

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 18 de abril de 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **6349** 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 un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al anteriormente presentado, donde las modificaciones realizadas se resumen de la siguiente manera:

- En la **reivindicación 1**, se modificaron las definiciones de los distintos sustituyentes de conformidad con la reivindicación 35 originalmente presentada.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 2, 5 y 8** actualmente presentadas.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio modificado se compone de **8 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 a 7 no son concisas porque las definiciones de A, R6, R7, R9, 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, quisiera resaltar que la reivindicación 1 fue modificada para ajustar las definiciones de los sustituyentes a las dadas en la reivindicación 35 originalmente presentada. De esta manera, los sustituyentes de la reivindicación 1 ahora reflejan de manera mucho más cercana los compuestos ejemplificados.

Ahora, respecto a las reivindicaciones 2 a 7 también objetadas, primer quisiera resaltar que las reivindicaciones 2 y 5 fueron eliminadas. Por su parte, las reivindicaciones restantes, debido a las restricciones hechas a la reivindicación 1, también reflejan más cercanamente los compuestos de los distintos ejemplos de la solicitud.

En vista de los anteriores argumentos y modificaciones realizadas, el alcance de las reivindicaciones 1 a 7 actualmente presentadas (ahora reivindicaciones 1 a 5) puede ser determinado fácilmente, por lo que no hay falta de concisión. Por este motivo, solicito que se retire la objeción en este aspecto.

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 D3 (Korhonen, J. et al. (2014). *Piperazine and piperidine carboxamides and carbamates as inhibitors of fatty acid amide hydrolase (FAAH) and monoacylglycerol lipase (MAGL)*. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 22(23). Pp. 6694-6705).

Particularmente, el examinador considera que D1 es el estado del arte más 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 unión del 1-(piperidinil-1-carbonilo) a un anillo nitrogenado.

Sin embargo, el examinador considera que no hay evidencia de que dicha diferencia proporcione un compuesto con una actividad distinta a la ya divulgada por D1. Asimismo, el examinador considera que la inclusión de dicha diferencia ya está divulgada en D3, que se refiere a derivados de piperazin- y piperidin-carboxamidas y -carbamatos como inhibidores de FAAH y MAGL con los que, según la opinión del examinador, se demuestra que la inclusión de dicho 1-(piperidinil-1-carbonilo) unido a un anillo nitrogenado no cambia la actividad biológica.

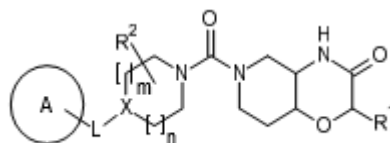
Por lo tanto, el examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir el anillo nitrogenado unido a 1-(piperidinil-1-carbonilo) de D3 en los compuestos de D1, para llegar de manera obvia a la invención reivindicada.

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, es necesario aclarar que, de acuerdo con el artículo 18 de la decisión 486 de 2000, el nivel inventivo se define como la **no obviedad** de la materia reclamada frente a las enseñanzas del estado del arte, no como la presencia de un efecto técnico distinto o mejorado. En este sentido, lo que se debe evaluar es si los compuestos reclamados resultarían obvios frente a las enseñanzas de D1 y D3, no si las diferencias encontradas generan un efecto técnico distinto o "*un cambio en la actividad biológica*", como lo indica el examinador.

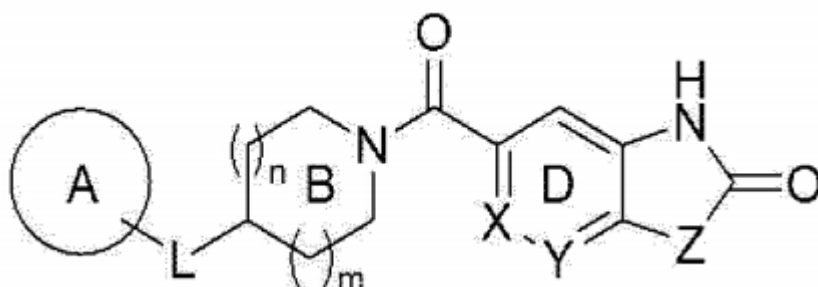
En este sentido, la presencia de un efecto técnico **no determina la existencia de nivel inventivo**. Por el contrario, la existencia de un efecto mejorado o inesperado solo es un *indicio* de nivel inventivo, pero la ausencia de dicho efecto no implica inherentemente la ausencia de nivel inventivo, pues como ya se mencionó, nivel inventivo implica **no obviedad**. Teniendo esto en cuenta, los argumentos que se presentan a continuación demuestran que los compuestos de la presente solicitud no son obvios frente D1 y D3.

Ahora, vale la pena resaltar que el objeto de la presente solicitud son los compuestos de fórmula I:



de los que se resalta que el sistema anular de 10 miembros de la derecha es un **heterociclo alifático**.

En cuanto a las enseñanzas de D1, como se indicó en la respuesta al oficio anterior, este documento se refiere a compuestos inhibidores de MAGL útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas. Los compuestos divulgados por D1 se caracterizan por tener la siguiente formula:



Por favor note que el anillo D junto con el anillo de 5 miembros con el que está fusionado forman un grupo inevitablemente de naturaleza **aromática**. De hecho, todos los compuestos de D1 contienen un anillo bicíclico fusionado **de carácter aromático**. En este sentido, D1 no ofrece la más mínima enseñanza o sugerencia para motivar a la persona versada a reemplazar la estructura central aromática, que se une mediante un carbono al grupo piperidinil-carbonilo, por una estructura no aromática que se una a dicho piperidinil-carbonilo a través de un nitrógeno, por no decir que es absolutamente transparente en cuanto a que dicha modificación acaree alguna mejora o ventaja.

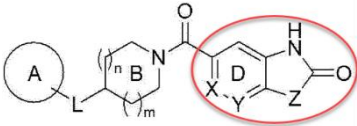
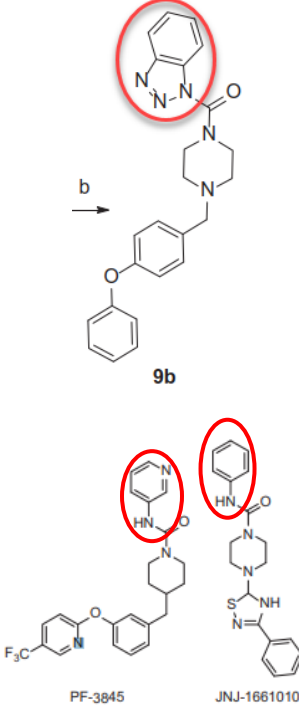
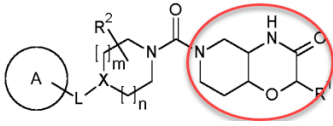
Adicionalmente, dicha modificación no puede ser considerada normal o rutinaria, pues en el campo del diseño de fármacos, se espera *a priori*, y en ausencia de una relación establecida entre motivos estructurales y su efecto farmacológico, **que cualquier modificación estructural** del compuesto activo **altere el perfil de actividad farmacológica de la estructura inicial**. Es más, es necesario tener en cuenta que las amidas, como los compuestos de D1, tienen propiedades químicas y biológicas distintas respecto a derivados de urea como los de la presente invención, por lo que sin una guía clara que motive a reemplazar una amida por urea, la persona versada en la materia no haría dicho cambio con la expectativa de mantener, por no decir mejorar, el efecto técnico de D1.

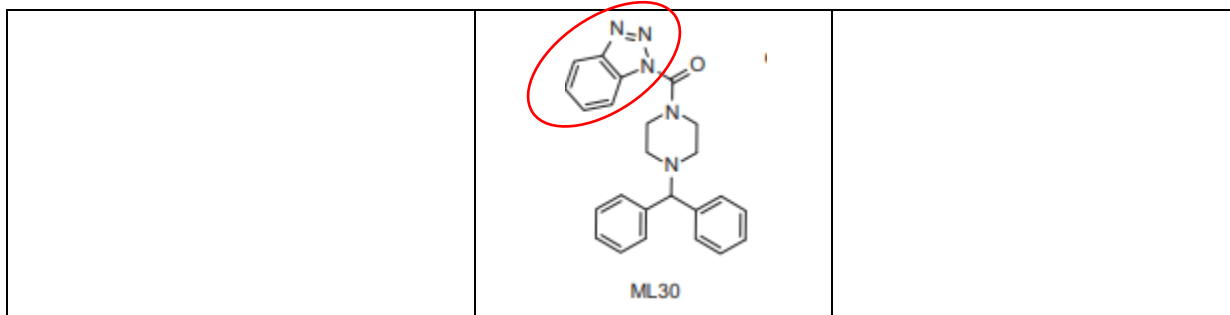
Por lo anterior, resulta claro que D1 carece de las enseñanzas suficientes para motivar a la persona versada a sustituir un motivo estructural aromático con el núcleo estructural no

aromático de hexahidropiridooxazina, que resulta en compuestos derivados de urea. En este sentido, se hace necesario un documento adicional que proporcione las enseñanzas suficientes para subsanar estas falencias.

En tal sentido, el examinador considera que D3 puede subsanar las falencias de D1, ya que divulga compuestos de piperidin- y piperazin- carboxamida o -carbamato con actividad inhibidora de MAGL. Sin embargo, los compuestos desarrollados y referidos en dicho artículo son ampliamente distintos respecto a los divulgados en D1. Por lo tanto, no hay una clara guía de cómo podría la persona versada en la materia modificar los derivados de urea de D1 para llegar a los compuestos de esta solicitud, particularmente en lo que respecta al heterociclo que se une al piperidin-carbonilo con el que se obtiene el derivado de urea.

Para ilustrar dichas diferencias, y como ello no permite llegar a los compuestos de esta solicitud, me permito llamar su atención a la siguiente tabla, en la que se muestran la formula Markush de D1, los compuestos desarrollados y mencionados en D3, y la formula I de esta solicitud, en donde los círculos rojos señalan los distintos heteroarilos que estarían en la posición equivalente del anillo de hexahidropiridooxazina de los compuestos reclamados:

D1	D3	Esta solicitud
		



A partir de lo anterior, resulta claro que D3 no divulga ningún compuesto donde la carbonil-piperidina o la carbonil-piperazina se una a un azaheterociclo alifático, donde la unión se dé con un nitrógeno anular. De hecho, en los compuestos divulgados por D3, la unión con el carbonilo para formar la urea se hace con un nitrógeno no anular, o con un nitrógeno anular de un heterociclo aromático (particularmente de un benzotriazol). Siendo así, la combinación de D1 y D3 no deriva inequívocamente en la invención reclamada.

Adicionalmente, dicha combinación ni siquiera sería realmente posible dada la incompatibilidad estructural entre los compuestos de D1 y los de D3. En este sentido, dadas las diferencias tan abismales entre las estructuras de los compuestos de D1 y D3, no existe una similitud que indique claramente cuál podría ser el grupo o el residuo lógico a modificar, por lo que cualquier combinación entre estos documentos sería netamente aleatoria.

Únicamente en gracia de argumentación, en caso de que la persona versada en la materia modificara los compuestos de D1 para introducir los anillos con nitrógeno de D3 unidos al carbonilo central, se llegaría a derivados de urea donde el carbonilo, por un lado, se une a una piperidina o una piperazina, y por el otro lado se une a un grupo N-(2-aminopiridilo), a una anilina o a un 3-benzotriazolilo. Es de resaltar que dichos compuestos son **radicalmente distintos** a los compuestos de esta invención, que se caracteriza por tener un anillo de hexahidropiridooxazina, que es alifático y distinto a los posibles grupos divulgados en D3.

Siendo así, la persona versada en la materia tendría que hacer modificaciones adicionales para poder pasar de los anillos aromáticos y heteroaromáticos de D3 a el anillo heteroalifático de la presente solicitud para poder llegar a la materia reclamada. Asimismo, dichas modificaciones no son sugeridas por D1 ni D3, por lo que no tendría ninguna guía o motivación para hacerlas, ni una expectativa de éxito.

Por lo tanto, resulta claro que la materia reclamada no puede considerarse obvia frente a la combinación de D1 y D3, y por tanto debe reconocerse como inventiva.

En vista de lo anterior, la única manera de considerar que la combinación de D1 y D3, con compuestos tan estructuralmente diferentes entre ellos y con los de esta solicitud, 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 D3, 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 D3, 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° **6349**, 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 218** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **8 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

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