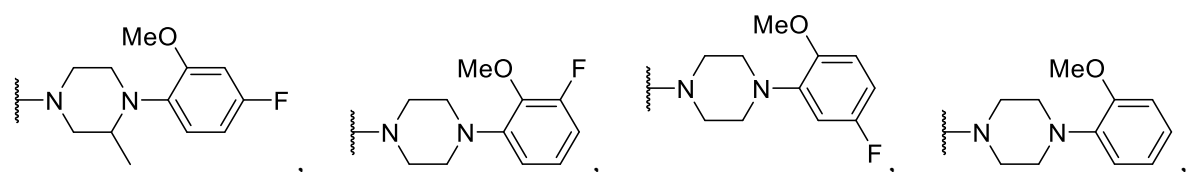
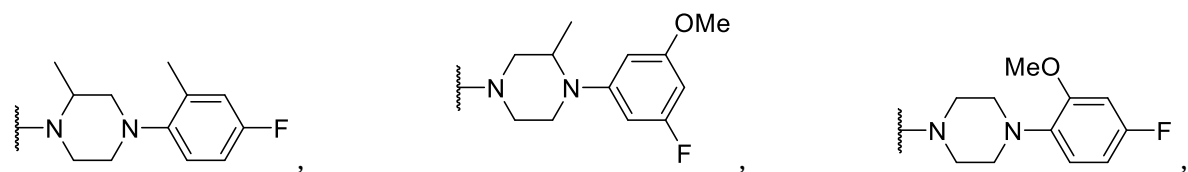
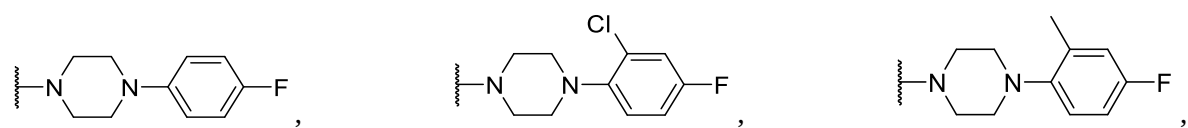
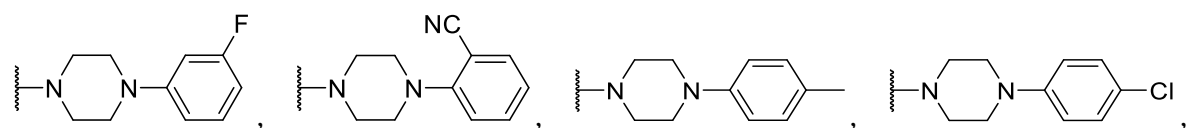
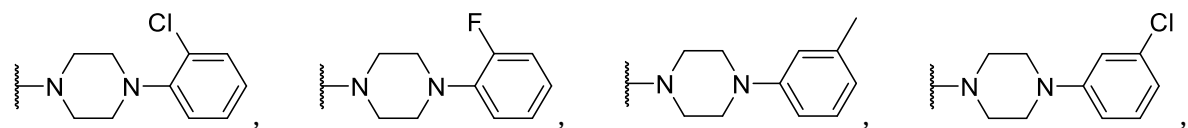
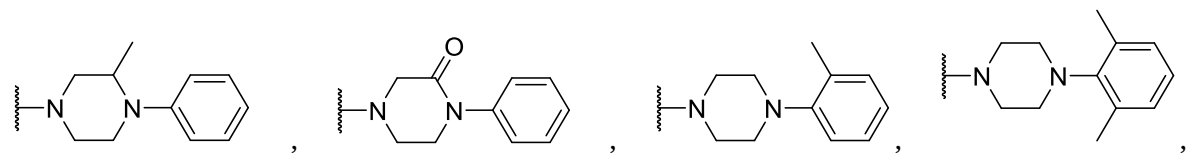
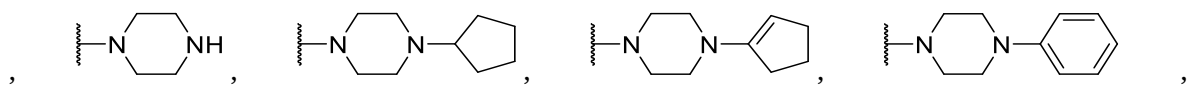
10.- El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque el heterocicloalquilo C_{3-7} o el heterocicloalqueno C_{3-7} de R^2 comprende un puente o un grupo espiro.

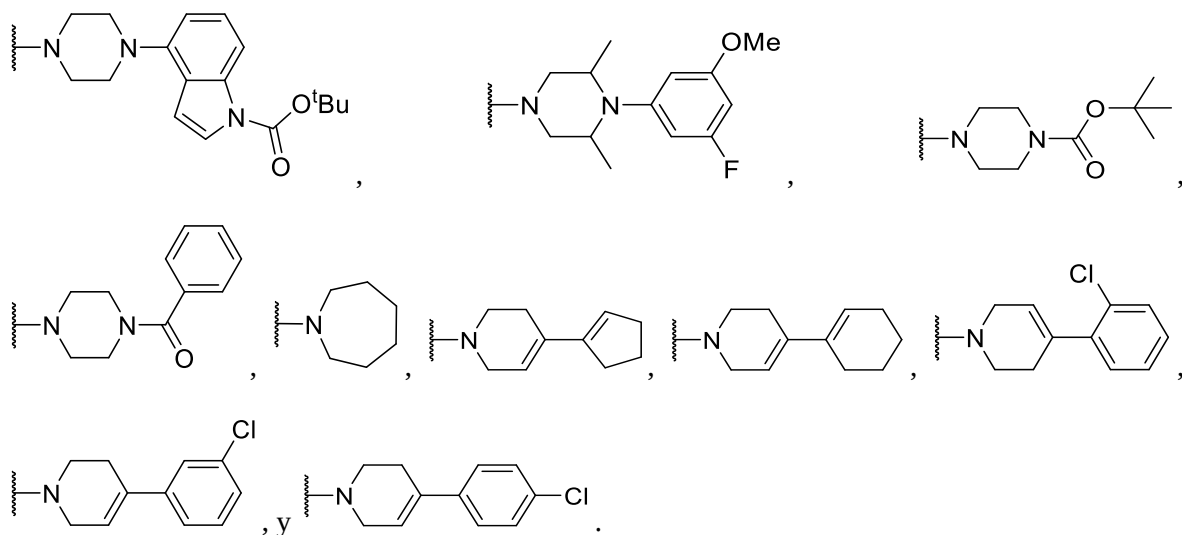
11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el heterocicloalquilo C_{3-9} que comprende un puente o un grupo espiro se selecciona del grupo que

consiste de, , , y , y R^6 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o arilo C_{6-10} , o R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y CN.

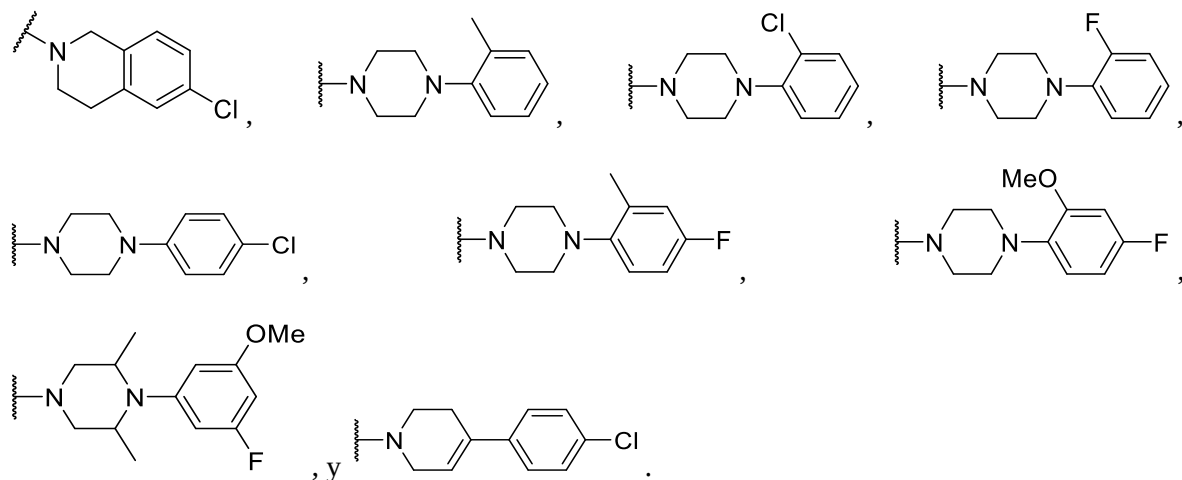
12.- El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R^2 se selecciona del grupo que consiste de







13.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque R^2 se selecciona del grupo que consiste de



14.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque X es alquileo C_{1-3} .

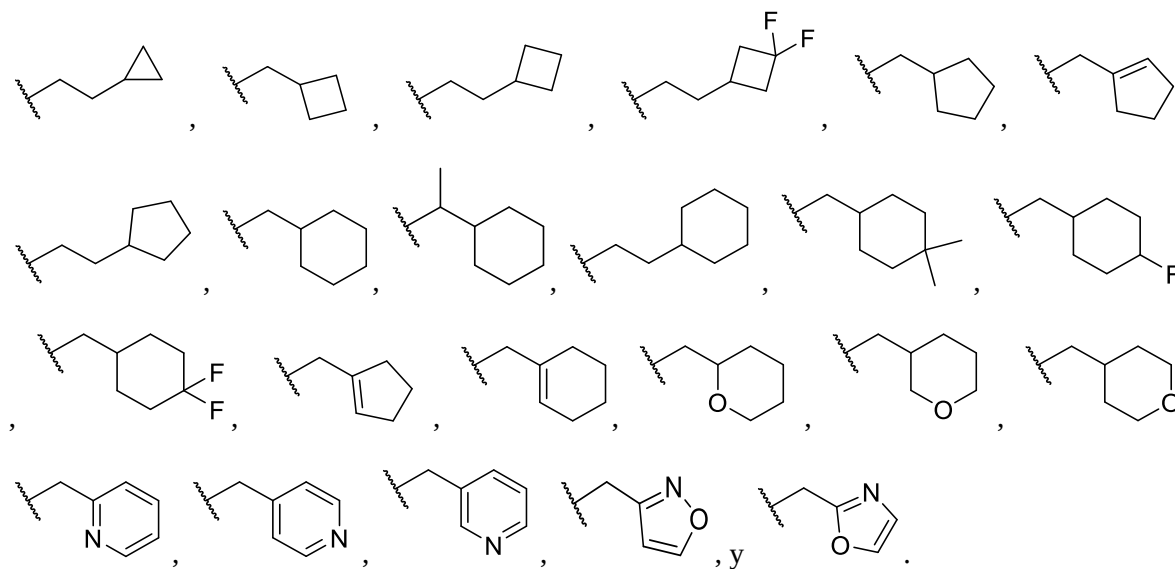
15.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque X es CH_2 , CH_2CH_2 , o $CH(CH_3)$.

16.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque R^3 comprende cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo C_{2-6} .

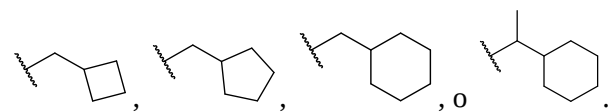
17.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque R^3 comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo,

ciclohexenilo, tetrahidropiraniilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo.

18.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque $X-R^3$ se selecciona del grupo que consiste de

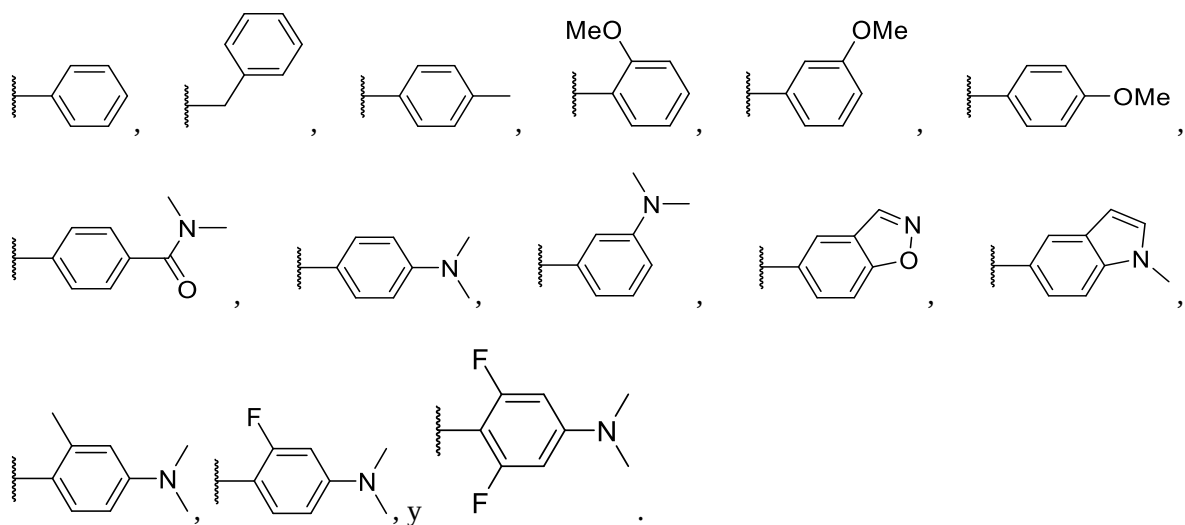


19.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque $X-R^3$ es



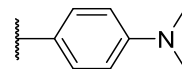
20.- El compuesto o sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque R^4 comprende arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-9} , y R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , $C(O)N(R^N)_2$ y $N(R^N)_2$, y cada R^N es independientemente H o alquilo C_{1-3} .

21.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R^4 se selecciona del grupo que consiste de



22.- El compuesto o sal de conformidad con la

reivindicación 21, caracterizado porque R⁴ es



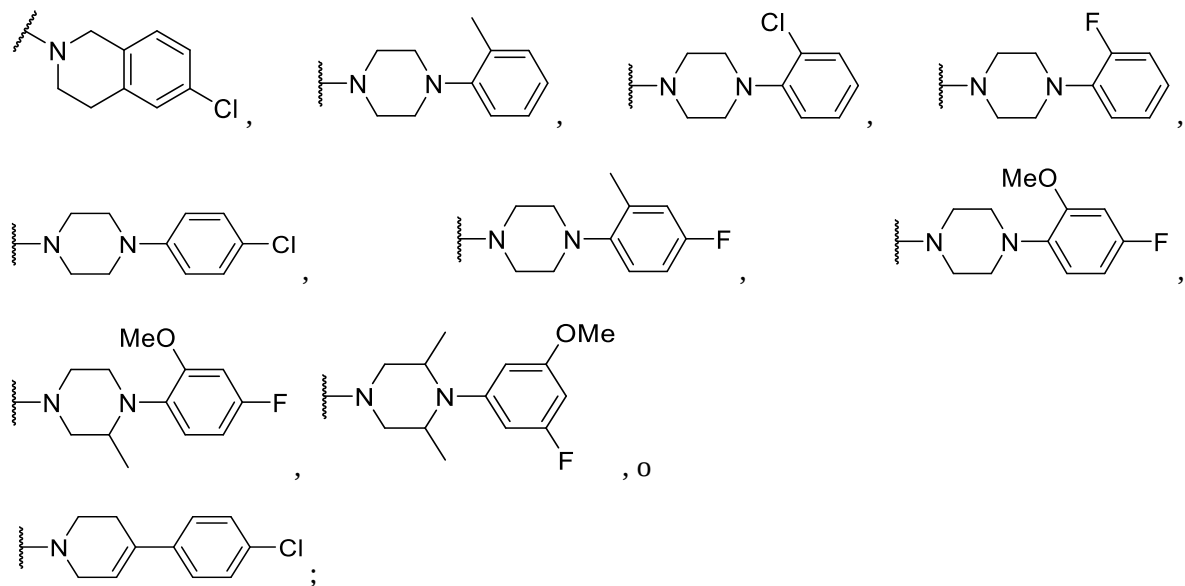
23.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado

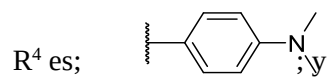
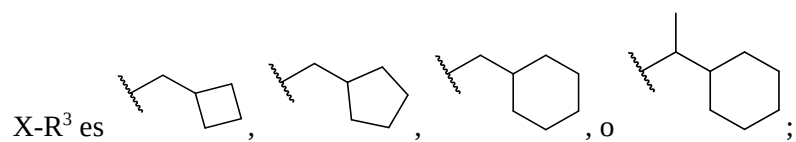
porque:

R^a, R^b, R^{1a} y R^{1b} son cada uno H;

R¹ es =CH₂ o CH₃;

R² es

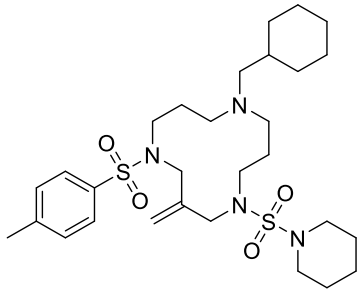
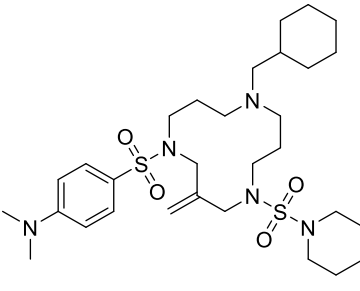
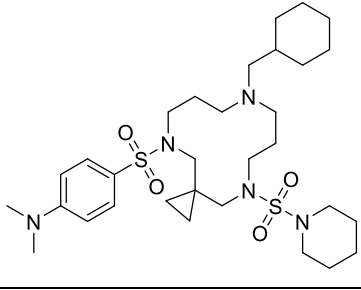
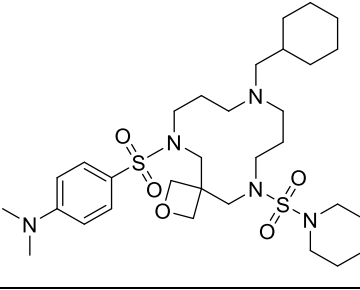
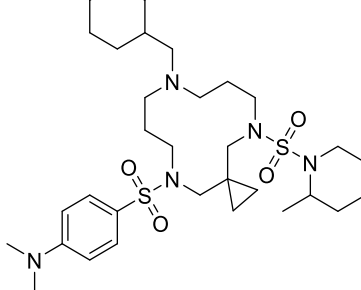
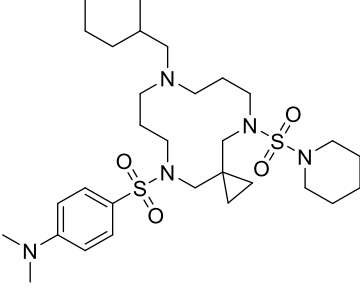


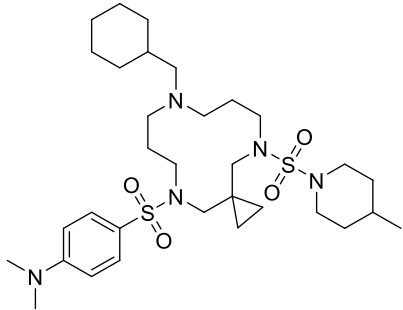
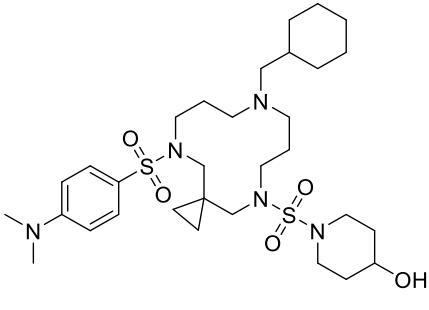
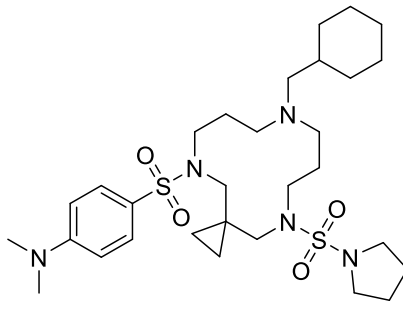
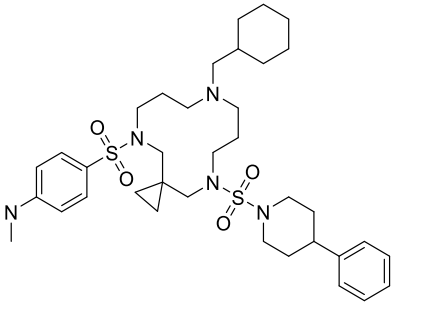
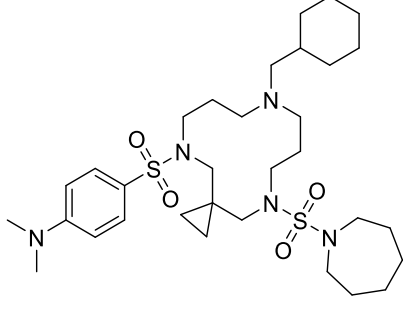
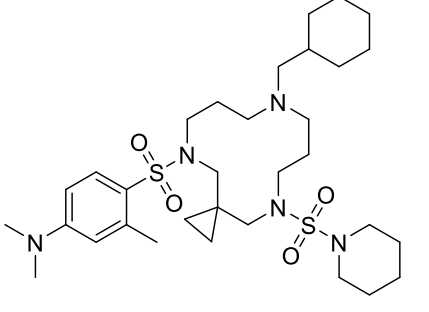
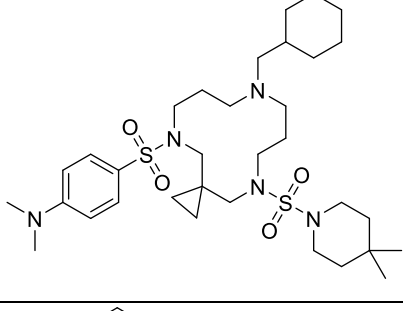
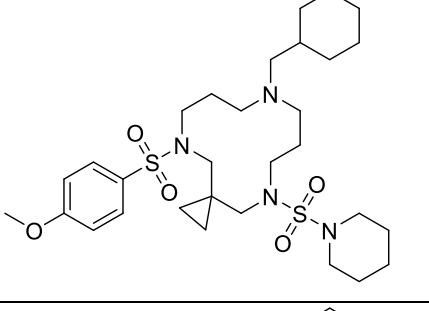
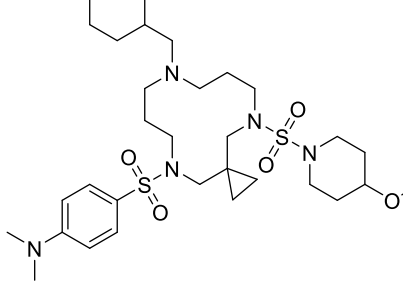
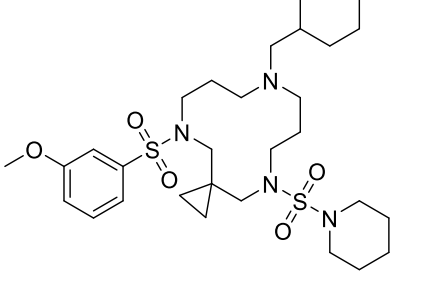


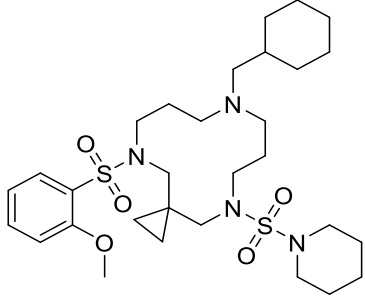
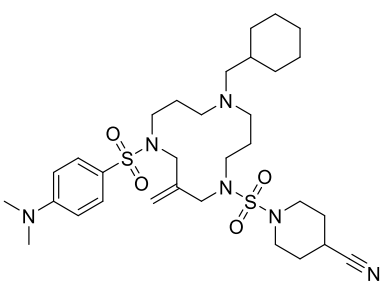
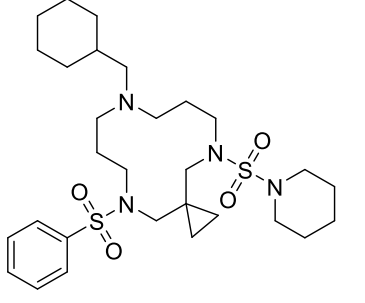
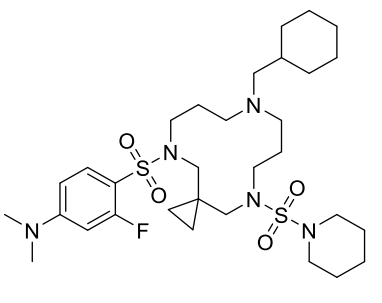
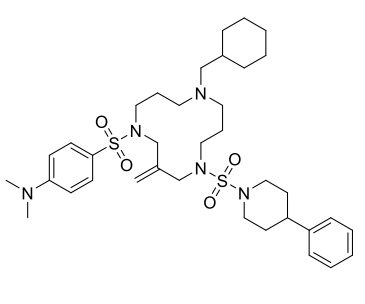
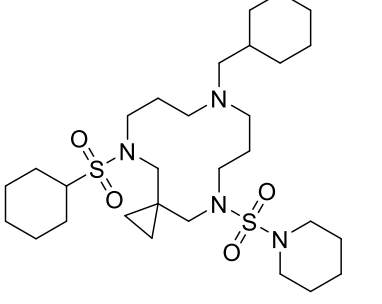
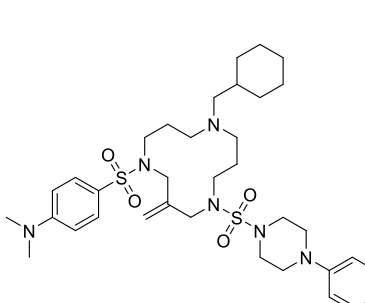
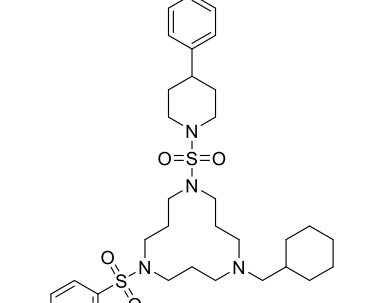
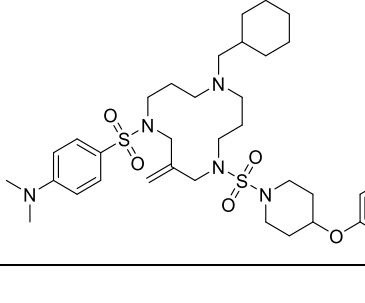
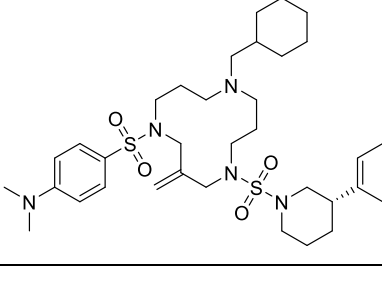
cada Y es SO₂.

24.- Un compuesto listado en el cuadro A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tabla A

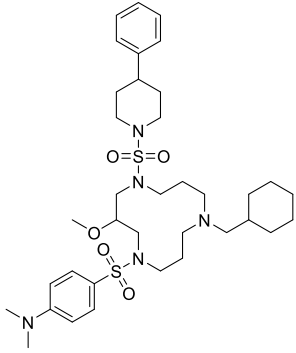
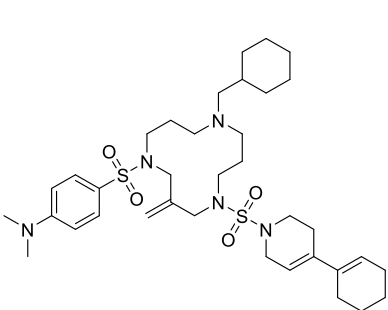
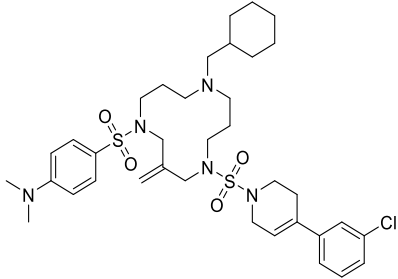
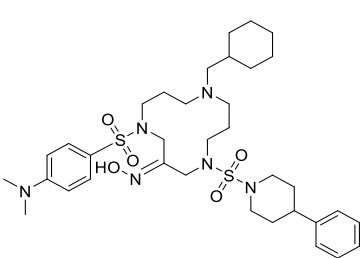
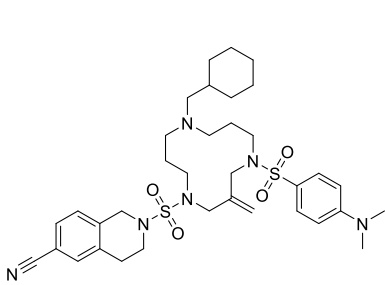
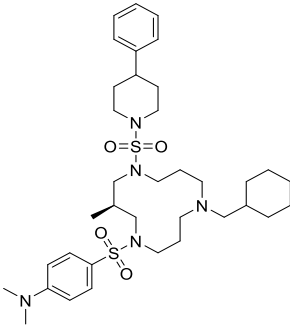
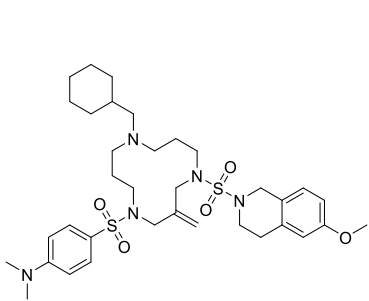
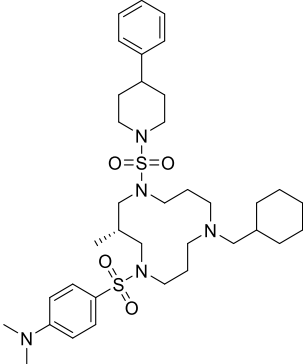
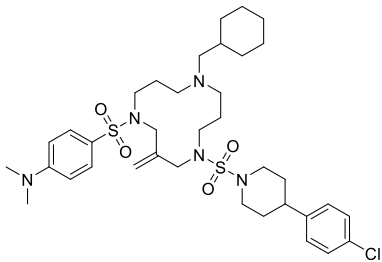
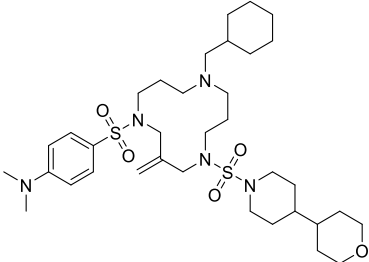
No.	Estructura	No.	Estructura
A5		A13	
A19		A17	
A20		A21	

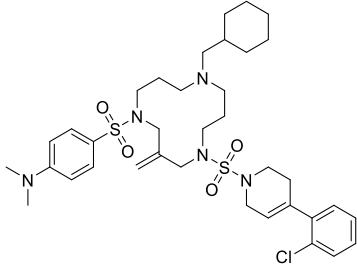
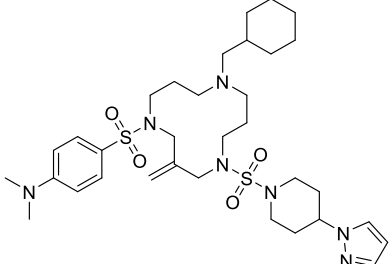
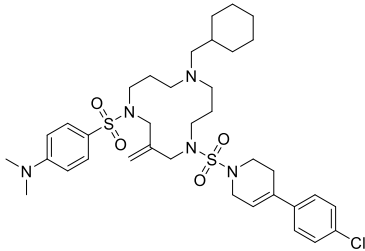
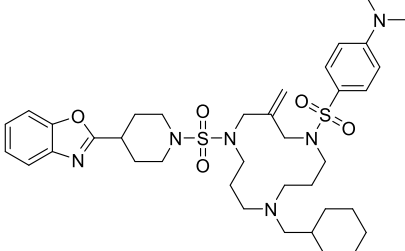
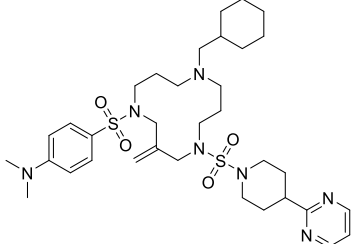
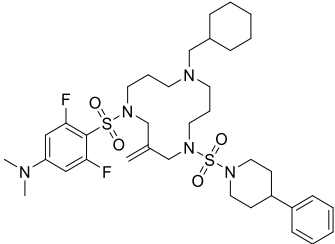
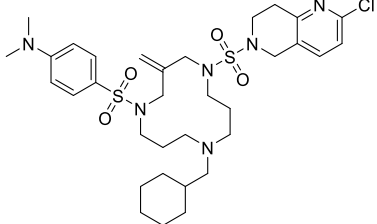
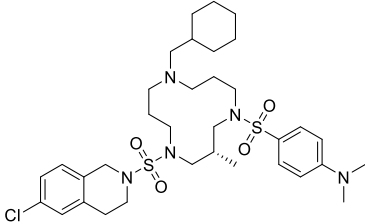
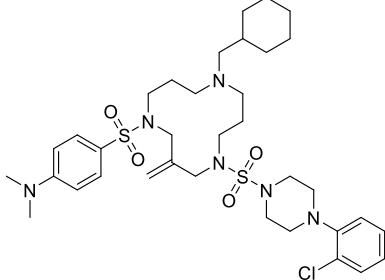
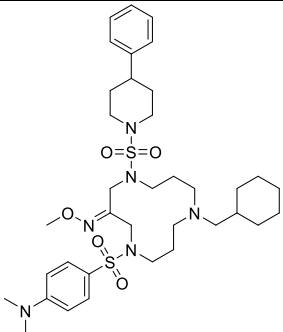
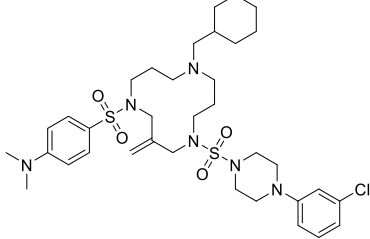
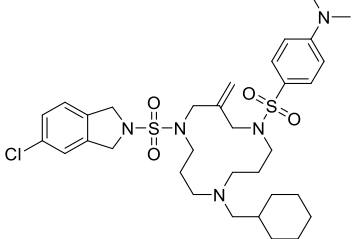
A22		A28	
A23		A29	
A25		A30	
A26		A31	
A27		A32	

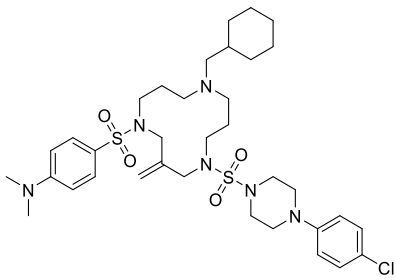
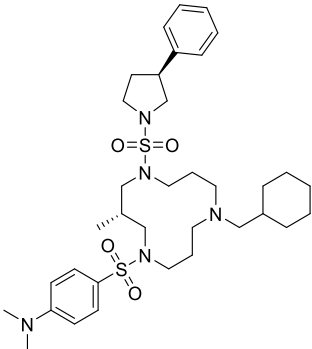
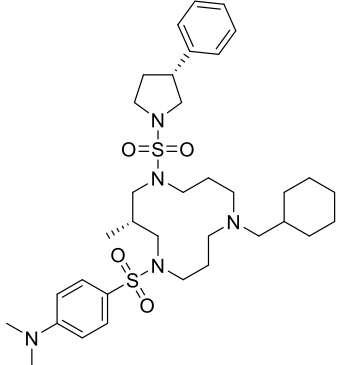
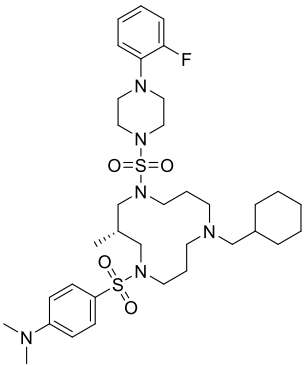
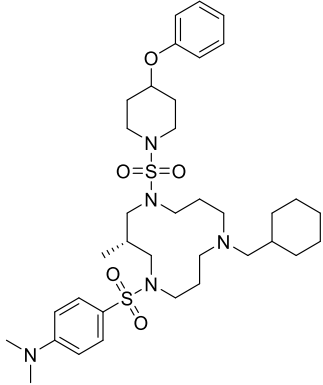
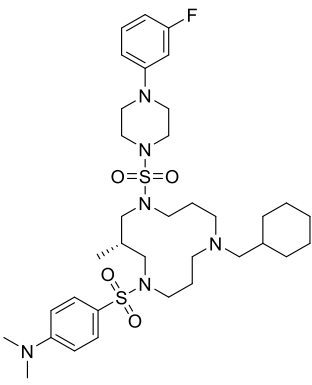
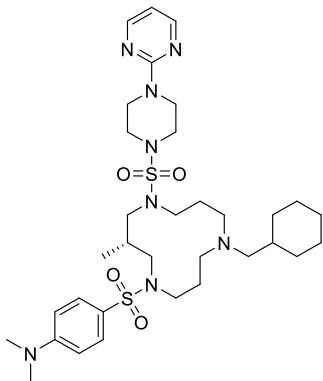
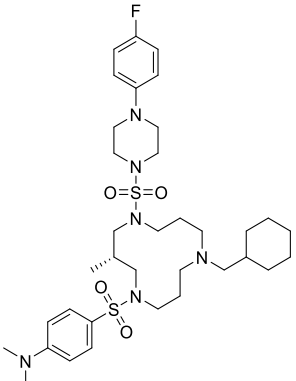
A33		A39	
A34		A40	
A35		A41	
A36		A42	
A37		A43	

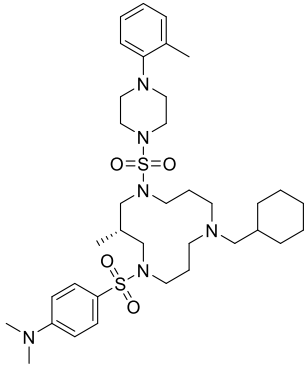
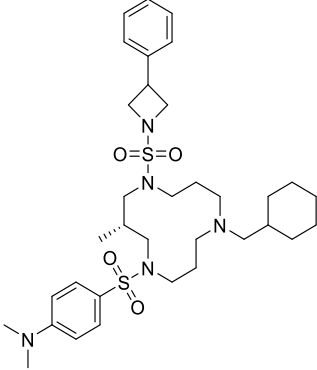
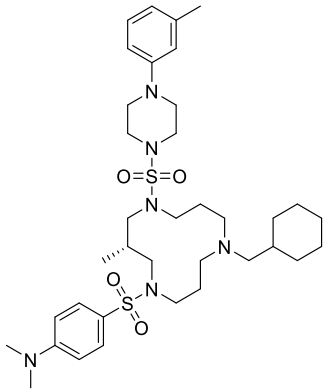
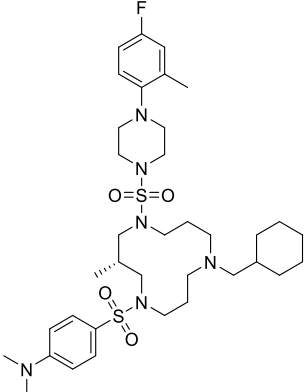
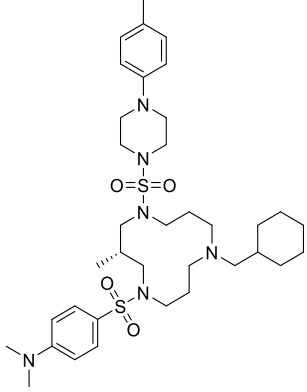
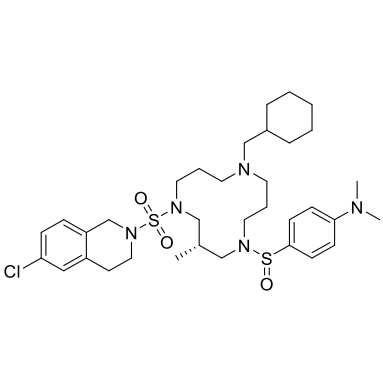
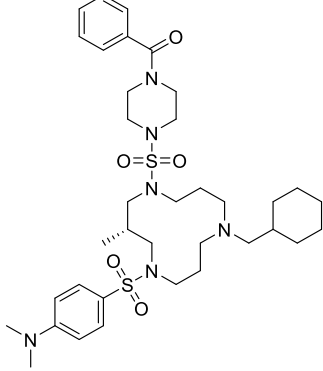
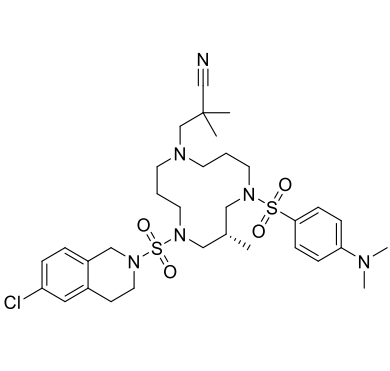
A38		A50	
A44		A51	
A46		A52	
A47		A53	
A48		A54	
A49		A55	

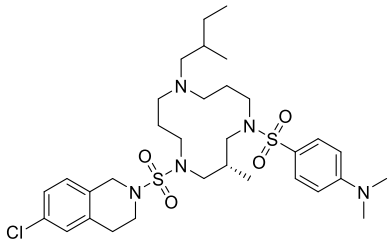
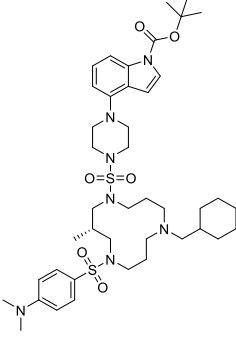
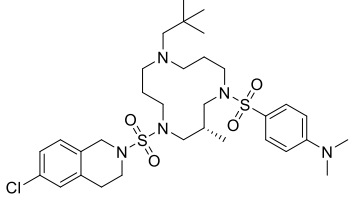
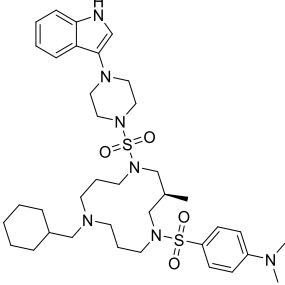
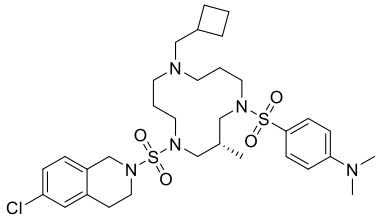
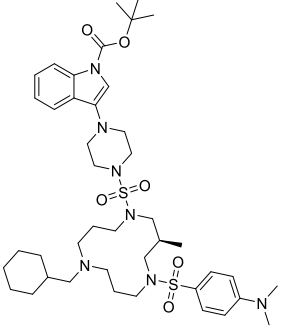
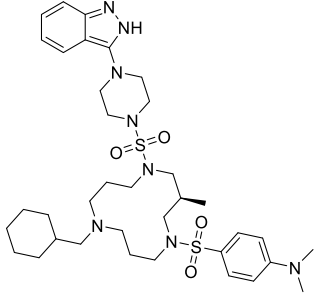
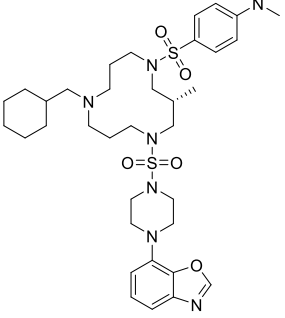
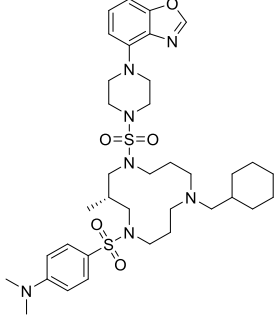
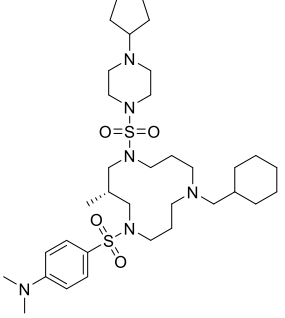
A56		A63	
A57		A64	
A58		A65	
A59		A66	
A60		A67	

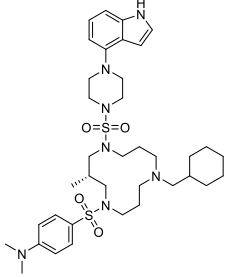
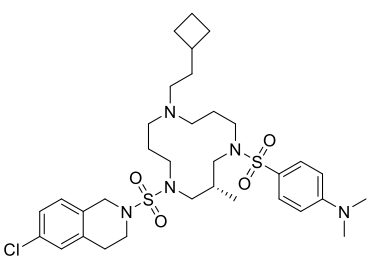
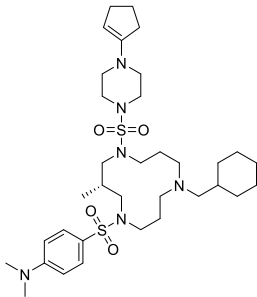
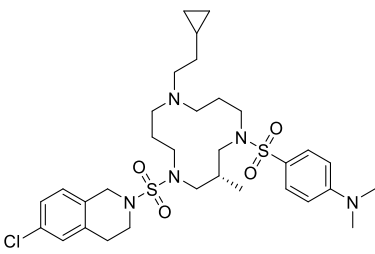
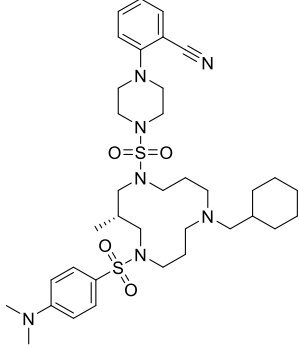
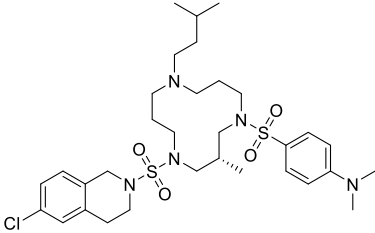
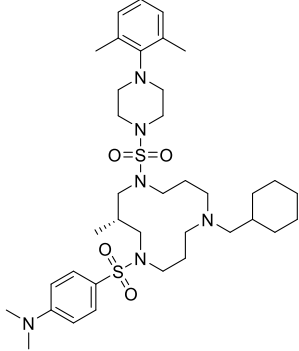
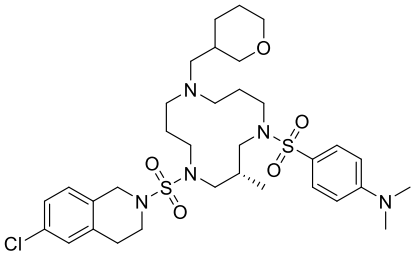
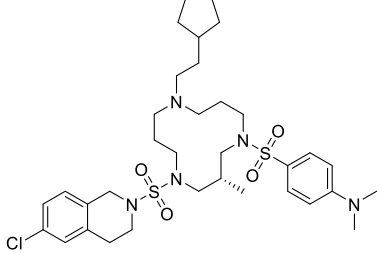
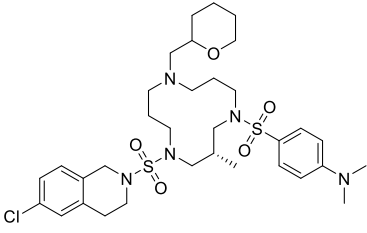
A61		A68	
A69		A75	
A70		A76	
A71		A77	
A72		A78	

A73		A79	
A74		A80	
A81		A86	
A82		A87	
A83		A88	
A84		A89	

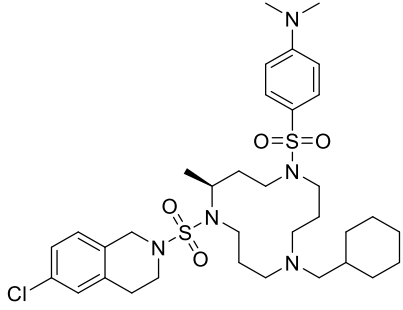
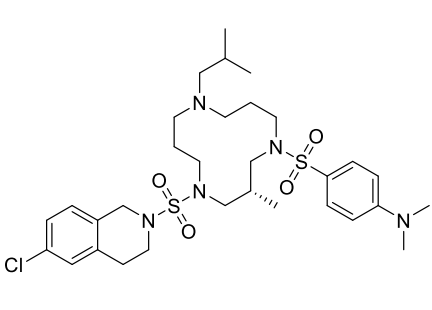
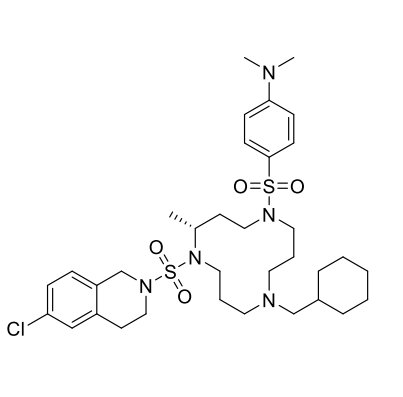
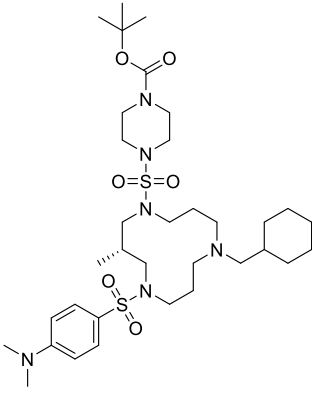
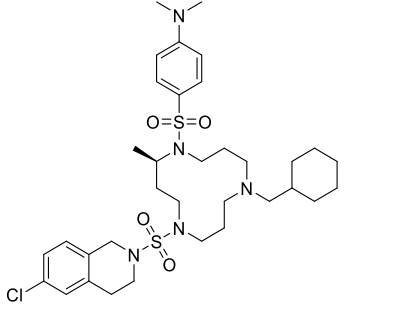
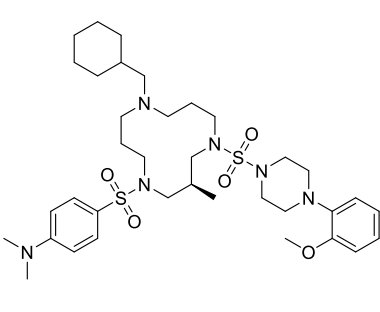
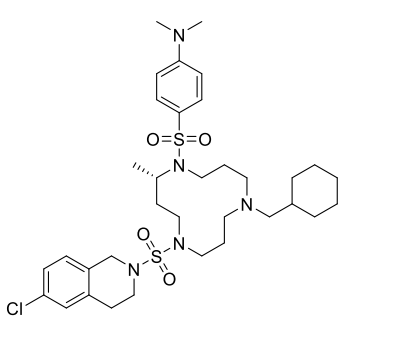
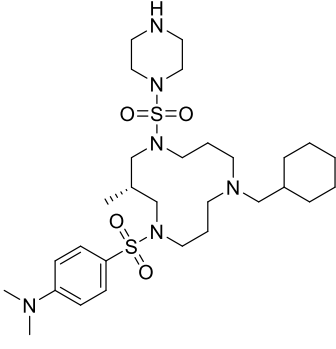
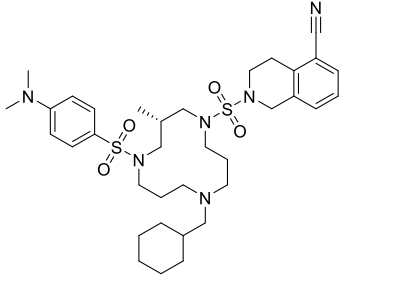
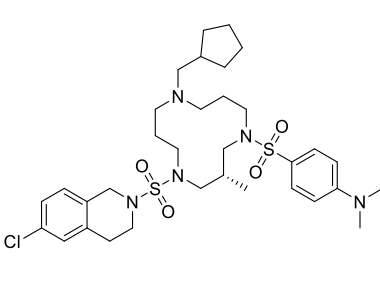
A85		A90	
A91		A94	
A92		A95	
A93		A96	

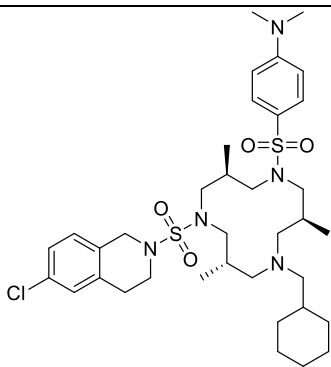
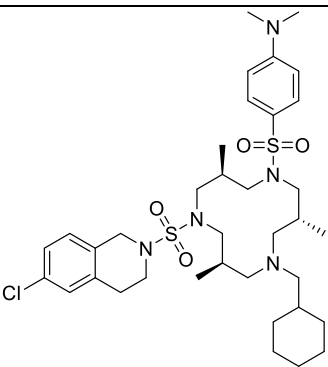
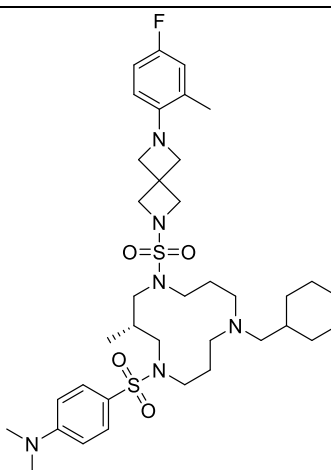
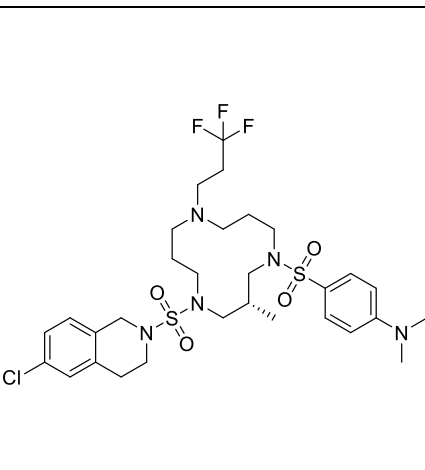
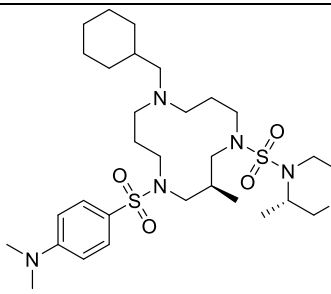
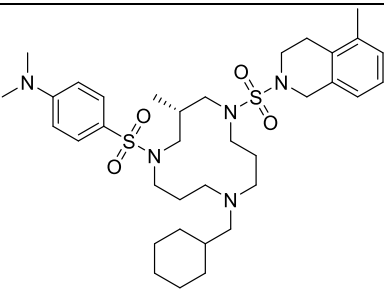
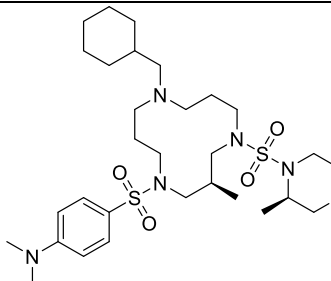
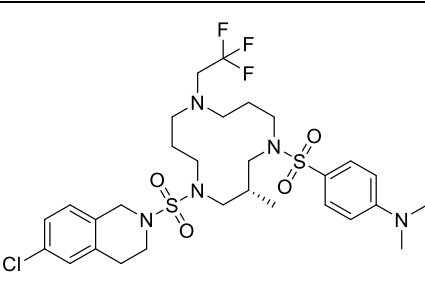
A97		A101	
A98		A102	
A99		A104	
A100		A105	

A106		A112	
A107		A113	
A108		A114	
A109		A115	
A110		A116	

A111		A121	
A117		A122	
A118		A123	
A119		A128	
A120		A130	

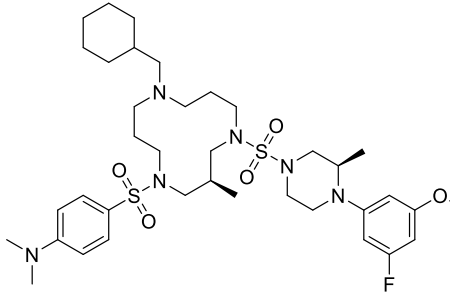
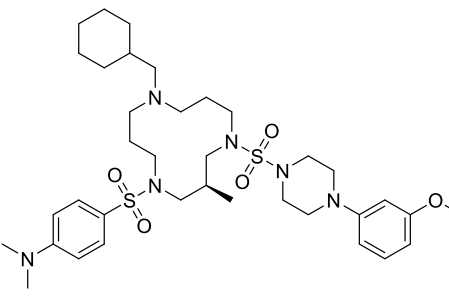
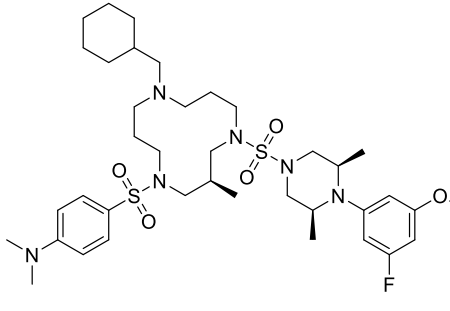
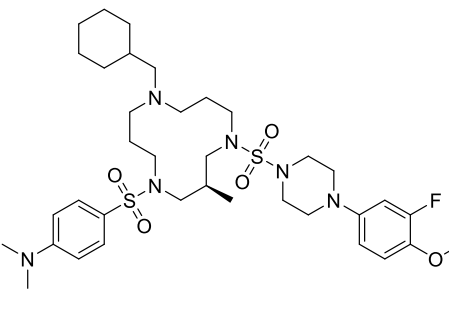
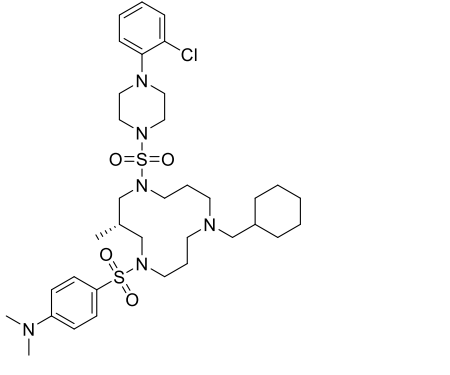
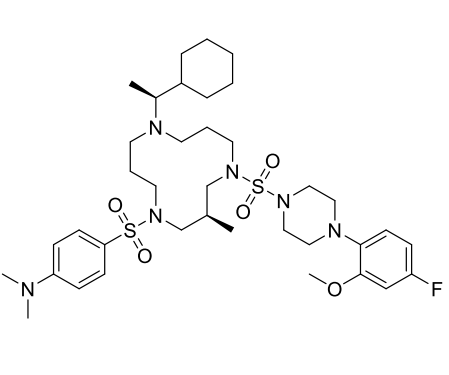
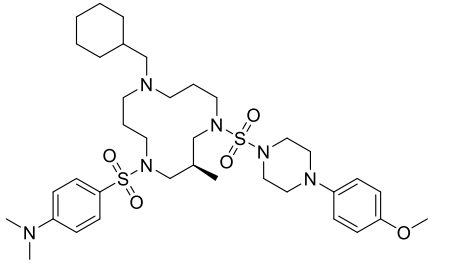
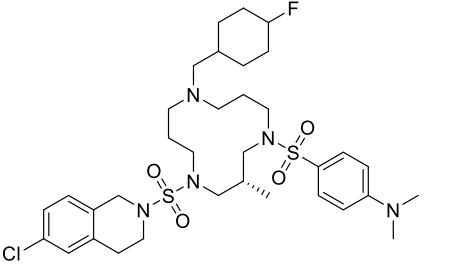
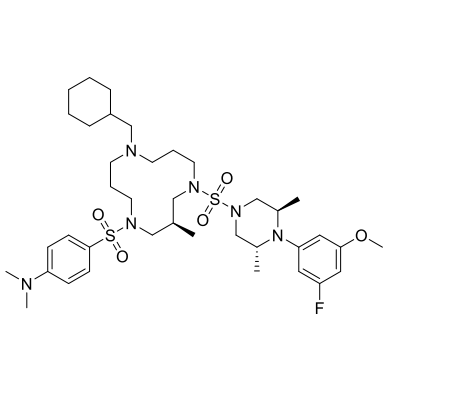
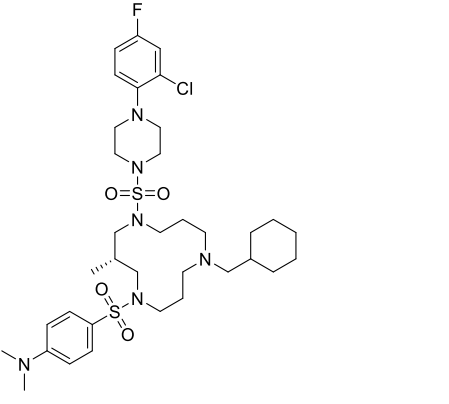
A134		A141	
A135		A142	
A136		A143	
A137		A144	
A138		A145	
A140		A146	

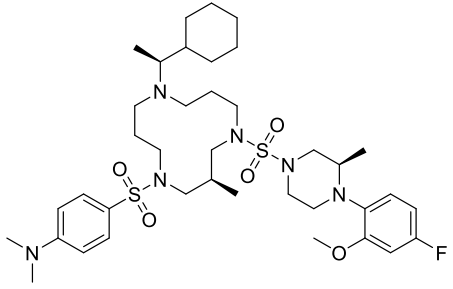
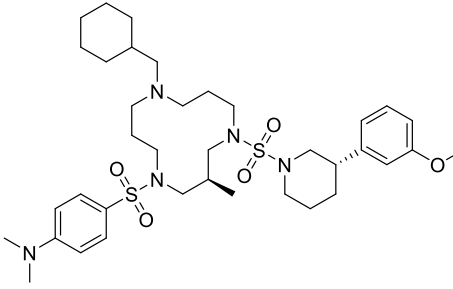
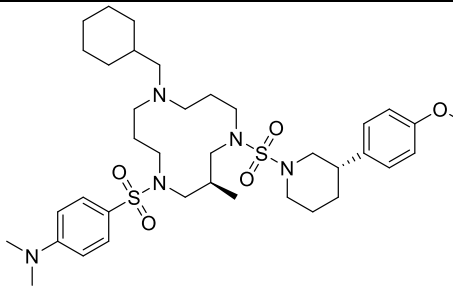
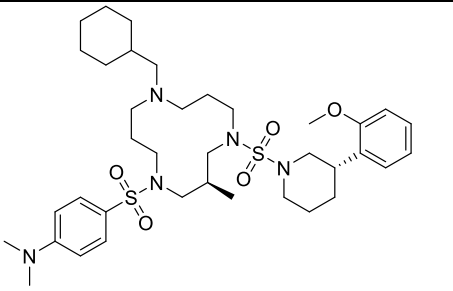
A147		A152	
A148		A153	
A149		A154	
A150		A155	
A151		A157	

A160		A164	
A161		A165	
A162		A166	
A163		A167	

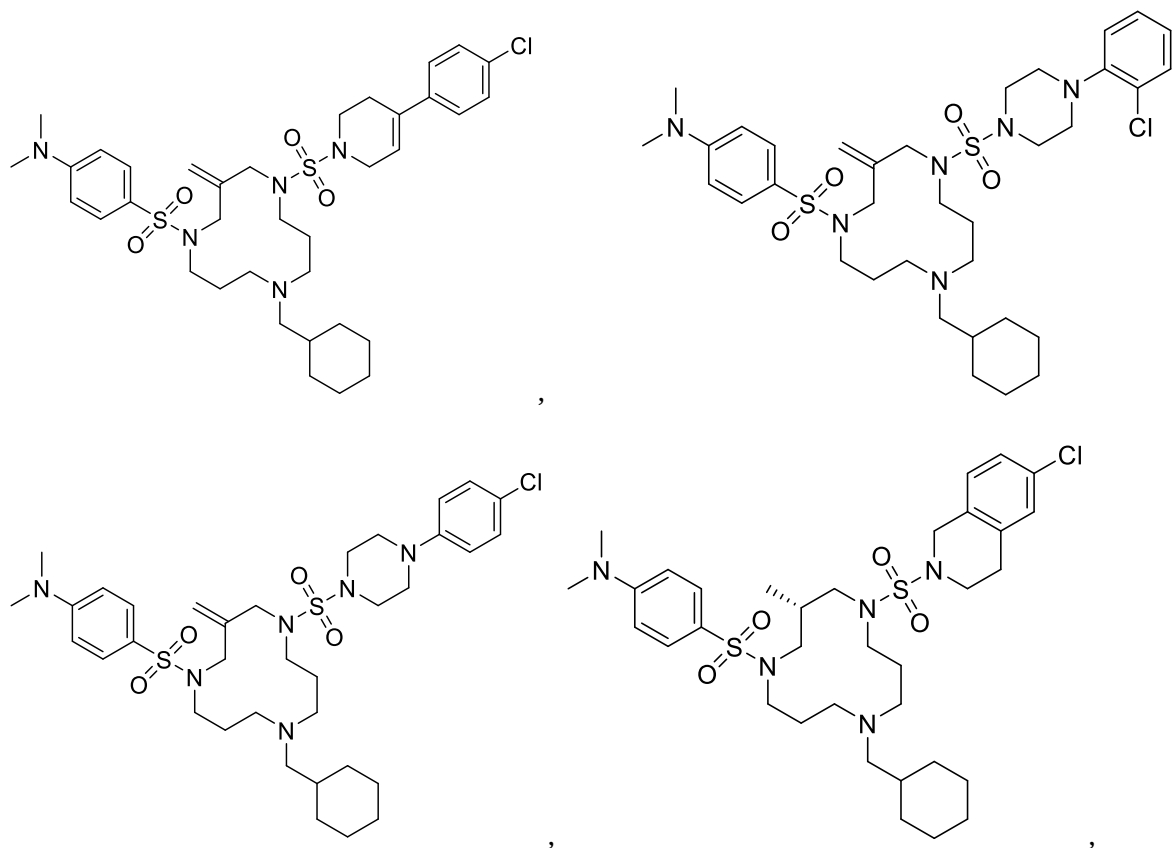
A168		A174	
A169		A175	
A170		A176	
A172		A177	
A173		A178	

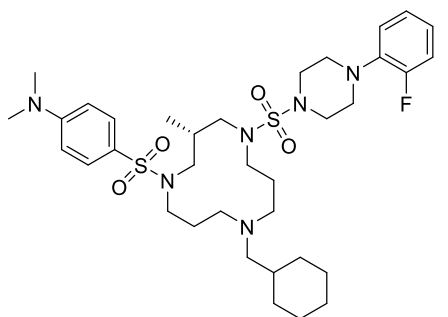
A179		A188	
A180		A190	
A181		A191	
A182		A193	
A183		A194	
A185		A195	

A196		A201	
A197		A202	
A198		A203	
A199		A204	
A200		A206	

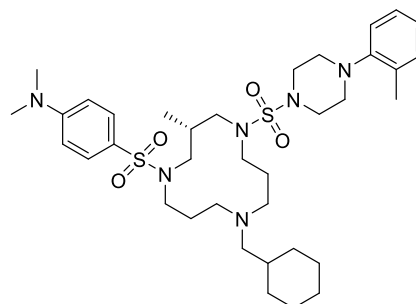
A207		A209	
A208		A210.	

25.- El compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

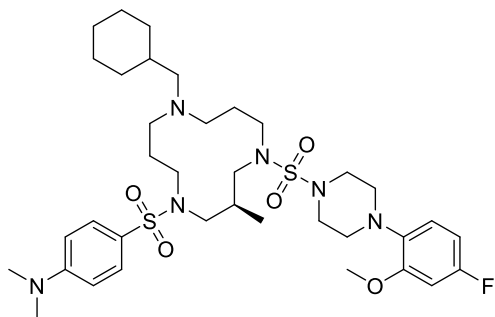




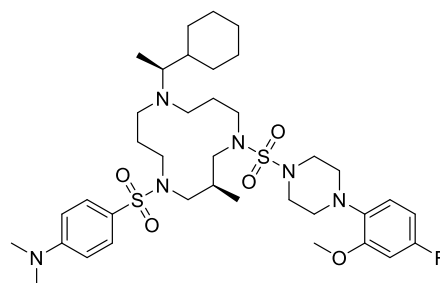
,



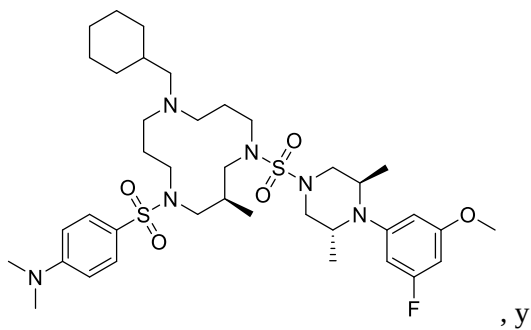
,



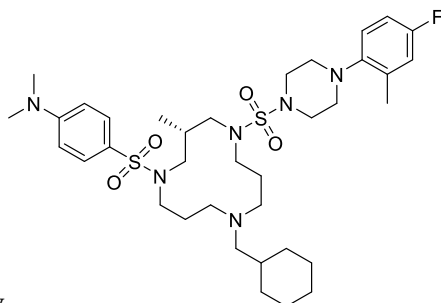
,



,

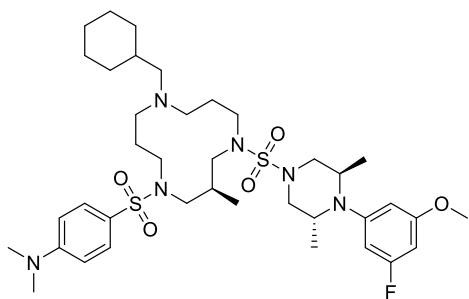


, y

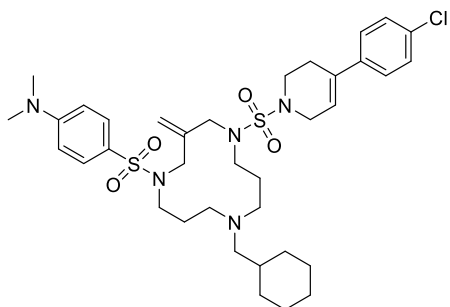


.

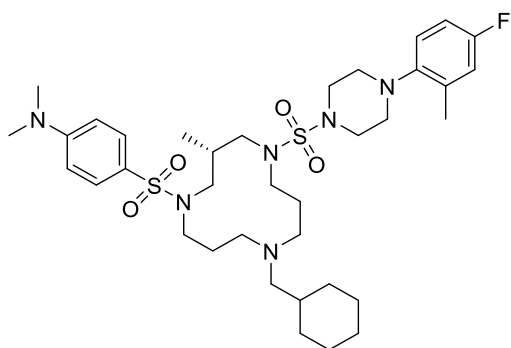
26.- El compuesto o sal de la reivindicación 25, que tiene una estructura de



27.- El compuesto o sal de la reivindicación 25, que tiene una estructura de



28.- El compuesto o sal de la reivindicación 25, que tiene una estructura de



29.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y un portador farmacéuticamente aceptable.