

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252979- -00004-0000

Fecha: 2015-03-11 16:30:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 32

Carlos R. Olarte
Juan G. Mour

Alexander Agudé
Carlos A. Pan
Juan F. Acos
Andrés Bencé
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderó
Mauricio Ávila
Jesé J. Dangor
Cina Cácer
Isabella Herre
Zaava Ray
Alejandro Mour
Miguel F. Porri
Catalina Amay
Laura M. Escob
Lorena Andrac
Sergio Arboles
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sien
Cina A. Ari
Guillermo Pan

Medell
María C. Münch
Jeddie Manrí
Adrián Santamar
Camilo A. Bern

Barranquil
Cina de Echever

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-252.979

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PROCESOS PARA LA ELABORACION DE DEPSIPÉPTIDOS MACROCÍCLICOS Y NUEVOS INTERMEDIARIOS"

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2013/000171

RESPUESTA AL OFICIO No. 15227, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 050,
DE FECHA 16 DE DICIEMBRE DE 2014
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentar la solicitud.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se fusionaron las Reivindicaciones 4 y 5, y 8 y 9;
- se eliminaron las Reivindicaciones 19 y 20;
- en las Reivindicación 1, se limitaron las definiciones de A₁, X, R₂, R₅, R₆, y R₇;
- en la Reivindicación 18 (nueva Reivindicación 16), se limitaron las definiciones de A₁, R₃, R₅, R₇ y X;
- se renumeraron las Reivindicaciones 5 a 18 de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora presenta las siguientes objeciones acerca de la claridad de las Reivindicaciones:

- las Reivindicaciones 1 y 18 no son claras ni concisas, ya que las definiciones de A₁, X, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ e Y no tienen total soporte en el Capítulo Descriptivo;
- términos como “especialmente” y “análogo” generan confusión al determinar el alcance de la solicitud;
- no es claro cómo se realiza la desprotección selectiva, no establece los grupos protectores, ni cómo se remueven los grupos protectores restantes, la Examinadora recomienda usar definiciones que encuentran soporte en la Descripción;
- la Reivindicación 2, no es clara ni concisa ya que no establece claramente cómo se lleva a cabo cada etapa de síntesis, no establece cuales son los aminoácidos de partida, ni los precursores de cadena lateral;
- la Reivindicación 3, no encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo; además, no es concisa ya que no establece las opciones del grupo protector X**, ni tampoco el proceso de desprotección. Adicionalmente menciona que C* es como se define para un compuesto de Formula II de la Reivindicación 1, pero la Reivindicación 1 no enseña dicha definición;
- las Reivindicaciones 4 y 8 no establecen las condiciones de reacción para la formación de un enlace amida a partir de un grupo amino y un grupo carboxilo; adicionalmente, usan el término “de preferencia”, que no delimita la reivindicación respecto al uso de fase de solución;
- la Reivindicación 6, no es clara porque se refiere a un compuesto de fórmula VIIIA, sin incluir su estructura; adicionalmente, no establece cuales son las opciones de grupo protector que se puede disociar sin afectar a otros grupos protectores, ni establece como se realiza la remoción del grupo protector Prot*;
- la Reivindicación 6, no es concisa porque no se establece cómo se obtienen compuestos de Formula VII;
- las Reivindicaciones 7, 11 y 12-17 no son claras ya que usan la expresión “o un derivado reactivo de este aminoácido”, que puede incluir una cantidad indeterminada de posibilidades, además, no mencionan cuáles son las resinas e incluye una estructura que no presenta soporte;

- la Reivindicación 10, 11 y 12-17 no es clara ni concisa, ya que no establece las posibilidades de resina sólida, ni el posible rango de n, ni Prot**, ni el enlazador disociable L;
- la Reivindicación 19, no es concisa ya que no establece la conversión de compuestos de Fórmula V, V* o VA* en el compuesto de Fórmula 1, ni las opciones de ácido usado como solvente del reactivo;
- la Reivindicación 20 usa expresiones como “en especial” o “más especialmente”, los cuales son imprecisos.

b- En respuesta a las anteriores objeciones de claridad, me permito anotar lo siguiente:

i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, en el que se eliminaron las Reivindicaciones 19 y 20, por lo que considero superada cualquier objeción en relación con dichas reivindicaciones.

ii) En cuanto a la amplitud de la materia reclamada en la Reivindicación 1, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto, en la que se limitó drásticamente el alcance de los sustituyentes A, X, R², R³, R⁷ y Y de la Fórmula I.

iii) En relación con el término “análogo” objetado, éste se utiliza solamente en una ocasión en la Reivindicación 1, caso en el que dicho término está completamente limitado de la siguiente manera “...un análogo deshidratado de un compuesto de Fórmula I...”. Es más, este término se encuentra definido en el Capítulo Descriptivo (pág. 8, párr. 1), por lo cual la persona versada en la materia puede entender sin lugar a ambigüedades su significado, en particular en referencia a las versiones deshidratadas de los compuestos.

iv) la expresión “o un derivado reactivo de este aminoácido”, igualmente está totalmente definida en el Capítulo Descriptivo (pág. 57, párr. 2), de manera que la persona versada en la materia conoce las propiedades químicas reactivas y de estabilidad de un derivado de aminoácido, y perfectamente puede entender su función y alcance en la presente invención. Incluir definiciones adicionales de esta expresión limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el concepto inventivo desarrollado.

v) Las expresiones “especialmente”, “de preferencia” y “más especialmente”, se han eliminado en su totalidad del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

vi) En cuando a las etapas de desprotección de grupos protegidos, muy respetuosamente le recuerdo a la Examinadora que estos procedimientos en general conocidos por la persona medianamente versada en la materia, que corresponden a procesos rutinarios realizados en síntesis orgánica no esenciales en la presente invención, por ejemplo, como se ilustra en "*grupos protectores en síntesis orgánica*"¹. Así, la persona medianamente versada en la materia está en capacidad de ejecutar procedimientos de protección y desprotección aplicables en la presente invención. Adicionalmente, los grupos protectores usados en la presente invención están perfectamente descritos en el Capítulo Descriptivo (pág. 51, párr. 2), con una explicación suficientemente explícita para que la persona versada en la materia sea capaz de realizar dichos procedimientos. De nuevo, incluir definiciones adicionales de esta expresión limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el concepto inventivo desarrollado.

vii) Respecto a la Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 6), que se refiere a la síntesis de péptidos en fase sólida y el uso de resinas para dichos procesos, respetuosamente señalo a la Examinadora que esta materia también corresponde a metodologías altamente desarrollado en síntesis orgánica, cuyas particularidades no resultan esenciales en la presente invención y están al alcance de la persona medianamente versada en la materia. En este caso se realiza el procedimiento Fmoc, el cual se usa para la preparación de péptidos tanto en investigación como a nivel industrial, cuyo proceso se lleva a cabo como estrategia para remover grupos protectores y proteger ciertos grupos de forma permanente, con el tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA)².

viii) En la Reivindicación 3 se remplazó el termino C*, de acuerdo con la Fórmula II de la Reivindicación 1, por el termino X*, el cual fue un error tipográfico en la traducción de las Reivindicaciones. Asimismo, el término VIIA fue eliminado de las reivindicaciones.

ix) Tal como se describe en el punto 1 del presente memorial, las Reivindicaciones 4 y 5, y 7 y 8 fueron combinadas en las nuevas Reivindicaciones 4 y 7, de manera que una persona medianamente versada en la materia entendería que la única reacción allí reclamada es la lactamización, basado en el compuesto de Fórmula I, en donde se realiza la ciclación sobre el grupo alquilo-O-Prot del correspondiente carbonil restante, y posteriormente la formación de una lactama de 6 miembros. Al realizar la fusión de dichas reivindicaciones, considero superadas las objeciones relacionadas con el proceso de lactamización.

¹ Theodora W Greene y Peter G. M Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Nueva York: Wiley, 1999), <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=26316>.

² Fernando Albericio, Judit Tulla-Puche, y Steven A. Kates, "Fmoc Methodology: Cleavage from the Resin and Final Deprotection," in *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, ed. Andrew B. Hughes (Weinheim, Alemania: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011), 349–69, <http://doi.wiley.com/10.1002/9783527631803.ch10>.

x) Teniendo en cuenta los cambios realizados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero que la materia ahora reclamada es clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, y por lo tanto, cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiendo comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

De cualquier manera, es importante tener en cuenta que como la Examinador debe saberlo y es conocido en el ámbito de patentes, el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

3. a- La Examinadora argumenta que la presente invención carece de unidad de invención y señala los siguientes dos grupos inventivos:

- proceso de síntesis e intermediarios de las Reivindicaciones 1-18, 21 y 22;
- métodos de las Reivindicaciones 19 y 20.

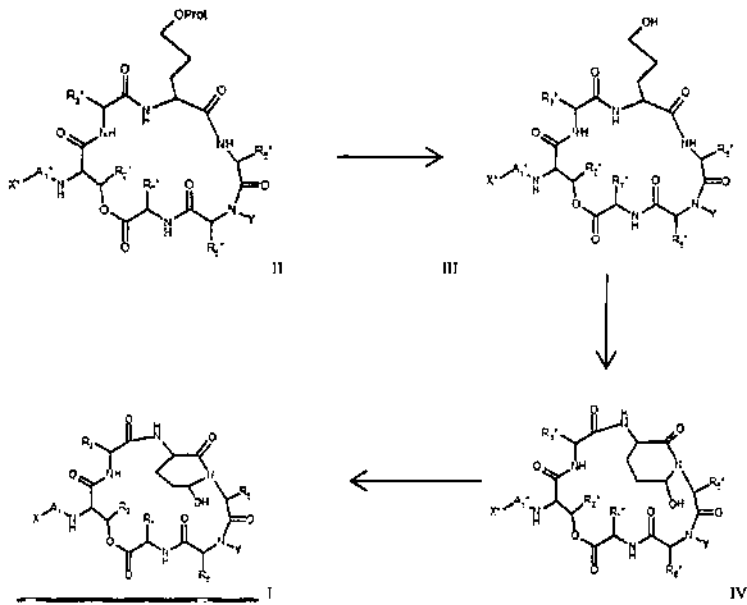
b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 19 y 20 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto. La materia de dichas Reivindicaciones 19 y 20 serán objeto de una solicitud divisional.

4. Según la Examinadora, las Reivindicaciones 1, 21 y 22 carecen de novedad en relación con el documento Tetrahedron 61 (2005) 1459-1480 (D1).

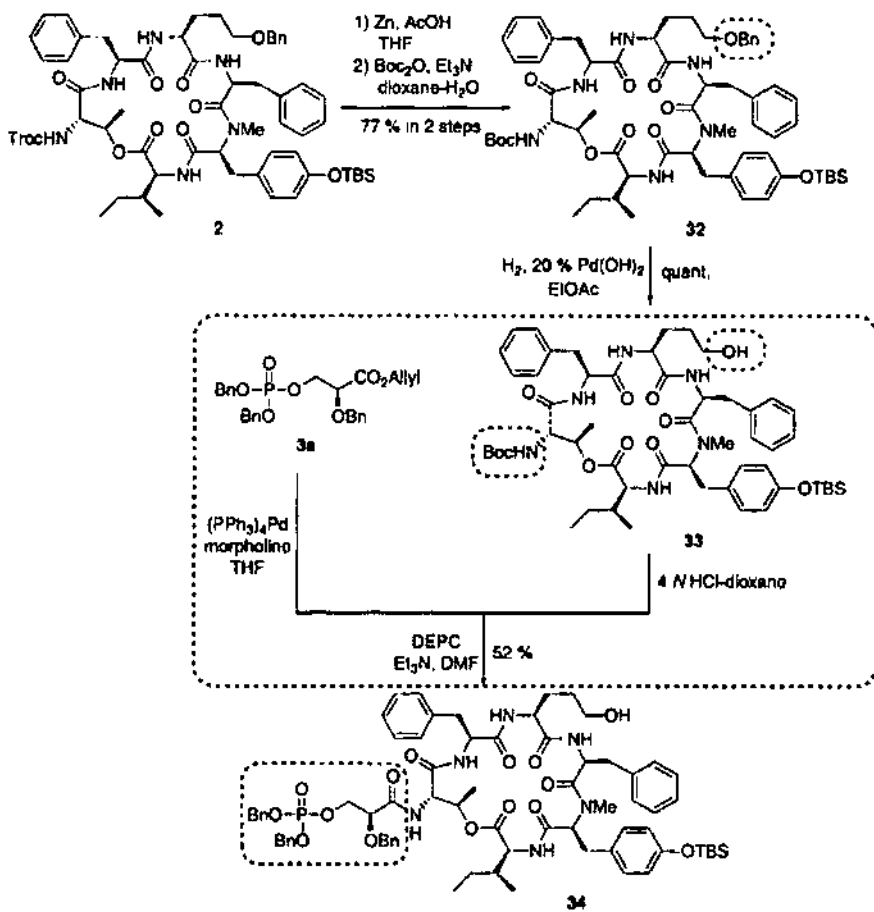
a- i) En particular, la Examinadora argumenta que las características esenciales del proceso de la Reivindicación 1 fueron divulgadas por D1, en donde se describe un proceso de síntesis total de un depsipéptido cíclico que presenta un núcleo 3-amino-6-hidroxi-2-piperidona, el cual se forma mediante la construcción oxidativa. Adicionalmente, para la Examinadora las Reivindicaciones 2-18 y 21-22 no mencionan características adicionales novedosas.

ii) A. En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención se refiere a un método para la preparación de compuestos de Formula I (depsipéptidos cíclicos) el cual se lleva a cabo siguiendo la siguiente secuencia de reacciones: a partir del compuesto de formula II → remoción del grupo Prot del grupo hidroxilo libre para llegar al compuesto de Formula III →

oxidación del grupo OH libre y ciclación de dicho grupo para formar un compuesto de formula IV
 → remoción del grupo protector para llegar al compuesto de Formula I:

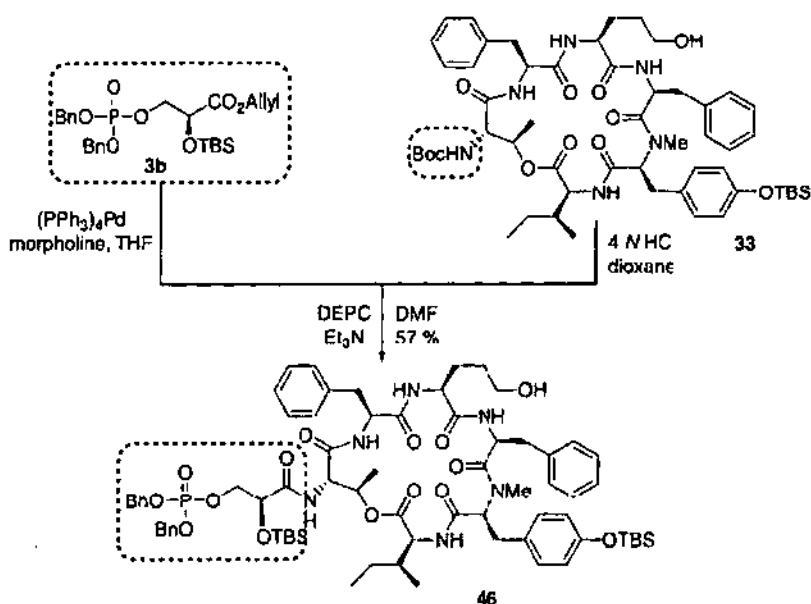


B. En relación con D1, los esquemas de reacción 8 y 11 de dicho documento son totalmente diferentes a la materia actualmente reclamada en la Reivindicación 1. El Esquema 8 de D1 describe un grupo hidroxil-protector que se remueve en la reacción que se realiza para obtener el compuesto 33 a partir del compuesto 32, señalado en el cuadro rojo de la siguiente figura, seguido por la desprotección del grupo BocHN- y remplazado con una fracción fosforilada, señalado en color azul:



Evidentemente, el paso de desprotección del grupo BocHN- y la inclusión de la fracción fosforilada (señalado en el cuadro verde de la figura anterior) **no** incluye el método de la presente invención.

Además, el Esquema 11 de D1 describe la reacción de desprotección del grupo BocHN- y el remplazarlo por una fracción fosforilada (como se ilustra en el Esquema 8), seguido por la reacción de oxidación/ciclación y la separación del grupo protector (reacción del compuesto 46 para obtener el compuesto 47).



En conclusión, D1 enseña un método que comprende: (i) una reacción de desprotección y (ii) una reacción para introducción una fracción fosforilada (Esquema 8), seguido de la reacción de oxidación/ciclación (Esquema 9). Por lo contrario, la presente invención no incluye tal reacción (ii) (inclusión de una fracción fosforilada), haciéndola completamente diferente de la técnica citada por la Examinadora.

b- i) La Examinadora también argumenta que los compuestos de las Reivindicaciones 21 y 22 no son novedosos respecto de las Formulas 32 y 33 de D1.

ii) En cuanto a la novedad de los compuestos de las Reivindicaciones 17 y 18 (Fórmulas II y III), ciertamente éstos son muy cercanos a D1, de acuerdo con las definiciones de A_1^* , X^* , R_2^* , R_5^* , R_6^* , R_7^* y Y^* . Sin embargo, R_3^* (y por lo tanto R_3) en la presente invención esta descrito como una cadena de leucina, isoleucina o valina, como esta descrito en la Reivindicación I, o un grupo isobutilo como esta descrito en la Reivindicación 16. Por el contrario, D1 describe fenilalanina en la misma posición, lo cual es diferente de la presente invención.

c- Las anteriores diferencias estructurales entre los métodos y los compuestos de D1 y la presente invención, tal y como se observa del análisis anterior, ninguno de los documentos citados

citados por la Examinadora describen formulaciones con características estructurales que puedan afectar las formulaciones de la presente invención. Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar **explícitamente todas y cada una de las características** de la invención. 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 lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención. Así las cosas, no es posible fundamentar una objeción de novedad con base en D1, pues éste no divulga el método específico que reclama la presente invención. En conclusión, en vista de las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero que la formulación de la Reivindicación 1, y los compuestos de las Reivindicaciones 17 y 18 tal y como se encuentra reclamada sí es novedoso sobre el arte previo citado por la Examinadora.

5. La Examinadora argumenta que las anterioridades (D1), WO2009024527 (D2) y Chem. Commun., 2010, 46, 8857-8859 (D3), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

a- i) La Examinadora considera los documentos D1 y D2 como los más cercanos a la presente invención, descrita en la Reivindicación 1.

La Examinadora señala que D2 describe ciclodepsipéptidos de la misma estructura del compuesto de Formula I de la presente invención, los cuales son producidos a partir de cepas de *Chondromyces*, mientras que en la presente solicitud se obtienen por métodos sintéticos. Adicionalmente, argumenta que el efecto que logra incluir esta característica es un mayor rendimiento y pureza. Por lo tanto, el problema técnico que la Examinadora propone es “como modificar el procedimiento de obtención de los ciclodepsipeptidos divulgados en D2 para llegar a un procedimiento que permita tener mayor rendimiento”. Por otro lado, D1 describe un proceso de obtención de ciclodepsipéptidos, el cual es completamente sintético en donde la unidad 3-amino-6-hidro-2-piperidona se forma por una reacción de oxidación con IBX en dimetilsulfoxido. D1 señala buenos rendimientos como 84% y 68%.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, para obtener mejores rendimientos de los productos descritos en D2, utilizaría rutas sintéticas como lo describe D1, con la expectativa razonable de obtener buenos rendimientos, por lo que las reivindicaciones de la presente invención serían obvias.

ii) De nuevo, la presente invención se refiere a un método para la preparación de compuestos de Formula I el cual se lleva a cabo siguiendo la siguiente secuencia de reacciones: a partir del compuesto de formula II → remoción del grupo Prot del grupo hidroxilo libre para llegar

al compuesto de Formula III → oxidación del grupo OH libre y ciclación de dicho grupo para formar un compuesto de formula IV → remoción del grupo protector para llegar al compuesto de Formula I.

En la estrategia de la presente invención de acuerdo con la Reivindicación 1, todos los compuestos que intervienen en las etapas de reacción tienen cadena lateral X-A₁- y de ser necesario, se realiza la protección X*-A₁*-.

Por el contrario, la estrategia utilizada en D1 se refiere a un enfoque diferente, en el cual la cadena lateral de Micropeptin T20 se introduce cuando el grupo protector Bn ya ha sido eliminado, lo cual se puede ver en el esquema 8 de D1, en donde se observa la conversión del compuesto 32 en el compuesto 33, seguido de reacción con la cadena lateral 3a para llegar finalmente al compuesto 34.

En este sentido, en la Pág. 1463, 2da columna se afirma que *"dado que tanto el hidroxilo y el residuo fosfato de la cadena 3a fueron protegidos por el grupo bencilo, el grupo bencilo de la parte homoserina del depsipeptido cíclico 2 debe ser removido antes de la introducción de la cadena lateral"*, lo cual hace el proceso totalmente diferente y no relacionado con la presente invención. Es más, aun usando cadenas laterales diferentes, D1 sigue esta misma estrategia, como se ilustra en el Esquema 11, en donde el precursor alcohol libre 33 reacciona con la cadena lateral 3b para producir el compuesto 46, y en el Esquema 12, donde el alcohol precursor 34 reacciona con la cadena lateral 50 para producir el compuesto 51.

En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia observando lo descrito en D2 en combinación con D1, no podría llegar de manera obvia a la presente invención.

b- i) La Examinadora argumenta que los documentos D3 y D2 también son considerados cercanos a la presente invención. Por otro lado D3, describe síntesis completa en fase solida de AHP ciclodepsipéptidos, usando como modelo la Simplocamida A, donde se ha demostrado que la unidad de AHP se forma de manera espontánea a partir de un aldehído glutámico generado dentro del ciclodepsipéptido ensamblado correctamente. D3 describe una ruta sintética general que consiste en una reacción en fase solida seguido por la generación regio y quimioselectiva del aldehído glutámico.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, buscando mejores rendimientos de los productos descritos en D2, utilizaría rutas sintéticas como lo describe D3, que usa una ruta de síntesis en fase sólida para la obtención del AHP ciclodepsipéptido, con la expectativa razonable de obtener buenos rendimientos.

ii) En relación con D3, este documento específicamente menciona que “estudios sintéticos previos muestran que la fracción de AHP se forman de manera espontánea a partir de un aldehído glutámico generado dentro del correspondiente ensamble precursor ciclodepsipéptido (Esquema 1). Una ruta sintética general podría consistir en una síntesis en fase solida del ciclodepsipéptido como columna vertebral, seguido de la generación regio y quimioselectiva del aldehído glutámico” (subrayado del original). Sin embargo, lo anterior no hace referencia a la estrategia real enseñada y usada en D3, incluso menos, esta declaración puede ser considerada como una generalización de la estrategia usada en D3.

En el contexto del nivel inventivo, la pregunta que debe responderse NO es si lo enseñado en la técnica anterior podría haber llevado a la persona medianamente versada en la materia a modificar el arte previo, sino si las enseñanzas del arte previo habrían realmente motivado a la persona versada en la materia a realizar tales modificaciones. Cabe señalar que el texto citado por la Examinadora realiza el siguiente procedimiento: “en consecuencia, tal estrategia requeriría un aldehído enmascarado adecuado equivalente, que debe: (a) ser compatible estrategias de protección Fmoc- así como del grupo protector Boc-; (b) generar el residuo de aldehído glutámico tras la separación de la resina, por lo tanto formando espontáneamente el hemiaminal de la unidad de AHP en un procedimiento de una sola etapa; y (c) representar un grupo de unión adecuado para fijar el soporte solido que permite la modificación química de los extremos N- y C- terminales del aldehído glutámico equivalente” (subrayado añadido). Claramente, los requisitos (b) y (c) anteriores diferencian drásticamente D3 de la presente invención, ya que se realiza una ruta sintética no relacionada con la materia aquí reivindicada, donde se parte de un compuesto de Formula II para llegar al compuesto de Formula I. En la presente invención se utiliza el sustituyente -Oprot del compuesto de Formula II como protector de la funcionalidad alcohol, y el compuesto de Fórmula II no se une a una resina. La comparación del compuesto 13 de D3 y la presente invención, evidencian las diferencias en el precursor usado. D3 afirma que “la conversión final del doble enlace de 13 en una fracción aldehído para producir el residuo de AHP en SymA y para la separación simultanea de la resina, se logró con OSO_4 y NaIO_4 como reactivos de oxidación y DABCO, para evitar la formación de hidroximetil cetonas” (pág. 8858, en la mitad de la columna II), lo cual difiere del proceso de la presente invención donde la conversión del compuesto de formula II comprende la desprotección de -Oprot para formar el compuesto de formula II seguido por la reacción grupo hidroxil libre bajo condiciones oxidantes.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia con conocimiento de D2, en combinación con D3, de ninguna manera habría llegado de manera obvia a la presente invención.

c- No puede olvidarse que el campo química de síntesis orgánica es impredecible y que simples modificaciones estructurales de compuestos y/o condiciones de reacción pueden decidir el

éxito o el fracaso de una estrategia sintética dada. Considerando las diferencias estructurales Micropeptin T-20 y a la estructura de Simplocamida A, en comparación con la estructura de Fórmula I de la presente invención, la persona medianamente versada en la materia no encontraría enseñanzas de D1 o D3 para realizar las modificaciones particulares aquí reclamadas y llegar a la presente invención.

Ninguno de los documentos citados por la Examinadora conduciría a la persona medianamente versada en la materia de forma inmediata a la presente invención. En este sentido no pueden olvidarse las directrices de la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborado por la SIC que establecen claramente que “si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”³ (subrayado y negrilla fuera de texto).

En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia necesitaría investigación y experimentación adicional con el fin de proporcionar el método de síntesis reivindicado para producir los compuestos de interés.

Sin embargo, y como la Examinadora debe saberlo, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues el método y compuestos de la invención de hecho existen. Aplicando un estándar de “posibilidad de alcanzar”, haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Pareciera que la Examinadora no se retrotrae al momento en el que la presente invención fue realizada y basa sus objeciones en un análisis parcializado o en retrospectiva de la invención. La Examinadora toma como enseñanza más importante la obtención de depsipéptidos por los métodos descritos en D1 y D3, pero únicamente porque ya conoce las características de la invención aquí reivindicada. De otra manera, y si efectivamente la Examinadora no se viera influenciada por el conocimiento que ya tiene de la invención, como lo prescribe la misma Guía de la SIC “Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando”⁴ y “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

³ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.5.4, p. 76.

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, p. 131.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

*basarse en la divulgación del solicitante*⁵ (subrayado fuera de texto), podría concluir que las enseñanzas de D1, D2 y D3 no conducirían directa e inequívocamente a la presente invención.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

ANEXOS:

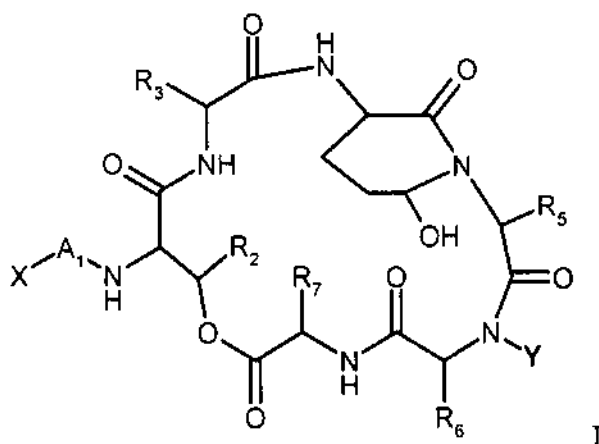
- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a 8 reivindicaciones adicionales.
- Solicitud Divisional dirigida a la materia de las Reivindicaciones 19 y 20.

⁵ Ibidem, p. 138.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un método o proceso para la preparación de un compuesto de depsipéptido cíclico de la fórmula I:



en donde:

A₁ es asparagina o glutamina, y se enlaza en su lado derecho en la fórmula I por medio de un carbonilo con el resto de la molécula;

X se enlaza por medio de un N de A₁ y es acilo

R₂ es metilo;

R₃ es la cadena lateral de un aminoácido, en especial de leucina, isoleucina o valina;

R₅ es la cadena lateral de fenilalanina, leucina, isoleucina o valina;

R₆ es la cadena lateral de tirosina;

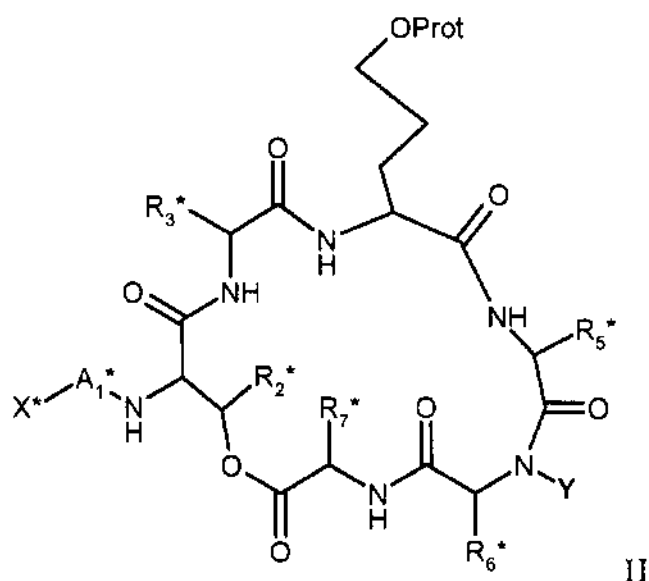
R₇ es la cadena lateral de leucina, isoleucina o valina; e

Y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

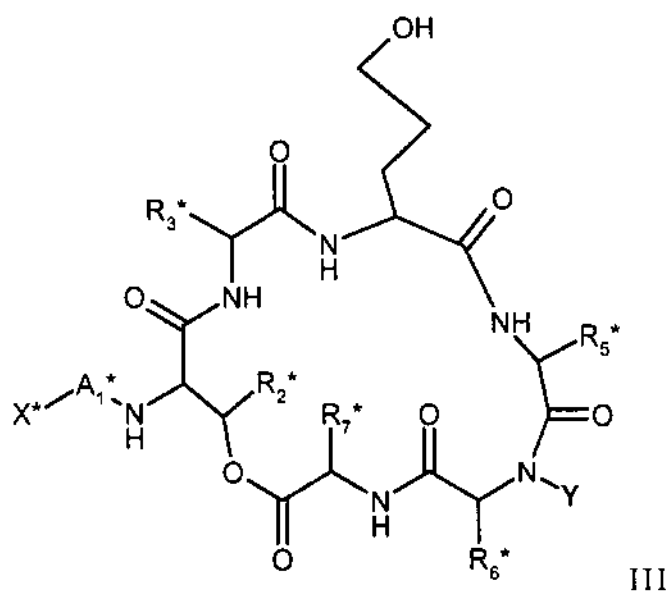
o una sal del mismo,

comprendiendo este método:

desproteger selectivamente un compuesto de la fórmula II

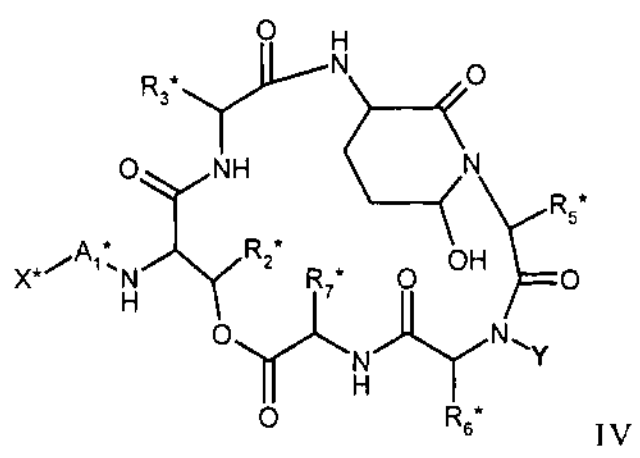


en donde Prot es un grupo protector, Y es como se define para un compuesto de la fórmula I, y X^* , A_1^* , R_2^* , R_3^* , R_5^* , R_6^* , y R_7^* corresponden a X, A_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , y R_7 en la fórmula I, respectivamente, pero con la condición de que los grupos funcionales reactivos sobre estas fracciones están presentes en una forma protegida cuando menos si podrían participar en reacciones secundarias indeseadas, para dar como resultado un compuesto de la fórmula III:



en donde X^* , A_1^* , R_2^* , R_3^* , R_5^* , R_6^* , y R_7^* tienen los significados definidos anteriormente,

hacer reaccionar el grupo hidroxilo libre bajo condiciones de oxidación para formar un compuesto de la fórmula IV:

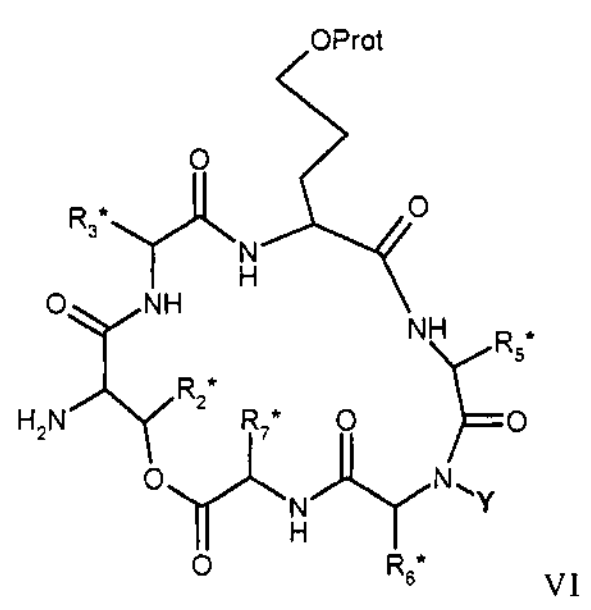


y remover los grupos protectores restantes para proporcionar un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo,

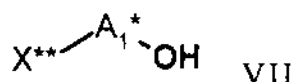
y, opcionalmente, convertir un compuesto libre de la fórmula I en una sal, una sal de un compuesto de la fórmula I en una sal diferente de un compuesto de la fórmula I o en el compuesto libre de la fórmula I, y/o convertir un análogo deshidratado de un compuesto de la fórmula I en el compuesto correspondiente de la fórmula I.

2. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula IV se sintetiza mediante una combinación de síntesis de péptidos en fase sólida y síntesis en fase de solución a partir de los aminoácidos de partida y precursores de cadena lateral correspondientes.

3. El método o proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual además comprende, para la síntesis de un compuesto de la fórmula II mostrado en la Reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI:



en donde Prot es un grupo protector, Y es como se define para un compuesto de la fórmula I, y R_2^* , R_3^* , R_5^* , R_6^* , y R_7^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, con un ácido de la fórmula VII:

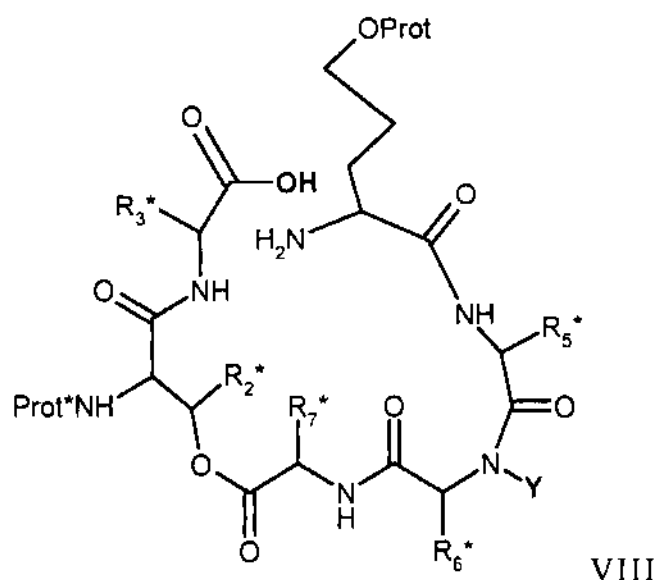


o un derivado reactivo del mismo,

en donde X^{**} es un grupo protector de amino, o es X^* , y en donde X^* y A_1^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1; y, si X^{**} es un grupo protector de amino, remover el grupo protector de amino X^{**} para proporcionar H en lugar de X^* , y acoplar el grupo amino resultante con un grupo acilo X^* utilizando el ácido correspondiente $X^* - OH$, en donde X^* es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, o un derivado reactivo del mismo.

4. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 3, el cual además comprende la ciclación bajo lactamización de un péptido precursor lineal del compuesto de la fórmula VI, que lleva un grupo amino N-terminal y un grupo carboxilo C-terminal, en condiciones de reacción que permitan la formación de un enlace de amida a partir del grupo amino y el grupo carboxilo, utilizando la química en fase de solución;

en donde el péptido precursor lineal es de la fórmula VIII:



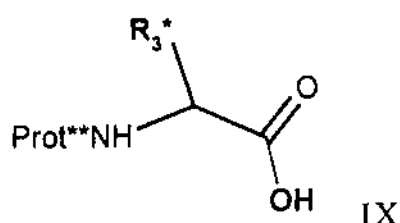
en donde Prot* es un grupo protector que se puede dissociar

selectivamente sin afectar a otros grupos protectores presentes, y es estable durante los pasos de desprotección durante la síntesis del péptido precursor lineal (por ejemplo, aliloxi-carbonilo), y R_2^* , R_3^* , R_5^* , R_6^* , y R_7^* son como se definen para un compuesto de la fórmula VI en la Reivindicación 3, el cual además comprende, después de la ciclación del compuesto de la fórmula VIII, remover el grupo protector $Prot^*$ *in situ* para proporcionar el compuesto de la fórmula VI.

5. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el péptido precursor lineal de la fórmula VIII, se sintetiza a partir de los aminoácidos correspondientes mediante la síntesis de péptidos en fase sólida y la subsiguiente disociación a partir de la fase sólida empleada.

6. El método de acuerdo con la Reivindicación 5, el cual comprende cualquiera de:

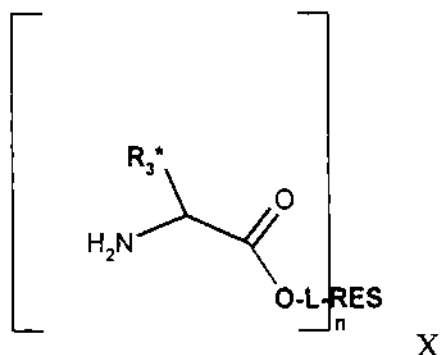
en una variante a), acoplar un aminoácido de la fórmula IX:



en donde R_3^* es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, y $Prot^{**}$ es un grupo protector de amino que se puede remover de la resina sin disociar otros enlaces, o un derivado reactivo de este aminoácido, por medio de un oxígeno, a un enlazador disociable L, el cual se enlaza a una resina sólida RES,

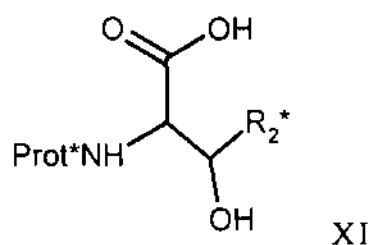
y remover el grupo protector $Prot^{**}$;

acoplar el aminoácido enlazado con resina obtenido simbolizado por la fórmula X:

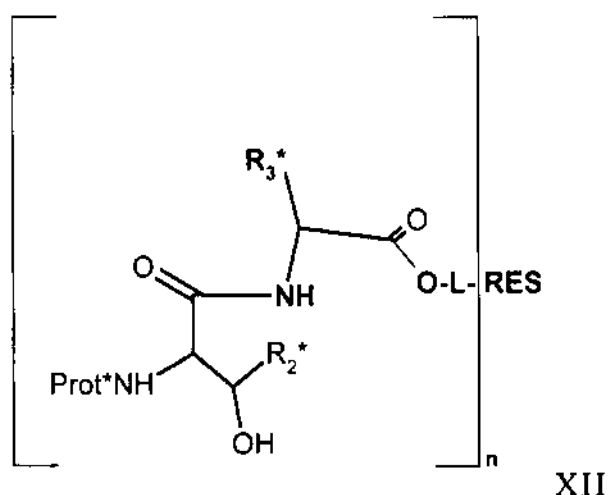


en donde RES y R_3^* son como se definen para un compuesto de la

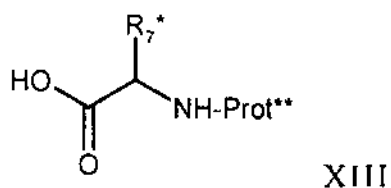
fórmula IX, n es un número natural, y L es un enlazador disociable, con un aminoácido de la fórmula XI:



en donde Prot* es como se define para un compuesto de la fórmula VIII en la Reivindicación 4, y R₂* es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, o un derivado reactivo de este aminoácido, acoplar el dipéptido enlazado con resina obtenido simbolizado por la fórmula XII:

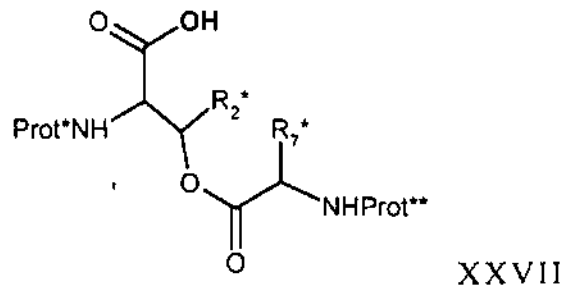


en donde Prot* es como se define para un compuesto de la fórmula VIII en la Reivindicación 4, R₂* y R₃* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, y n, L y RES son como se definen para un compuesto de la fórmula X, por medio del grupo hidroxilo libre, con un aminoácido de la fórmula XIII:

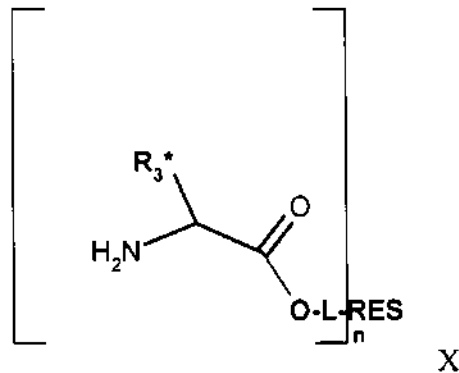


en donde Prot** es como se define para un compuesto de la fórmula IX, y R₇* es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, o un derivado reactivo de este aminoácido, y remover el grupo protector Prot**;

o, en una variante b), acoplar un dipéptido de la fórmula XXVII:



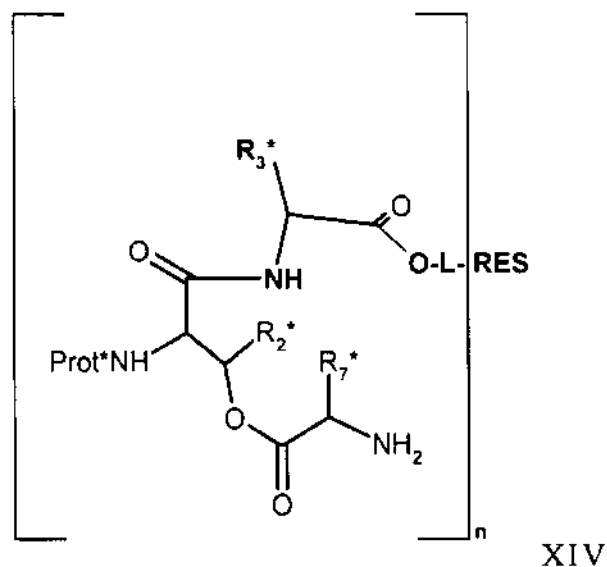
en donde R_3^* y $Prot^{**}$ son como se describen para un compuesto de la fórmula IX, y $Prot^*$ es como se define para un compuesto de la fórmula VIII en la Reivindicación 4, o un derivado reactivo de este dipéptido, con una fracción de amino-acilo, enlazada por medio de un oxígeno, a un enlazador dissociable L, el cual se enlaza a una resina sólida RES, que tiene la fórmula X:



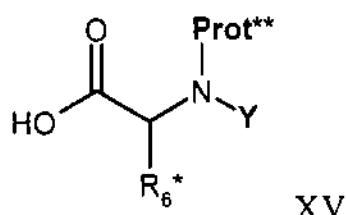
que se puede obtener como se describe bajo la variante a), en donde RES y R_3^* son como se definen para un compuesto de la fórmula IX, y L y RES son como justamente se definieron;

y remover el grupo protector $Prot^{**}$;

y, después de las reacciones de la variante a) o de la variante b), acoplar el compuesto obtenido de la fórmula XIV:

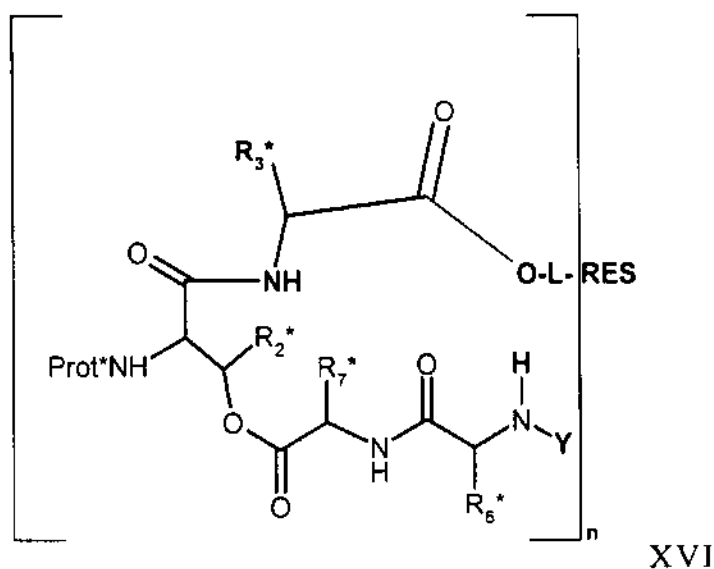


en donde R_2^* , R_3^* y R_7^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, $Prot^*$ es como se define para un compuesto de la fórmula VIII en la Reivindicación 4, y n , L y RES son como se definen para un compuesto de la fórmula X, con un aminoácido de la fórmula XV:

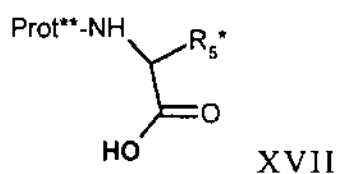


en donde R_6^* e Y son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, y $Prot^{**}$ es como se define para un compuesto de la fórmula IX, o un derivado reactivo de este aminoácido, y remover el grupo protector $Prot^{**}$;

acoplar el compuesto obtenido de la fórmula XVI:

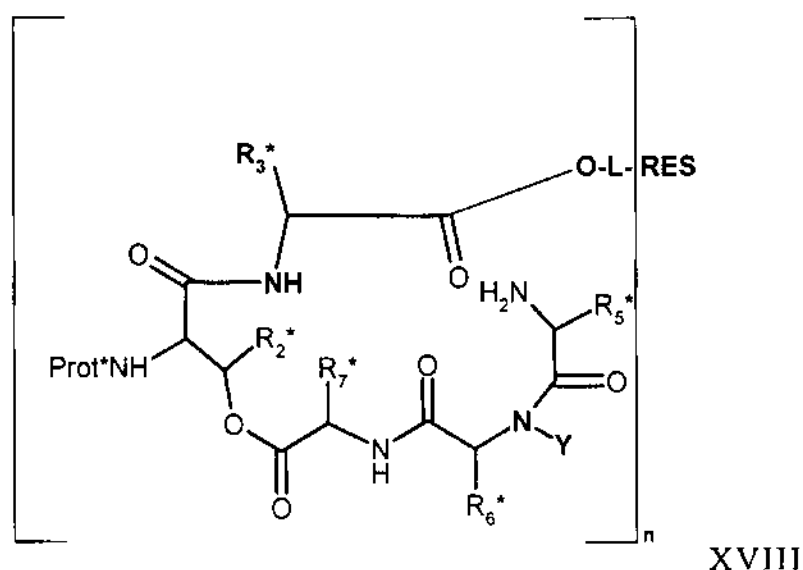


en donde Y , R_2^* , R_3^* , R_7^* y R_6^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, $Prot^*$ es como se define para un compuesto de la fórmula VIII en la Reivindicación 4, y n , L y RES son como se definen para un compuesto de la fórmula X, con un aminoácido de la fórmula XVII:

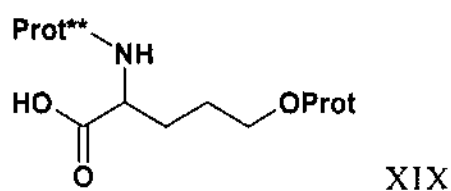


en donde R_5^* es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, y Prot^{**} es como se define para un compuesto de la fórmula IX, o un derivado reactivo de este aminoácido, y remover el grupo protector Prot^{**} ,

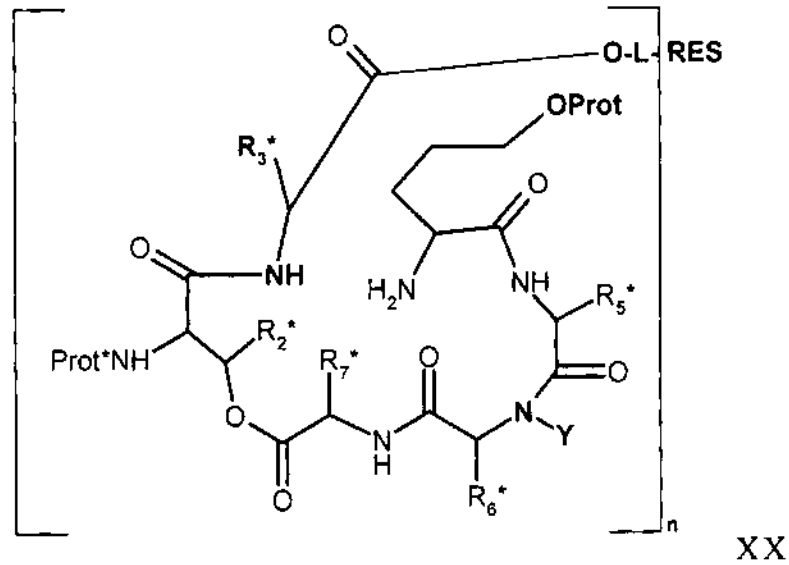
y finalmente acoplar el compuesto resultante de la fórmula XVIII:



en donde Y, R_2^* , R_3^* , R_7^* , R_6^* y R_5^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, Prot^* es como se define para un compuesto de la fórmula VIII en la Reivindicación 4, y n, L y RES son como se definen para un compuesto de la fórmula X, con un sintón de la fórmula XIX:



en donde Prot es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, y Prot^{**} es como se define para un compuesto de la fórmula IX, o un derivado activado de dicho sintón, y remover el grupo protector Prot^{**} , para proporcionar un compuesto de la fórmula XX:

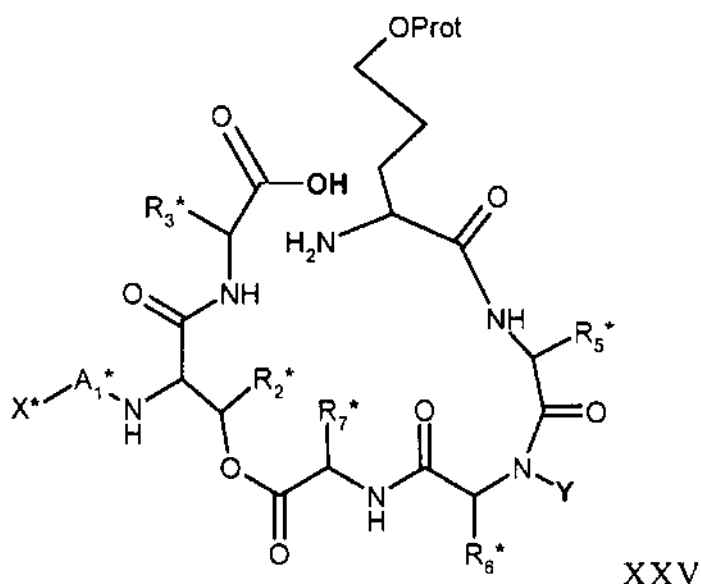


en donde Prot, Y, R_2^* , R_3^* , R_7^* , R_6^* y R_5^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, Prot* es como se define para un compuesto de la fórmula VIII en la Reivindicación 4, y n, L y RES son como se definen para un compuesto de la fórmula X,

y disociar el péptido enlazado en fase sólida en la fórmula XX del L-RES en fase sólida, para proporcionar el compuesto correspondiente de la fórmula VIII, como se muestra en la Reivindicación 5.

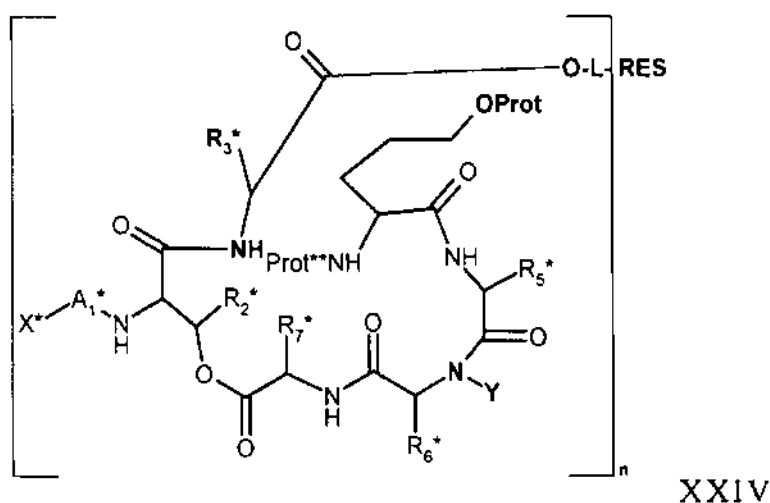
7. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 1 o con la Reivindicación 2, el cual comprende, para la síntesis del compuesto de la fórmula II de la Reivindicación 1, ciclar bajo la lactamización de un péptido precursor lineal del compuesto de la fórmula II, que lleva un grupo amino N-terminal y un grupo carboxilo C-terminal, en condiciones de reacción que permitan la formación de un enlace de amida a partir del grupo amino y el grupo carboxilo, utilizando la química en fase de solución;

en donde el péptido precursor lineal es de la fórmula XXV:



en donde X^* , A_1^* , R_2^* , R_3^* , R_5^* , R_6^* , R_7^* y Prot son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1.

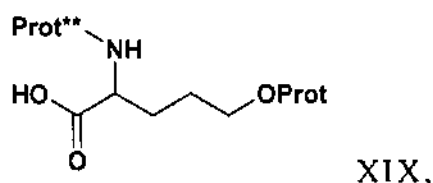
8. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 7, el cual además comprende, para la síntesis del compuesto de la fórmula XXV, disociar un compuesto de la fórmula XXIV:



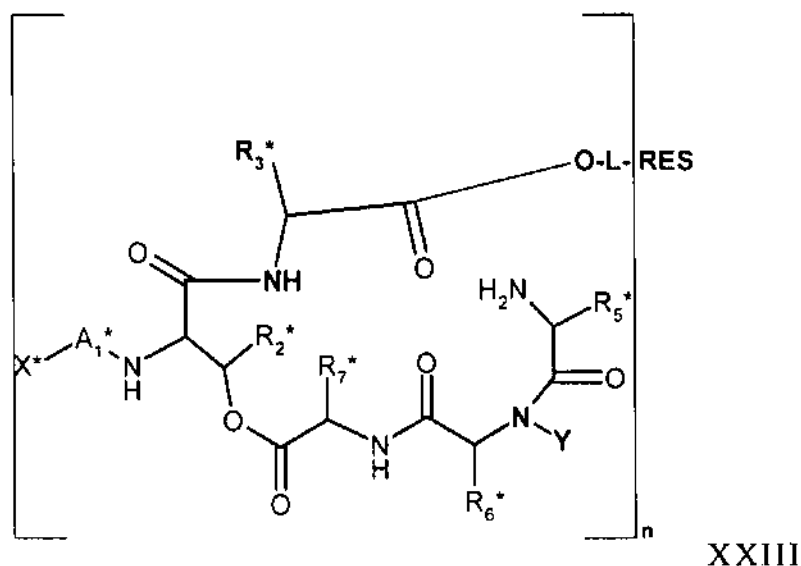
en donde X^* , A_1^* , R_2^* , R_3^* , R_5^* , R_6^* , R_7^* y Prot son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, L es un enlazador disociable, RES es una resina sólida, n es un número natural, y Prot** es un grupo protector de amino que se puede remover sin la remoción paralela del grupo protector Prot y con el producto restante sobre la resina, y (antes de la disociación, en paralelo o subsiguientemente a la misma) remover el grupo protector Prot**, para proporcionar el compuesto de la fórmula XXV.

9. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 8, el cual además comprende, para la síntesis del compuesto de la fórmula XXIV,

acoplar un aminoácido de la fórmula XIX:

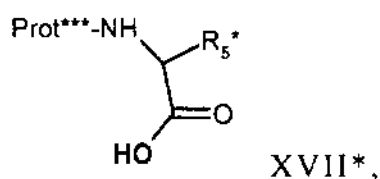


en donde Prot es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, y Prot** es como se define para un compuesto de la fórmula XXIV en la Reivindicación 8, o un derivado activado de este aminoácido, con un compuesto de la fórmula XXIII:

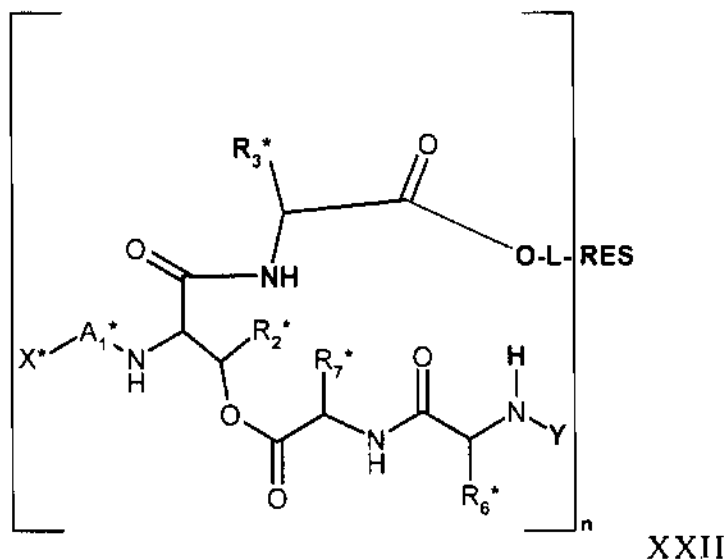


en donde X*, A₁*, R₂*, R₃*, R₅*, R₆* y R₇* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, L es un enlazador dissociable, RES es una resina sólida, y n es un número natural.

10. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 9, el cual además comprende, para la síntesis del compuesto de la fórmula XXIII, acoplar un aminoácido de la fórmula XVII*:

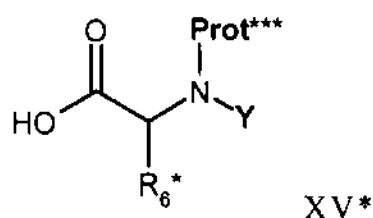


en donde R₅* es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, y Prot*** es un grupo protector de amino que se puede dissociar selectivamente sin afectar a otros grupos protectores presentes, y con el producto restante sobre la resina, o un derivado reactivo de este aminoácido, con un compuesto de la fórmula XXII:

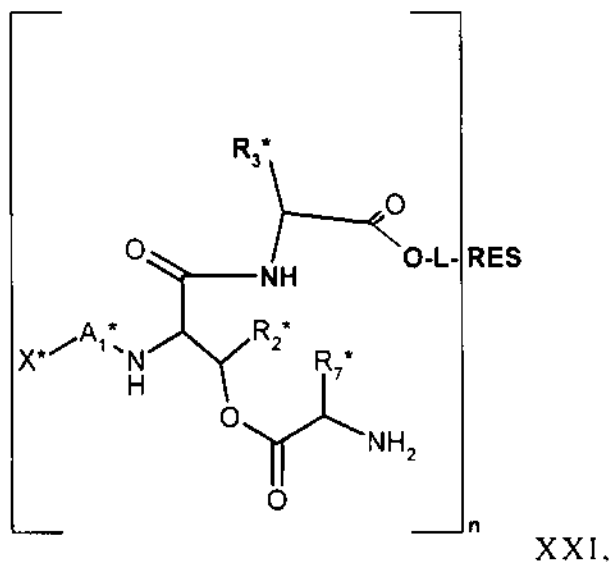


en donde X^* , A_1^* , R_2^* , R_3^* , R_6^* y R_7^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, L es un enlazador disociable, RES es una resina sólida, y n es un número natural, y remover el grupo protector Prot^{***} .

11. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 10, el cual además comprende, para la síntesis del compuesto de la fórmula XXII, acoplar un aminoácido de la fórmula XV*:

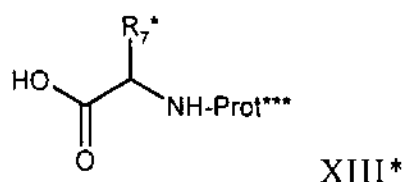


en donde R_6^* e Y son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, y Prot^{***} es un grupo protector de amino que se puede disociar selectivamente sin afectar a otros grupos protectores presentes, y con el producto restante sobre la resina, o un derivado reactivo de este aminoácido, con un compuesto de la fórmula XXI:



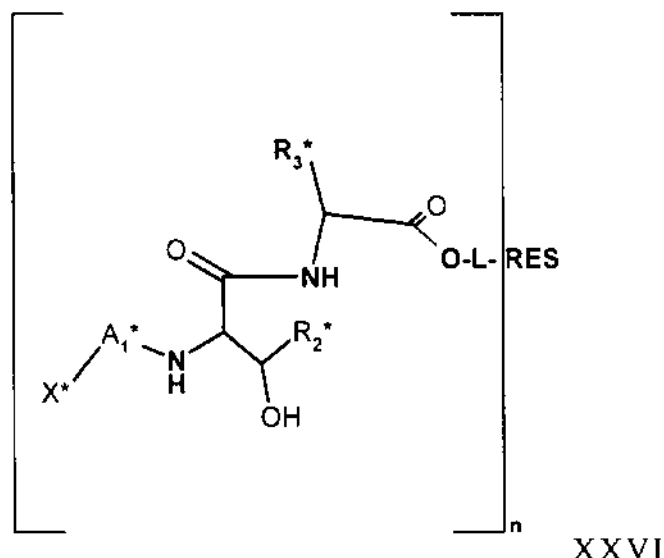
en donde X^* , A_1^* , R_2^* , R_3^* y R_7^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, L es un enlazador disociable, RES es una resina sólida, y n es un número natural, y remover el grupo protector Prot***.

12. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 11, el cual además comprende, para la síntesis de un compuesto de la fórmula XXI, hacer reaccionar un aminoácido de la fórmula XIII*:



en donde Prot*** es un grupo protector de amino que se puede disociar selectivamente sin afectar a otros grupos protectores presentes, y con el producto restante sobre la resina, y R_7^* es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, o un derivado reactivo de este aminoácido,

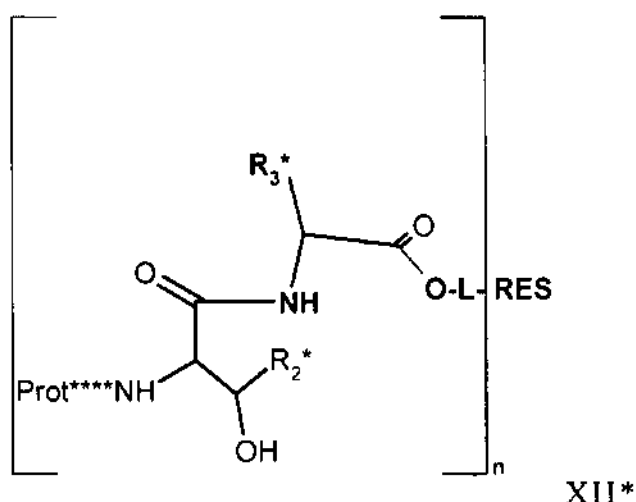
con el grupo hidroxilo de un compuesto de la fórmula XXVI:



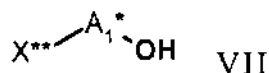
en donde X^* , A_1^* , R_2^* y R_3^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, L es un enlazador disociable, RES es una resina sólida, y n es un número natural;

y remover el grupo protector $Prot^{***}$.

13. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 12, el cual además comprende, para la síntesis de un compuesto de la fórmula XXVI, acoplar un dipéptido enlazado con resina simbolizado por la fórmula XII*:



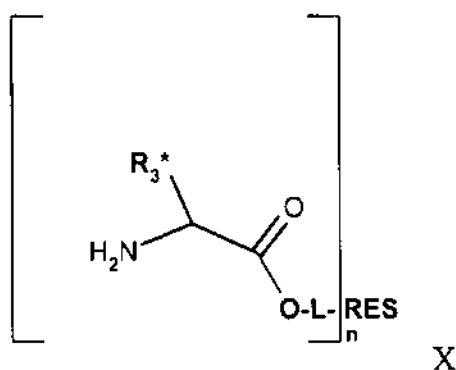
en donde $Prot^{****}$ es un grupo protector que se puede disociar selectivamente sin afectar a otros grupos protectores presentes en un compuesto de la fórmula II como se define en la Reivindicación 1, y con el producto restante sobre la resina, R_2^* y R_3^* son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la reivindicación 1, L es un enlazador disociable, RES es una resina sólida, y n es un número natural, después de la remoción del grupo protector $Prot^{****}$ por medio del grupo amino libre obtenido de esta manera, con un ácido de la fórmula VII:



en donde X^{**} es un grupo protector de amino, o es X^{*} , y en donde X^{*} y A_1^{*} son como se definen para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, o un derivado reactivo de dicho ácido;

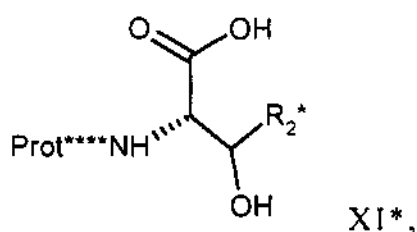
y, si X^{**} es un grupo protector de amino, remover el grupo protector de amino X^{**} para proporcionar H en lugar de X^{*} , y acoplar el grupo amino resultante con un grupo acilo X^{*} utilizando el ácido correspondiente $X^{*}-OH$, en donde X^{*} es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, o un derivado reactivo de dicho ácido.

14. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 13, el cual además comprende, para la síntesis de un compuesto de la fórmula XII, acoplar un aminoácido enlazado con resina simbolizado por la fórmula X:



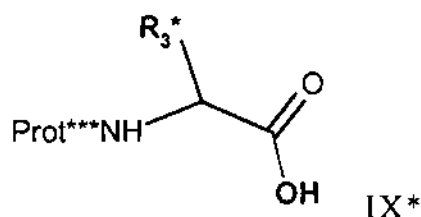
en donde R_3^{*} es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, L es un enlazador dissociable, RES es una resina sólida, y n es un número natural,

con un aminoácido de la fórmula XI*:



en donde $Prot^{****}$ es un grupo protector que se puede dissociar selectivamente sin afectar a otros grupos protectores presentes, y con el producto restante sobre la resina, y R_2^{*} es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, o un derivado reactivo de dicho aminoácido.

15. El método o proceso de acuerdo con la Reivindicación 14, el cual además comprende, para obtener el aminoácido enlazado con resina de la fórmula X, acoplar un aminoácido de la fórmula IX*:



en donde R_3^* es como se define para un compuesto de la fórmula II en la Reivindicación 1, y Prot^{***} es un grupo protector de amino, se puede disociar selectivamente sin afectar a otros grupos protectores presentes, y con el producto restante sobre la resina; o un derivado reactivo de dicho aminoácido de la fórmula IX, con un grupo hidroxilo enlazado por medio de un enlazador disociable L, el cual se enlaza a una resina sólida RES, y remover el grupo protector Prot^{***} .

16. El método o proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en donde los símbolos A_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , X e Y, o las fracciones no protegidas o protegidas correspondientes R_2^* , R_3^* , R_5^* , R_6^* , R_7^* , X^* e Y_3 se seleccionan de tal manera que, en el compuesto resultante de la fórmula I, o una sal del mismo,

A_1 es el radical bivalente de L-glutamina enlazada por medio del carbonilo de su grupo α -carboxilo con el grupo amino a la derecha de A_1 en la fórmula I, y por medio de su grupo α -amino con X;

R_2 es metilo;

R_3 es isobutilo;

R_5 es butilo secundario;

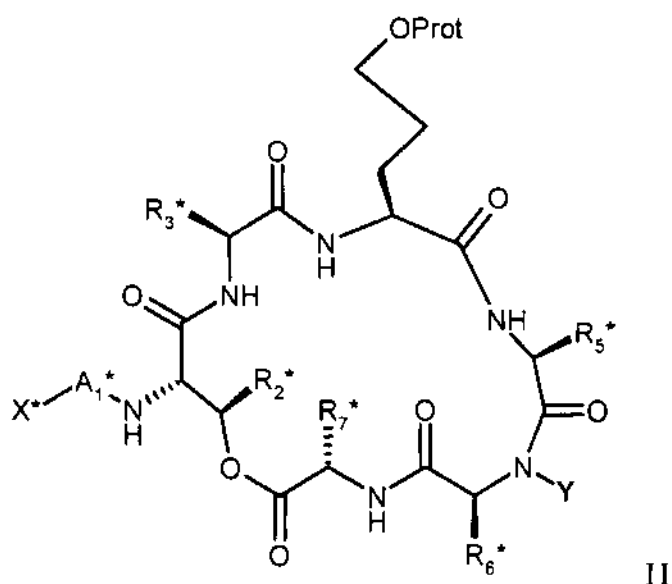
R_6 es 4-hidroxi-bencilo;

R_7 es butilo secundario;

X es acetilo, o isobutirilo; e

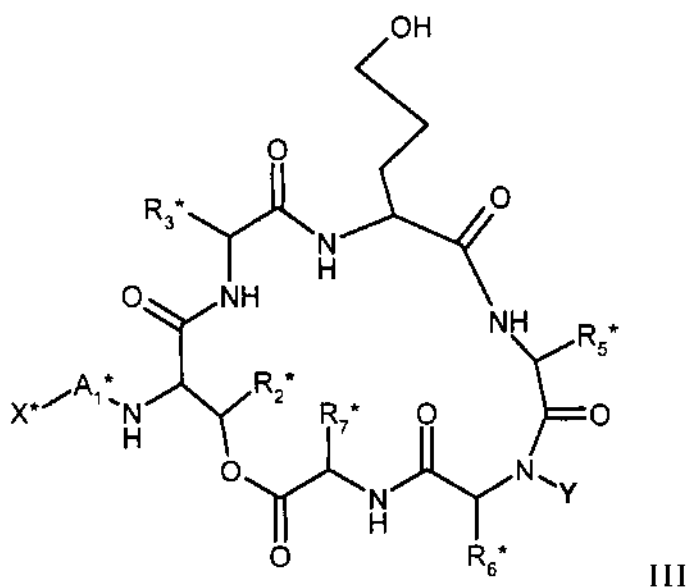
Y es metilo.

17. Un compuesto de la fórmula II:



en donde Prot es un grupo protector, Y es como se define para un compuesto de la fórmula I en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 16, y X*, A₁*, R₂*, R₃*, R₅*, R₆*, y R₇* corresponden a X, A₁, R₂, R₃, R₅, R₆, y R₇ en la fórmula I como se define en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 16, respectivamente, sin embargo con la condición de que los grupos funcionales reactivos sobre estas fracciones están presentes en una forma desprotegida o protegida.

18. Un compuesto de la fórmula III:



en donde Y es como se define para un compuesto de la fórmula I en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 16, y X*, A₁*, R₂*, R₃*, R₅*, R₆*, y R₇* corresponden a X, A₁, R₂, R₃, R₅, R₆, y R₇ en la fórmula I como se define en la Reivindicación 1 o en la Reivindicación 16, respectivamente, sin embargo con la condición de que los grupos funcionales reactivos diferentes del hidroxilo representado en la parte superior de la fórmula III sobre estas fracciones, están presentes en una

31

forma desprotegida o protegida.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0028572

Bogotá D.C., Marzo 11 de 2015 - 09:02:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	26344	05/03/2015		96.000.00
RECIBO DE CA	999999999	26358	05/03/2015		323.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	256.000.00
			<u>\$256.000.00</u>

SON: **DOSCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-252879- -00004-0000

 Fecha: 2015-03-11 16:30:07 Dep. 2020 DIR NUEVASC

 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

 Act. 523 RESPUESTA Folios: 32

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Consultador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Líneas: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 11 de 2015 - 09:02:14