

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Tur

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-180821- -00005-0000

Fecha: 2014-01-15 15:11:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 18

Re.: Expediente No. **11 180821**

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

"MIMETICO DE SMAC"

Solicitante: **TETRALOGIC PHARMACEUTICALS, CORP.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito dar repuesta a su oficio No. 19497 notificado el 22 de octubre de 2013 de la siguiente manera:

Excepción a la Patentabilidad

El examinador objeta las reivindicaciones 3, 4 y 7 a 14 argumentando que las mismas no son claras por cuanto se refieren a un método de tratamiento. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina las reivindicaciones objetadas del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto.

Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, a lo cual el solicitante quisiera hacer las siguientes observaciones:

- Se corrigen las reivindicaciones 15 y 19, nuevas reivindicaciones 5 y 7, para incluir las formulas estructurales de los compuestos reclamados.
- Se han eliminado las reivindicaciones 16 y 18.
- En cuanto a la reivindicación 17, nueva reivindicación 6, el solicitante no considera necesario indicar las condiciones del proceso de desprotección del compuesto de

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

fórmula 14 ya que el carácter inventivo de dicha reivindicación no está dado por las condiciones generales del proceso de desprotección sino por la etapa de desproteger el compuesto 14 para obtener el compuesto reclamado en la reivindicación 1.

Así entonces, el nuevo pliego reivindicatorio adjunto cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

Novedad

El examinador objeta la novedad de la reivindicación 1, argumentando que la anterioridad US 2008020986 (en adelante D1) ya enseñaba las características esenciales de la solicitud en estudio. Respecto a las objeciones presentadas por el examinador, el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios:

En primer lugar, el solicitante quisiera observar que la anterioridad D1 menciona que los sustituyentes R1a y R1b son alquilo pero en ningún momento enseña o sugiere que dicho alquilo sea CH_2CH_3 , por lo tanto el documento citado no enseña todas y cada una de las características de la solicitud en estudio.

De hecho, las enseñanzas de la anterioridad D1 pueden considerarse de carácter general, por lo que resulta conveniente recordarle al examinador lo establecido en el INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD el cual, en la página 65 establece lo siguiente al respecto de las divulgaciones genéricas:

*"El examinador debe tener en cuenta que **una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular** que se reivindica y que está incluido dentro de tal expresión general. Por ejemplo, si una invención se refiere a un producto con "cloro" y el estado de la técnica se refiere a un "halógeno", este documento no anula la novedad de la invención. Sin embargo, es necesario que el examinador tenga en cuenta que si el estado de la técnica divulga un producto con "flúor", esta divulgación en términos específicos tampoco anula la novedad de la invención que es un producto con "cloro"." (Negrita personal)*

Por otro lado, el solicitante observa que la reivindicación 23 de D1, citada por el examinador como parte de su examen, no menciona en ninguna parte que los sustituyentes R12a/R12b sean fluor. De hecho, la reivindicación 23 del documento D1 establece claramente que los sustituyentes R12a/R12b son "*independientemente H o **halógeno***" (Negrita personal) lo cual

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

significa que el examinador está interpretando la materia divulgada por la anterioridad citada. Al respecto es nuevamente necesario citar el Instructivo, el cual en la página 65 también establece:

“No está permitido objetar la novedad con base en un conocimiento general común de la técnica que pueda ser conocido por el examinador; porque tales conocimientos deben justificarse con documentos.”

En vista de lo anterior, el solicitante considera que las objeciones del examinador violan el debido proceso ya que no hay divulgación en la anterioridad D1 que sustente adecuadamente su objeción a la novedad de la solicitud y el examinador está realizando una interpretación de la información contenida en dicho documento.

Por lo tanto, el solicitante sostiene que las reivindicaciones 1 y 2 son novedosas a la luz de las enseñanzas del documento D1.

Respecto a la reivindicación 17, nueva reivindicación 6, una vez más se aprecia una interpretación de las enseñanzas del documento D1 ya que si no hay una divulgación explícita de los sustituyentes necesarios para obtener el compuesto de la reivindicación 1, no es posible que el proceso reclamado en la anterioridad citada sea igual al proceso divulgado en la reivindicación 17, nueva reivindicación 6, de la solicitud en estudio. Particularmente, es necesario señalar que el compuesto 57 de la anterioridad D1 presenta el sustituyente “OAc” en una posición diferente al compuesto 14 de la presente solicitud. Aunque a simple vista los compuestos son iguales, el experto con habilidad ordinaria en la materia reconocerá que la variación en la posición del sustituyentes “OAc” da origen a un compuesto diferente.

En vista de lo anterior, el solicitante considera que el examinador ha realizado un estudio interpretativo del estado del arte, lo cual es contrario a lo establecido en la norma y en el Instructivo antes mencionado, los cuales representan el deber ser del estudio de una solicitud de patentes.

En conclusión, las reivindicaciones 1, 2 y 6 del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto son novedosas por sobre las enseñanzas del estado del arte y el examinador viola el debido proceso al haber efectuado un estudio interpretativo de la anterioridad citada con el fin de establecer la supuesta falta de novedad de la solicitud en estudio.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de la combinación de las enseñanzas de las anterioridades D1 y US2006194741 (en adelante D2), argumentando lo siguiente:

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D2 consiste en que los sustituyentes indolil están unidos directamente mientras que en D2 Wa-Wb corresponde a un enlace, alquilenos, aril o heteroaril.

El efecto que logra sintetizar un compuesto dimérico en el que se unen directamente los sustituyentes indolil-pirrol sustituidos es mimetizar la estructura de los 4 aminoácidos Nterminales de SMAC con actividad antagonista de proteínas inhibidoras de apoptosis.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo sintetizar un compuesto indolil-pirrol sustituido dimérico divulgado en D2 uniendo los monómeros directamente por un enlace sencillo divulgado en D1 para proporcionar compuestos alternativos con actividad como antagonistas de proteínas inhibidoras de apoptosis para el tratamiento del cáncer.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia uniría por un enlace sencillo los monómeros indolil-pirrol sustituidos divulgados en D1 en los compuestos revelados en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

En primer lugar, el solicitante quisiera enfatizar que D1 y D2, donde cada una de ellas revela miles de compuestos, no revelan el Compuesto 15 (o cualquiera de los otros compuestos que son precursores del Compuesto 15), y que no hay sugerencia de descripción u otra motivación en D1 o D2 que hubiera conducido al experto en la técnica a la selección de compuestos estructuralmente similares, o a la modificación química de compuestos estructuralmente similares, para tener la estructura del Compuesto 15 (o cualquiera de los otros compuestos que son precursores del Compuesto 15).

Los compuestos de D2 112, 115, 116 y 118, que son identificados en la presente solicitud de patente como los compuestos 2, 4, 5, y 3, respectivamente; son los compuestos de la técnica anterior más cercanos. Los Ejemplos 2–5 de la solicitud pendiente demuestran que el

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Compuesto 15 es inesperadamente superior a los Compuestos 2, 3, 4 y 5 (y en consecuencia, a los Compuestos 112, 115, 116 y 118 en D2).

En particular, como se informa en el Ejemplo 2A de la presente solicitud, el Compuesto de la reivindicación 1 (Compuesto 15) exhibió una potencia relativa notablemente mayor en la degradación de cIAP1 en relación con cIAP2, en comparación con los Compuestos 2, 3, 4 y 5 (Compuestos 112, 115, 116 y 118 en D2). En particular, el valor IC_{50} para la degradación de cIAP1 por el Compuesto 15 es superior a seis veces menos que el valor IC_{50} para la degradación de cIAP2. La relación (6.4) es casi el doble de aquella exhibida por el Compuesto 5 (3.7) y es más de dos veces mayor que aquella para los Compuestos 2 (1.8), 3 (2.1) y 4 (1.3).

En el Ejemplo 2B, el Compuesto 15 demostró tener menor potencia (IC_{50}) en la antagonización de la función de XIAP (inhibidor de la proteína de apoptosis ligado al cromosoma X, conforme a sus siglas en inglés), en relación con los Compuestos 2, 3, 4 y 5 (Compuestos 112, 115, 116 y 118 en D2). El valor IC_{50} de desrepresión XIAP del Compuesto 15 ($24,3 \pm 2,0$ nm) fue aproximadamente dos veces más alto que aquel del Compuesto 2 ($13,4 \pm 4,3$ nm), y fue más de dos veces más alto que aquel de los Compuestos 3 ($0,2$ nm), 4 ($0,35 \pm 0,2$ nm) y 5 ($0,36 \pm 0,05$ nm).

Por lo tanto, como se muestra en los Ejemplos 2A y 2B, el Compuesto de la reivindicación 1 (Compuesto 15) exhibió un perfil de degradación de IAP (inhibidor de la apoptosis, conforme a sus siglas en inglés) sorprendentemente único, en comparación con los Compuestos de la técnica anterior 2, 3, 4 y 5 (Entradas 112, 115, 116 y 118 en D2). Específicamente, el Compuesto de la reivindicación 1 (Compuesto 15) tuvo una actividad relativa notablemente mayor contra cIAP1 en relación con cIAP2 y una menor potencia en la antagonización de la función XIAP, en comparación con los Compuestos 2, 3, 4, y 5 (Entradas 112, 115, 116 y 118 en D2). Dicho resultado no pudo ser pronosticado *a priori*, y constituye una propiedad sorprendente e inesperada del Compuesto 15. Estas diferencias evidentemente contribuyen al importante incremento en el índice terapéutico observado para el Compuesto 15 en relación con los Compuestos 4 y 5 que se muestran en el Ejemplo 4.

De hecho, en los estudios de noqueo genético conducidos por David Vaux y John Silke en el Walter and Eliza Hall Institute for Medical Research en Melbourne, Australia, se demostró que el noqueo de cIAP1 junto con cIAP2 o XIAP logra mortalidad embrionaria (Moulin *et al.*, *EMBO J.* **2012**, 31, 1679–1691). Estos resultados indican que un mimético de Smac con un efecto diferencial en cIAP1 en relación con cIAP2 y XIAP debería poseer una ventaja de seguridad sobre un Compuesto con similar actividad contra los tres IAP.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

En el Ejemplo 3, la citotoxicidad del Compuesto 15 se compara con aquella de los Compuestos de la técnica anterior 2, 3, 4 y 5 (Compuestos 112, 115, 116 y 118 en D2) contra una estirpe celular de cáncer de ovario en un ensayo de citotoxicidad celular tumoral de ovario SK-OV-3. El Compuesto 15 exhibió una potencia notablemente mayor contra esta estirpe de células tumorales que cada uno de los Compuestos 2, 3 y 4 (casi 4 veces mayor que el Compuesto 2).

Nuevamente, la mayor potencia del Compuesto de la reivindicación 1 (Compuesto 15) no podría haber sido predicha *a priori*, y constituye una propiedad sorprendente e inesperada del Compuesto 15.

En el Ejemplo 4 se examinó la toxicidad de diversos Compuestos (en particular, los Compuestos 15, 4 y 5) asociados con su uso en una rata (ratas Sprague-Dawley). En estas comparaciones, el Compuesto 15 fue notablemente mejor tolerado que los Compuestos 4 y 5, en términos de: pérdida de peso corporal, mortalidad y marcadores tanto clínicos como patológicos.

Pérdida de peso corporal (BWL, conforme a sus siglas en inglés) – Aun a una dosis más alta, el Compuesto 15 condujo a menor pérdida de peso corporal. De hecho, a la misma dosis de 1 mg/kg/día, las ratas que recibieron el Compuesto 15 ganaron peso, mientras que las ratas que recibieron el Compuesto 4 o 5 perdieron peso.

Mortalidad – mientras que los Compuestos 4 y 5 no fueron tolerados a una dosis de 3 mg/kg (se produjo la mortalidad con esta dosis), el Compuesto 15 fue tolerado a la dosis más alta de 5 mg/kg (la mortalidad se observó en dosis de 10 mg/kg).

Marcadores clínicos (por ejemplo, letargo, frecuencia respiratoria, ritmo cardíaco, deshidratación, etc.) – si bien el inicio de estos signos clínicos se observó con la administración de los Compuestos 4 y 5 en una dosis de 1 mg/kg/día, no se observaron dichos signos cuando se administró la misma dosis de Compuesto 15. Solo a una dosis más alta de Compuesto 15 de 5 mg/kg/día se observaron similares signos clínicos.

Marcadores patológicos (por ejemplo, hipercelularidad de la médula ósea de la serie eritroide y de la serie mieloide, hipertrofia e hiperplasia de megacariocitos en la tibia y el esternón, etc.) – Los Compuestos 4 y 5 produjeron efectos adversos en las ratas tratadas con una dosis de 1 mg/kg/día. Administrado en la misma dosis, el Compuesto 15 produjo un efecto mucho menos grave sobre la patología de las ratas.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Los datos resumidos anteriormente demuestran que el Compuesto 15 es aproximadamente 5 veces mejor tolerado que los Compuestos 4 y 5, sobre una base de dosis a dosis. Dicho resultado no podría haber sido pronosticado *a priori* y constituye una propiedad sorprendente, inesperada y clínicamente importante del Compuesto 15. Debido a que la potencia del Compuesto 15 es comparable o mayor *in vitro* (Ejemplo 3), estos datos apuntan a un índice terapéutico mejorado (relación de eficacia a seguridad) *in vivo*. Esta predicción fue confirmada en el Ejemplo 5.

Específicamente, el Ejemplo 5 comparó el Compuesto 15 con el Compuesto 5 en un modelo de xenoinjerto que examinó la reducción del tumor y la tolerancia para un régimen de dosificación específico usando células tumorales de mama humanas MDA-MB-231. Los animales se dosificaron por peso. Los resultados se ilustran en la Figura 2 de la presente solicitud de patente. En síntesis, el Compuesto 15 tuvo un potente efecto antitumoral, con comparable o mayor eficacia y menos toxicidad en relación con el Compuesto 5, y por lo tanto, manifestó un mejorado índice terapéutico. Esta importante e inesperada propiedad indica que podrían administrarse a los pacientes dosis toleradas más altas y más eficaces de Compuesto 15, en comparación con el Compuesto 5 y compuestos similares.

Con el riesgo de simplificar excesivamente la situación, los resultados informados en los ejemplos establecieron significativas e inesperadas diferencias por lo menos en las siguientes propiedades:

1. Perfil único de degradación IAP relativa y antagonismo (Ejemplo 2)
2. Mayor potencia de muerte celular tumoral (Ejemplo 3)
3. Mejor tolerabilidad (Ejemplo 4)
4. Mejorado índice terapéutico (Ejemplo 5).

Los solicitantes enfatizan que estas diferencias son significativas en términos prácticos y reales, ya que se refieren a la seguridad y eficacia clínicas. Los solicitantes proponen que dichas propiedades inesperadas son evidencia apremiante de que la selección del Compuesto 15 de entre los miles y miles de Compuestos revelados en D2 no era evidente.

Además de la información en la solicitud de patente, el Solicitante tiene información adicional consecuente con los datos informados en la memoria descriptiva y otras revelaciones de la memoria descriptiva, cuya información adicional demuestra, asimismo, que el Compuesto 15 es, de hecho, un mimético de Smac inesperadamente mejorado en relación con miméticos de Smac de la técnica anterior estructuralmente relacionados. Si dicha información pudiera usarse

para argumentar la patentabilidad de las reivindicaciones pendientes en Colombia, tenga a bien hacerlo.

Dicha información incluye, por ejemplo, la siguiente:

1. Índice terapéutico.

Se proporcionan datos comparativos en las siguientes tablas.

Tabla 1: Índice terapéutico comparativo de Compuesto 5 y Compuesto 15 en ratones (dosificación IP ^a).

Tumor	Compuesto 5		Índice terapéutico	Compuesto 15		Índice terapéutico
	MTD (mg/m ²)	MED (mg/m ²)		MTD (mg/m ²)	MED (mg/m ²)	
MDA–MB–231	60	60	1	180	7.5	24
SK–OV–3	45	45	1	150	75	2

MTD: Máxima dosis tolerada (conforme a sus siglas en inglés) (15–20% BWL (pérdida de peso corporal) o LD (dosis letal)₁₀). MED: Mínima dosis eficaz ((conforme a sus siglas en inglés) (menor dosis que logra regresiones tumorales).

^a El régimen de dosificación fue qd× 5, es decir, una vez por día, los Días 0, 1, 2, 3 y 4, excepto que el Compuesto 15 se dosificó a q3d × 5, es decir., una vez por día los días 0, 3, 6, 9 y 12, en el modelo de xenoinjerto derivado de MDA–MB–231. Ambos Compuestos se suministraron por medio de la inyección IP. Dosificación IP (% Biodisponibilidad para Compuesto 15 por medio de la dosificación IP ~100%).

La información precedente confirma que el Compuesto 15 tiene un mayor índice terapéutico en las estirpes celulares MDA–MB–231 y SK–OV–3 en comparación con el Compuesto 5. Las estirpes celulares tumorales MDA–MB–231 y SK–OV–3 se emplearon en estos modelos de xenoinjerto debido a que son: i. modelos bien definidos (es decir, cinética de crecimiento, etc.); ii. comercialmente disponibles en múltiples organizaciones de investigación contractual; y iii. sensibles al tratamiento con miméticos de Smac de único agente.

Tabla 2: Tolerabilidad de única dosis comparativa de Compuesto 5 y Compuesto 15 (Dosificación IV).

Especie	Compuesto 5		Compuesto 15		Cambio en veces de la tolerabilidad
	mg/kg	mg/m ²	mg/kg	mg/m ²	
Rata	3,0	18	>10	>60	>3,3
Perro	0,005	0,1	0,055	1,1	11

Estos datos muestran que, en la rata, el Compuesto 15 fue más de 3 veces mejor tolerado que el Compuesto 5, y en el perro, el Compuesto 15 fue 11 veces mejor tolerado que el Compuesto 5.

2. Letalidad de Compuesto 5.

El Compuesto 5, que fue el principal candidato clínico de TetraLogic (solicitante), fue retirado del desarrollo debido a la toxicidad observada (letalidad) en perros.

3. Letalidad de Compuesto 2.

El Compuesto 2 exhibió citotoxicidad en células no cancerosas (células MRC-5). Específicamente, el Compuesto 15 tuvo un valor de CC₅₀ de >100 µM, mientras que el Compuesto 2 tuvo un valor CC₅₀ de 10 µM, una diferencia de más de diez veces en la citotoxicidad en la estirpe celular normal (es decir, no cancerosa) de fibroblastos (MRC-5). Sobre la base de la citotoxicidad, el Compuesto 2 se retiró de la consideración como un candidato clínico. Esta letalidad además explica la razón por la cual el Compuesto 2 fue omitido de ciertos experimentos comparativos descriptos en la memoria descriptiva.

4. Activación de NF-κB dependiente de XIAP mediada por NOD.

El NF-κB puede ser activado por al menos dos vías dependientes de IAP distintas: (i) las vías de activación de NF-κB mediada por NOD1 y NOD2 (de aquí en adelante, referidos en forma colectiva como "activación de NF-κB mediada por NOD1/2 "), en las cuales XIAP es un componente decisivo de un complejo de señalización NOD1 requerido, y de un complejo de señalización NOD2 requerido; y (ii) la vía de activación de NF-κB mediada por TNF (factor de necrosis tumoral, conforme a sus siglas en inglés), una vía en la cual cIAP1 es un componente decisivo de un complejo de TNFR1 requerido.

Los miméticos de Smac que inhiben la activación de NF-κB mediada por NOD1/2 lo hacen mediante la antagonización de la función de XIAP (Damgaard *et al.*, *EMBO Molec. Med.*, **2013**,

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

en impresión; Damgaard, *et al.*, *Molec. Cell*, **2012**, 46, 1–13; Krieg, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2009**, 106, 14524–14529).

De manera similar, el antagonismo de la función de cIAP1 inhibe la activación de NF-κB mediada por TNF (Missuuchi *et al.*, *Abstract # 3333*, American Association for Cancer Research, 2013 Annual Meeting; Bertrand *et al.*, *PLoS ONE*, **2011**, 6, e22356; Vince *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **2009**, 284, 35906–35915).

Los miméticos de Smac que inhiben fuertemente la activación de NF-κB mediada por NOD1/2, y a la vez, también inhiben la activación de NF-κB mediada por TNF inducen IL-1, de modo de producir la inflamación y la muerte celular no discriminada; es decir, causan la muerte apoptótica tanto en células normales como en células cancerosas, y por lo tanto, son menos bien toleradas (Vince *et al.*, *Immunity* **2012**, 36, 215–227). Los miméticos de Smac que inhiben moderadamente la activación de NF-κB mediada por NOD1/2 y a la vez también inhiben la activación de NF-κB mediada por TNF son tolerados en células normales, es decir, no causan la muerte apoptótica de células normales.

DAP es un ligando natural para el receptor NOD1, mientras que MDP es el ligando endógeno para el receptor NOD2.

En este experimento adicional, se compararon los efectos inhibidores de los Compuestos 15, 5, y 2 en un ensayo de activación de NF-κB mediada por DAP, es decir, un ensayo de activación de NF-κB mediada por NOD1. Un mimético de Smac que inhibe la activación de NF-κB mediada por DAP, es decir, la activación de NF-κB mediada por NOD1, también puede inhibir la activación de NF-κB mediada por MDP, es decir, la activación de NF-κB mediada por NOD2. En consecuencia, un mimético de Smac que inhibe la activación de NF-κB mediada por DAP es un inhibidor de la activación de NF-κB mediada por NOD1/2.

La información se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 3. Inhibición de la activación de NF-κB mediada por NOD1/2 por los Compuestos 15, 5 y 2.

Compuesto	Activación de NF-κB mediada por DAP (% Inhibición)
15	35
5	87
2	100

Si bien (por las razones expuestas anteriormente) el Compuesto 2 no fue evaluado en animales, la información de inhibición de la activación de NF-κB mediada por DAP expuesta con anterioridad indica que se esperaba que el Compuesto 2 no sea mejor tolerado en animales que el Compuesto 5. Debido a dicha toxicidad esperada, no hay planes para evaluar el Compuesto 2 en animales.

Sumado a lo anterior, el solicitante quisiera enfatizar nuevamente la falta de debida motivación por parte del examinador en sus objeciones a la altura inventiva de la solicitud. Como se demostró en el aparte relacionado con la novedad, las diferencias entre los compuestos reclamados en la presente solicitud y los compuestos del documento D1 van más allá de la simple presencia de un enlace sencillo. Específicamente, la anterioridad D1 no enseña ni sugiere un compuesto parecido a los compuestos reclamados en la presente solicitud por lo que el experto con habilidad ordinaria en la materia tendría que tomar muchas decisiones diferentes con el fin de llegar a los compuestos reclamados en la presente solicitud.

Por otro lado, el afirmar que resulta obvio realizar una sustitución o reemplazar un enlace largo por uno sencillo no es un argumento técnico válido que demuestra la verdadera obviedad de dichas sustituciones. El experto con habilidad en la materia reconoce que la longitud de los enlaces tiene un efecto sobre la distribución espacial de de la molécula que impacta de manera directa su actividad y capacidad de enlazarse a los sitios activos de las proteínas que busca, inhibir así como la estabilidad de dichos enlaces. Si a esto le sumamos el efecto que tiene la elección de los sustituyentes podemos apreciar que aquello que el examinador considera obvio no es tal y realizar cualquier modificación sobre la estructura de la molécula puede tener un efecto inesperado e impredecible sobre la actividad de la misma.

Es importante resaltar que ninguno de los documentos citados por el examinador enseña o sugiere que se puedan modificar los compuestos allí reclamados para reducir la longitud de los enlaces al mismo tiempo que se incluyen nuevos sustituyentes que no se mencionan en

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

ninguno de los documentos citados. Lo anterior es evidencia clara del estudio retrospectivo de la presente solicitud y de la indebida motivación de las objeciones presentadas por el examinador.

Por otro lado, el experto con habilidad en la materia debe considerar los procesos químicos que permiten el desarrollo de las moléculas reclamadas en la presente solicitud. Aún si, a manera argumentativa, aceptáramos que las sustituciones reclamadas son obvias sería necesario desarrollar un proceso químico que permita obtener los nuevos compuestos y ninguna de las anterioridades D1 o D2 enseña o sugiere tal proceso así como el examinador tampoco se demuestra que el experto con habilidad ordinaria en la materia tendría los conocimientos necesarios para desarrollar los procesos correspondientes.

Al respecto, es necesario recordarle al examinador lo establecido en la página 71 del Instructivo arriba mencionado, donde se indica que:

*“El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, **toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica.** Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica. El método para examinar el Nivel Inventivo será el método problema solución.*

El examinador debe presentar los documentos relevantes que anulan el nivel inventivo de la invención en estudio y el examen de cómo las divulgaciones previas inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar la invención sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna.” (Resaltado fuera del texto)

Puesto que ninguno de los documentos citados enseña o sugiere que las modificaciones efectuadas por el solicitante sean posibles o den origen a un compuesto que, como se demostró arriba, tienen un efecto terapéutico superior a cualquiera de los compuestos divulgados por el estado del arte, para el solicitante es evidente que el examinador realizó un estudio retrospectivo de la invención ya que la única forma en que los compuestos reclamados resultan obvios a la luz del arte previo citado es si ya se conocen y se sabe de su actividad.

Respecto a este estudio retrospectivo de la invención, el solicitante se permite citar nuevamente el Instructivo, el cual en la página 75 establece lo siguiente:

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.”
(Resaltado fuera del texto)

Ya que el experto con habilidad en la materia sabe que no es posible predecir o anticipar el efecto que puede tener modificar la estructura o la composición de un inhibidor sobre su actividad, toxicidad o mortalidad, la materia objeto de la presente solicitud solo resulta obvia después de realizar un estudio retrospectivo de la misma.

En conclusión, el solicitante considera que la materia objeto del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto es novedosa por sobre las enseñanzas de D1 y D2 combinadas.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Señor Director,

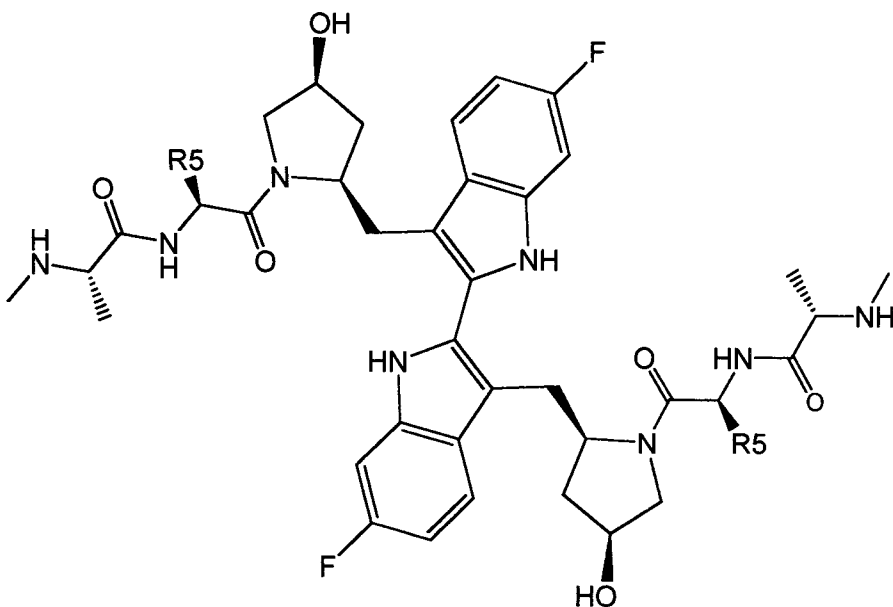

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C. **15 ENE. 2014**
MCA/Chr
P2385
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO

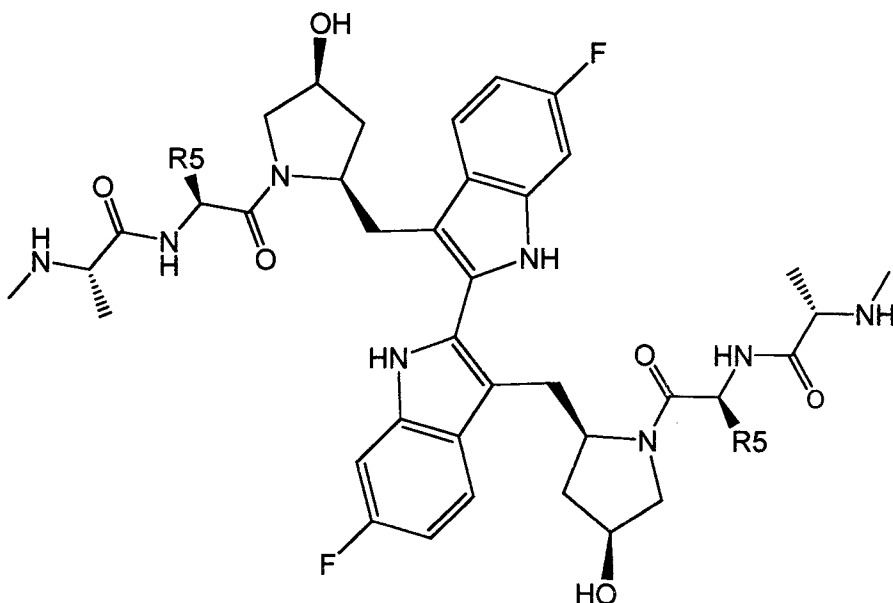
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



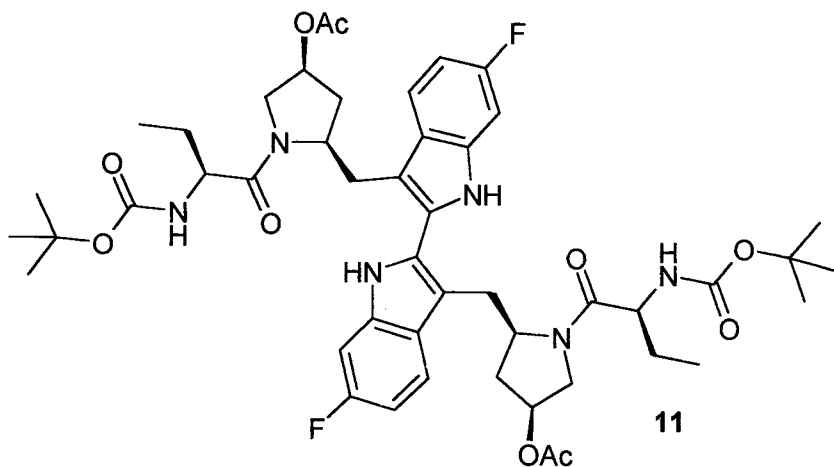
en que R5 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición que comprende el compuesto que tiene la fórmula:

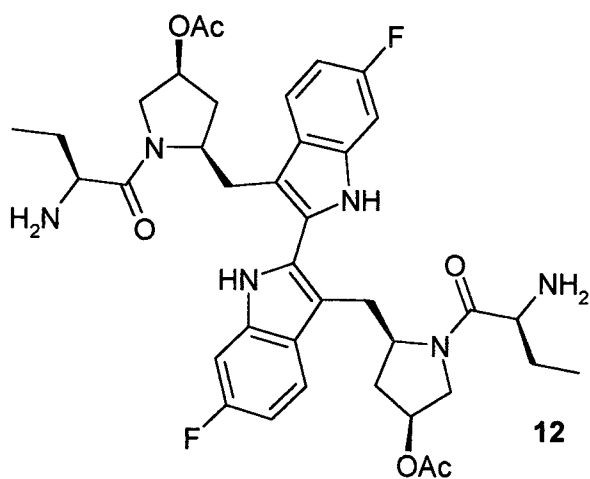


en que R5 es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

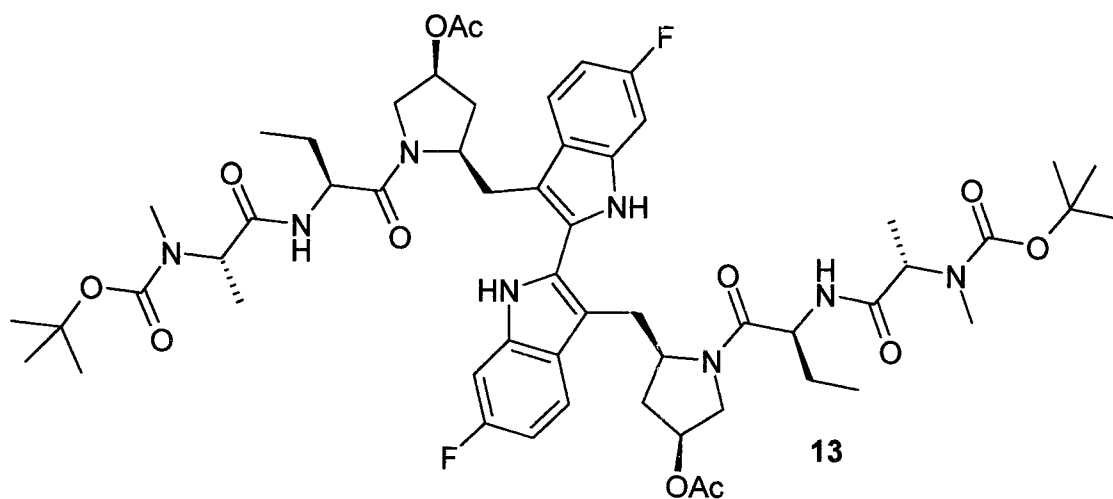
3. La composición de la reivindicación 2, la cual es un líquido estéril para inyección.
4. La composición de la reivindicación 2 ó 3 que está en forma de una dosis unitaria.
5. Un compuesto seleccionado del grupo consistente del Compuesto 11



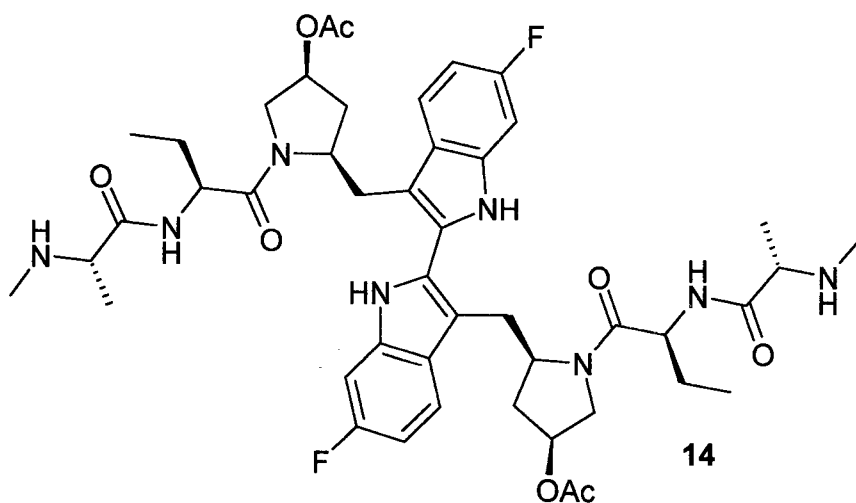
Compuesto 12



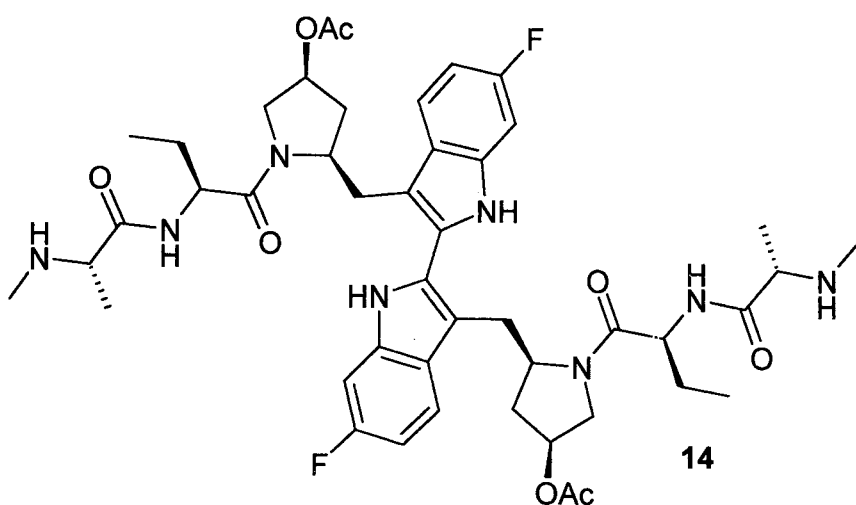
Compuesto 13



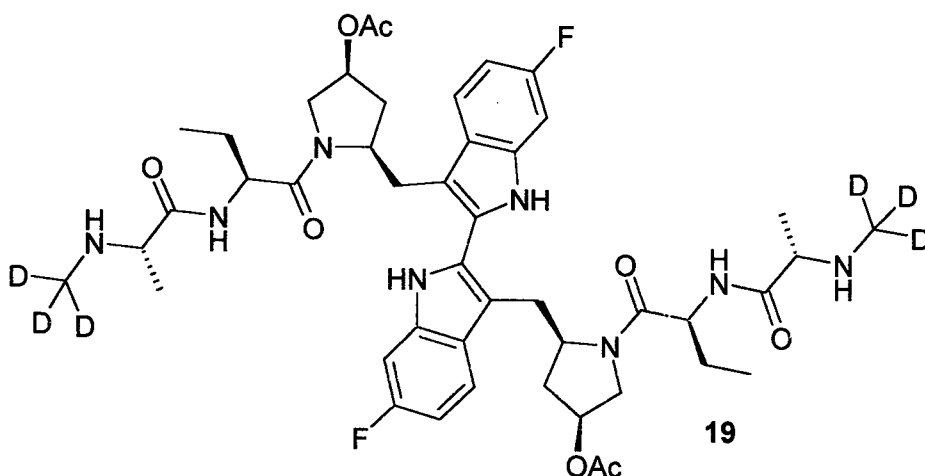
y Compuesto 14



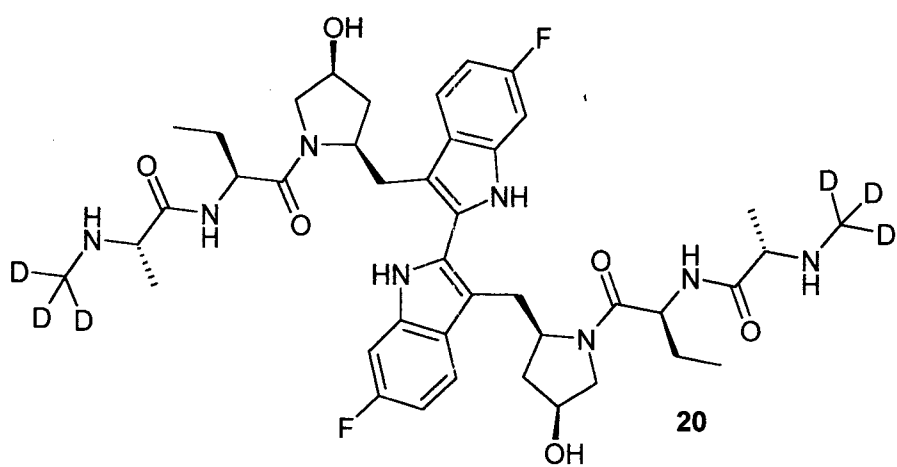
6. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1 que comprende desproteger el Compuesto 14



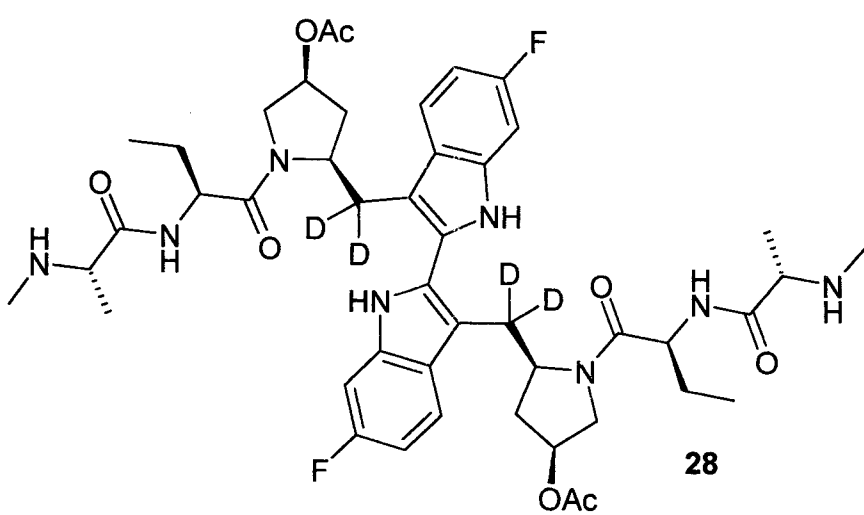
7. Un compuesto seleccionado del grupo consistente del Compuesto 19



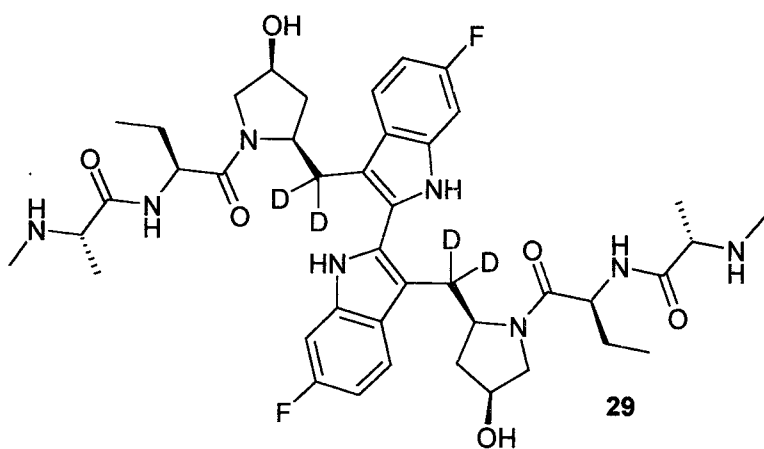
13



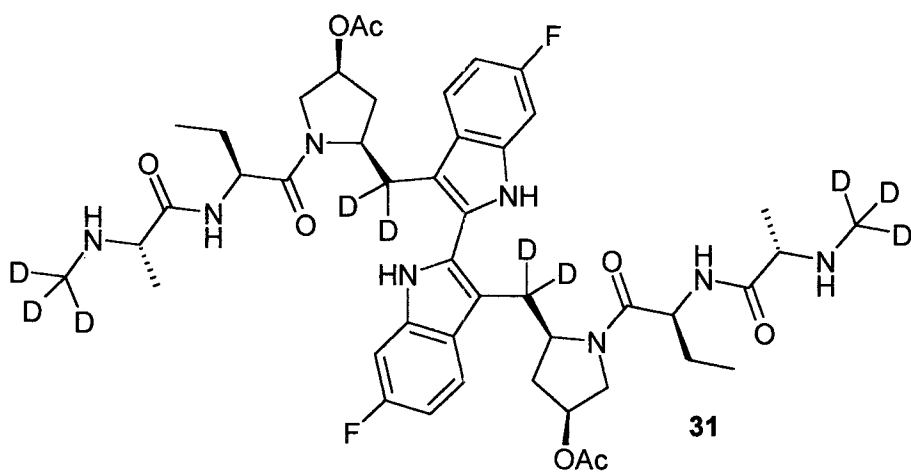
Compuesto 20



Compuesto 28

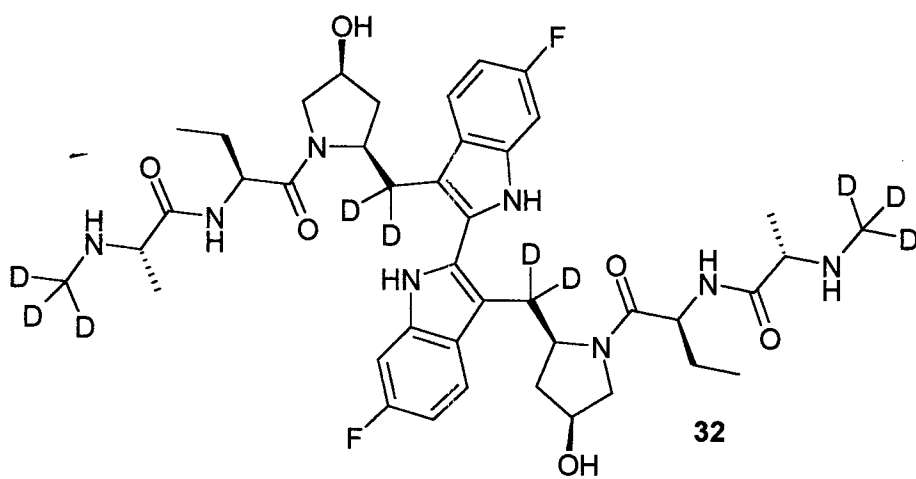


Compuesto 29



Compuesto 31

y



Compuesto 32