

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0013834
Asunto: Solicitud de patente de invención para: CIERTOS COMPUESTOS DE PLADIENOLIDA Y MÉTODOS DE USO
Solicitante: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
Fecha de solicitud: 5 de noviembre de 2020

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio Nro. **17498**, notificado el 27 de octubre de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de diferenciar el alcance de la presente solicitud de la materia del arte previo, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el actualmente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- La **Nueva Reivindicación 1** corresponde a la Reivindicación 1 actualmente presentada, cuyo alcance fue limitado para excluir compuestos del arte previo que caen dentro de la Fórmula I. Particularmente, se especificó que el sustituyente Y puede también ser *hidroxilo*, opción que encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la descripción, específicamente en los compuestos ejemplificados 58 y 157. Asimismo, se incluyó un *disclaimer* o limitación negativa para excluir compuestos derivados de una combinación de sustituyentes particular.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 2 a 4** corresponden a las reivindicaciones 2 a 4 actualmente presentadas.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 5 y 6** corresponden a las Reivindicaciones 5 y 6 actualmente presentadas, cuyo alcance fue limitado para excluir compuestos del arte previo que caen dentro del alcance de las Fórmulas II y III. Para ello se incluyó un *disclaimer* en cada reivindicación excluyendo compuestos derivados de una combinación de sustituyentes particular.
- La **Nueva Reivindicación 7** corresponde a la Reivindicación 7 actualmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 8** corresponde a la Reivindicación 8 actualmente presentada, de donde se ha eliminado el compuesto “4-cicloheptil-4-oxidopiperazin-4-io-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-2-[(2E,4E,6S)-6-metil-7-[metil(propil)carbamoil]oxihepta-2,4-dien-2-il]-12-oxo-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]”, de conformidad con las modificaciones y limitaciones negativas introducidas en las reivindicaciones anteriores.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 9 a 11** corresponden a las reivindicaciones 9 a 11 actualmente presentadas.

Según todo lo anterior, las **Reivindicaciones 12 a 19** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Así las cosas, el **nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 11 reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

El Examinador alega que el título de la invención no refleja el objeto divulgado en la Descripción y las Reivindicaciones. En respuesta a tal observación, y siguiendo las sugerencias de este Despacho, el Solicitante desea modificar el título de la invención para que sea el siguiente de ahora en adelante:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE PLADIENOLIDA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN, CON ACTIVIDAD SOBRE EL ESPLICEOSOMA”

Dicho título describe el objeto y campo industrial de la invención y es concordante con la materia descrita y reivindicada, de conformidad con las disposiciones del Artículo 27, literal d) de la Decisión Andina 482 de 2000. Por consiguiente, considero superada cualquier objeción al respecto.

III. EN CUANTO A LAS REIVINDICACIONES CON MATERIA NO PATENTABLE Y RELATIVA A UN USO

El Examinador también manifiesta que la materia de las reivindicaciones 12 a 19 no es considerada como patentable y, por lo tanto, no puede aceptarse para estudio ni concesión. Esto debido a que las Reivindicaciones 15 a 19 hacen referencia a un método de tratamiento, lo cual contraviene las disposiciones del literal d) del Artículo 20 de la Decisión Andina 486, y las Reivindicaciones 12 a 19 también se definen en términos de un uso, conculcando el alcance del Artículo 14 de la misma legislación.

En respuesta a lo anterior, y de acuerdo con las modificaciones descritas en el numeral I del presente Memorial, el Solicitante ha eliminado del Nuevo Capítulo las Reivindicaciones 12 a 19 actualmente presentadas. De esta forma, manifiesto que las Nuevas Reivindicaciones definen materia completamente patentable, cumpliendo así con lo estipulado en los Artículos 14 y 20 de la Decisión Andina 486.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con pleno soporte en la Descripción actualmente presentada. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

3.1. El Examinador menciona que la característica referente a que los compuestos sean estereoméricamente puros de la Reivindicación 9 no se encuentra sustentada en la Descripción, ya que no se observa el método para la obtención de estereoisómeros puros,

por lo que no es posible determinar cómo obtener dichos estereoisómeros puros o su pureza correspondiente.

Frente a la anterior observación, respetuosamente manifiesto mi desacuerdo y considero que la expresión “*esteroméricamente puro*” está claramente definida y soportada en la Descripción actualmente presentada. Al respecto, me refiero a las líneas 12 a 22 de la página 10 de la Descripción en donde se provee la definición y alcance del término:

«“Estereoméricamente puro”, como se usa en el presente documento, significa un compuesto o composición del mismo que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. En algunas realizaciones, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de diastereómeros y sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto»

Entonces, según tal fragmento, una persona versada en la materia claramente podría identificar y entender el alcance de la expresión.

Ahora, el Examinador aduce que dicha expresión no tiene sustento pues no hay divulgación sobre el método de obtención de dichos enantiómeros puros. Contrario a tal afirmación, la Descripción actualmente presentada sí presenta la información suficiente que permitiría a dicha persona versada en la materia a obtenerlos o a determinar su correspondiente pureza. Por ejemplo, en la página 383 de la Descripción, en la Etapa 10 de la preparación de los intermedios NNN-A y OOO-A, se explica que “*la estereoquímica de cada diastereoisómero se asignó de acuerdo con sus datos COSY, HMBC, HMQC y NOESY*”.

Como lo reconocería la persona versada en la materia, estas son técnicas de RMN que el experto utiliza para determinar la estereoquímica de compuestos orgánicos. En otro ejemplo de las páginas 448 y 449, la preparación de los Compuestos 158-160 requería el uso de dos diastereoisómeros que podían aislarse después de 5 HPLC preparativas, una técnica utilizada para aislar compuestos. A partir de lo anterior, es claro que la Descripción sí proporciona divulgación suficiente sobre los métodos de obtención y aislamiento de los enantiómeros puros reivindicados y, por lo tanto, sí existe soporte para la nueva Reivindicación 9.

En este punto, considero importante resaltar que los términos y expresiones utilizados en las reivindicaciones no pueden sacarse de contexto y tratarse de manera independiente, sino que deben interpretarse dentro del alcance de la reivindicación y el contexto dado por la Descripción. Así las cosas, considero que todas las características técnicas de la invención encuentran pleno soporte en las enseñanzas del texto descriptivo, las cuales el experto en la materia utilizaría para identificar, sintetizar, y purificar los compuestos reivindicados. Por todo lo anterior, solicito se retire cualquier objeción al respecto.

Con base en las anteriores explicaciones, considero entonces que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad, concisión, y suficiencia, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SOPORTE DE LA MATERIA REIVINDICADA EN LA DESCRIPCIÓN

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **17498**, la Descripción actualmente presentada no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, debido a que no se evidencia el método de obtención de los estereoisómeros y la pureza correspondiente.

Al respecto, y como se explicó en el numeral IV del presente memorial, la obtención de dichos compuestos sí se divulga, puesto que se da mención explícita de los métodos de análisis instrumental que se utilizaron para determinar la estereoquímica de los diaestereoisómeros obtenidos (*página 383 de la Descripción*). Asimismo, la Descripción describe el uso de HPLC preparativa para el aislamiento y purificación de los compuestos de los Ejemplos 158 a 160 (*páginas 448 y 449 de la Descripción*). Una persona versada en la materia podría fácilmente guiarse con la indicación de dichas técnicas y reproducirlas para derivar los estereoisómeros puros de los compuestos reivindicado. De esta forma, esta expresión y, por ende, esa característica técnica encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción.

De acuerdo con todo lo anterior, me permito manifestar que la Descripción actualmente presentada describe de manera clara y suficiente las características estructurales y parámetros caracterizantes de todos los compuestos reivindicados, cumpliendo así con las disposiciones del

Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000. Por lo tanto, solicito a ese Despacho retire cualquier objeción por falta de sustento y claridad al respecto.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

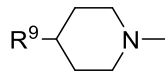
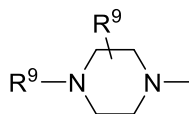
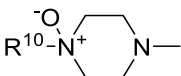
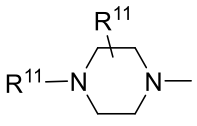
Nro.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	WO2015/175594	“Pladienolide pyridine compounds and methods of use”	19 de noviembre de 2015
D2	US2014/275010	“Quaternary salts”	18 de septiembre de 2014

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

Ese Despacho considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1, 2, y 4 a 11 actualmente presentadas carecen de novedad a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Particularmente, el Examinador asegura que los sustituyentes de los compuestos derivados de las Fórmulas I y III, definidos en las Reivindicaciones 1 y 6 respectivamente, habían sido anticipados por los compuestos de Fórmula 3 y el Compuesto A del documento D1. Asimismo, manifiesta que los sustituyentes de los compuestos de Fórmula II, de la Reivindicación 5, serían anticipados por la estructura del compuesto de la Reivindicación 20 de D2.

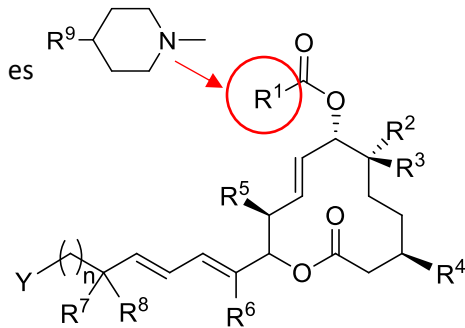
Sobre tales afirmaciones, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, las enseñanzas del arte previo citado **no divulgan ni anticipan todas y cada una de las características técnicas de la invención**, máxime si se consideran las modificaciones y limitaciones negativas introducidas en el Capítulo Reivindicatorio modificado que se presenta junto con esta respuesta.

Tal y como se explicó anteriormente, las Nuevas Reivindicaciones 1, 5 y 6 fueron modificadas para incluir *disclaimers* que excluyen ciertos grupos funcionales del alcance de las fórmulas Markush reivindicadas cuando se cumplen ciertas condiciones. Por ejemplo:

Nueva Reivindicación	Disclaimer	
	Cuando...	Entonces...
1	- n es 0 - Y es  - R² es OR¹⁰ y R¹⁰ es hidrógeno - R³ es metilo - R⁴ es hidroxí - R⁵ y R⁶ son cada uno metilo - uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es metilo	- R⁹ no es piperidinilo o azepanilo, si R¹ es  - R⁹ no es metilo o cicloalquilo C₇, si R¹ es 
5	- X es O - Y es NR¹³R¹⁴ - uno de R¹³ o R¹⁴ es metilo y el otro es propilo - R¹ es  - R² y R⁵ son cada uno hidroxí, - R³ y R⁶ son cada uno metilo - R⁴ es hidrógeno	R¹⁰ no es cicloalquilo C₇
6	- Z es etilo, - R¹ es , - R² y R⁴ son cada uno hidroxí, - R³, R⁵, y R⁶ son cada uno metilo, - uno de R⁷ o R⁸ es metilo y el otro es hidroxí, - n es 1, - m es 2, - uno de R⁹ o R¹⁰ es metilo y el otro es hidroxí	R¹¹ no es cicloalquilo C₇

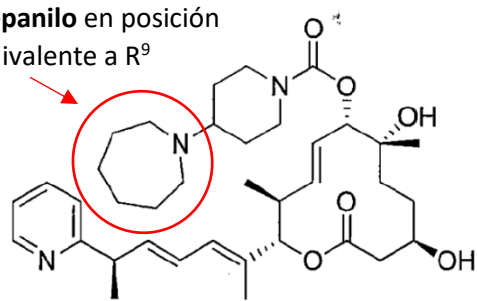
De acuerdo con lo anterior, los compuestos de Fórmulas I, II, y III **ya no incluyen en su alcance** los compuestos de Fórmula 3 y Compuesto A de D1 ni el compuesto de la Reivindicación 20 de D2, puesto que se diferenciarían, por lo menos, en el grupo funcional del sustituyente equivalente de acuerdo con las limitaciones negativas descritas:

R^9 no es azepanilo cuando R^1



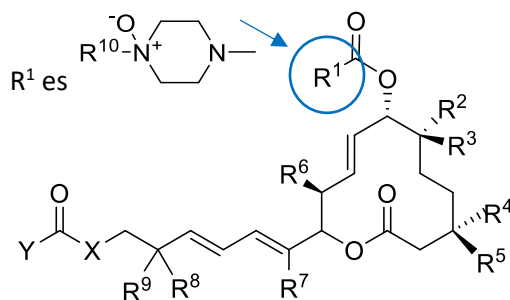
Fórmula I de la Nueva Reivindicación 1

Azepanilo en posición equivalente a R^9



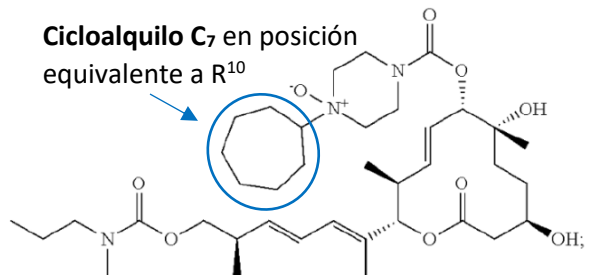
Compuesto de Fórmula 3 de D1

R^{10} no es cicloalquilo C_7 cuando



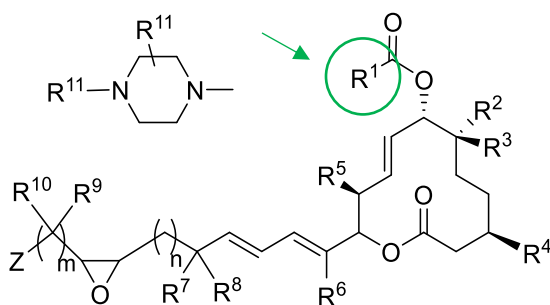
Fórmula II de la Nueva Reivindicación 5

Cicloalquilo C_7 en posición equivalente a R^{10}



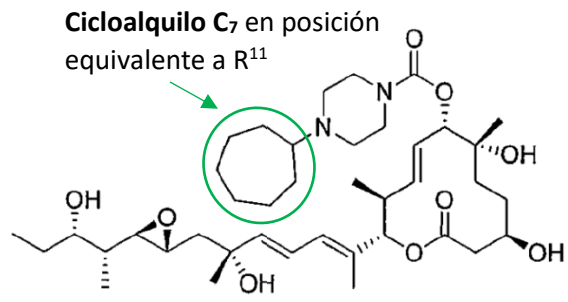
Compuesto de Reivindicación 20 de D2

R^{11} no es cicloalquilo C_7 cuando R^1 es



Fórmula III de la Nueva Reivindicación 6

Cicloalquilo C_7 en posición equivalente a R^{11}



Compuesto A de D1

En este punto, es preciso notar que las anteriores limitaciones negativas son válidas y deben ser aceptadas por ese Despacho, puesto que restringen la reivindicación, luego de una objeción del Examinador por falta de novedad (tal y como lo establece el numeral 2.12.3.4. de la Guía para la Examinación de Solicitudes de Patente de la SIC.)

Adicionalmente, quisiera resaltar que, en el contexto de las patentes, es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, tal anterioridad debe revelar, de manera explícita

y específica, todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud. Al respecto, la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de la SIC establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.¹ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Examinador. Así mismo, el Tribunal ha declarado, en cuanto a la divulgación de una invención en el arte previo como afectación de la novedad de una invención, que “(...) esta divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.²

En este caso, las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de ninguna manera divulgan un compuesto con un patrón de sustitución idéntico al de los compuestos de la invención, tal y como fueron limitados. Por lo tanto, **los compuestos derivados de Fórmulas I, II, y III de las Nuevas Reivindicaciones 1, 5, y 6 presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.**

Por último, considero relevante también mencionar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 4 y 7 a 9 también son novedosas, pues al ser dependientes de las Nuevas Reivindicaciones 1, 5, y 7 presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, revisten de novedad.

VIII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

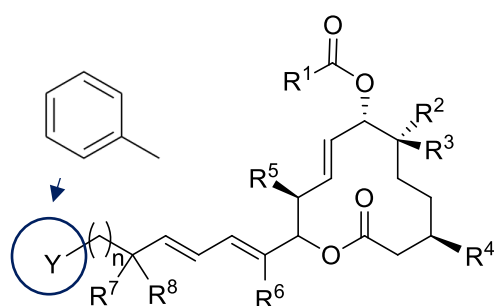
Finalmente, ese Despacho concluye que la materia reclamada en la Reivindicación 3 actualmente presentada carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D1. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del mismo documento y en su conocimiento en el campo técnico, podría sustituir el radical Y por un grupo fenilo para obtener de manera evidente la misma estructura de al menos un compuesto de la Reivindicación 3. De esta manera, se descartaría cualquier actividad inventiva por parte del Solicitante.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

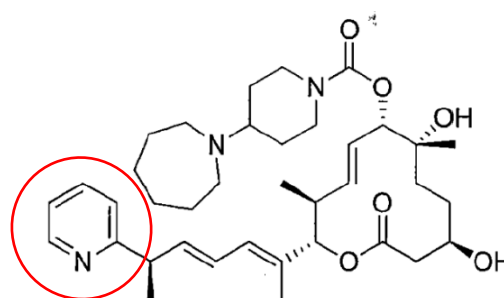
² Ver proceso 06-IP-89 <http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>
y proceso 36-IP-2004 <http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>

Sobre estas objeciones, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, las enseñanzas del arte previo no permiten derivar de manera evidente todas y cada una de las características técnicas esenciales de los compuestos de Fórmula I, teniendo en cuentas las limitaciones negativas definidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que se presenta junto con este memorial.

Como se señala en el Concepto Técnico, la principal diferencia entre la materia De la Reivindicación 3 y el compuesto del arte previo radica en la definición de los grupos funcionales del sustituyente Y. De esta forma, el compuesto de Fórmula 3 del documento D1 comprende una piridina en dicha posición (*ver círculo rojo*) mientras que los compuestos de la presente solicitud comprenden un fenilo el cual puede es opcionalmente sustituido (*ver círculo azul*):



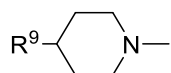
Fórmula I de la Nueva Reivindicación 3



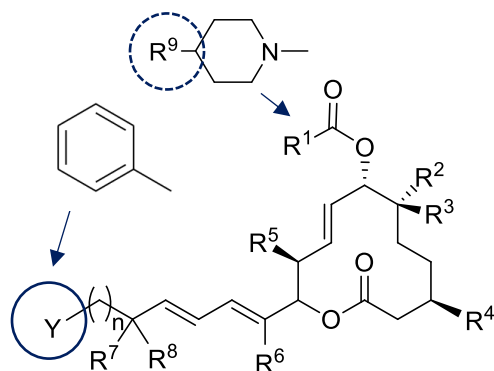
Compuesto de Fórmula 3 de D1

Sin embargo, teniendo en cuenta los *disclaimers* definidos en la Nueva Reivindicación 1 y la dependencia de la Nueva Reivindicación 3, la estructura de la Fórmula I también es diferente en

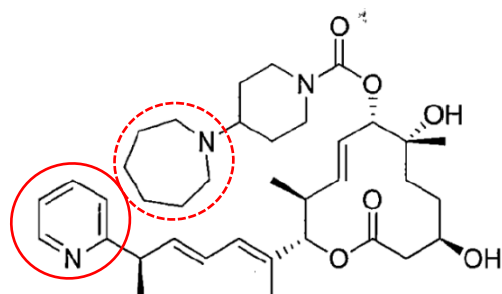
la posición del radical R^1 . Como se explicó en el numeral anterior, cuando n es 0, Y es , R^2 es OR^{10} y R^{10} es hidrógeno, R^3 es metilo, R^4 es hidroxilo, R^5 y R^6 son cada uno metilo, uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es metilo, entonces R^9 **no es piperidinilo o azepanilo**, si R^1 es un grupo



. La persona versada en la materia reconocería que dicha combinación de radicales del condicional coincide con la configuración estructural del compuesto de Fórmula 3 de D1. Por lo tanto, los compuestos de la invención difieren también en el sustituyente R^9 unido al sustituyente R^1 . En efecto, el compuesto de Fórmula 3 de D1 comprende un azepanilo en tal posición (*ver círculo rojo punteado*), mientras que los compuestos de la invención no lo pueden incluir (*círculo azul punteado*).



Fórmula I de la Nueva Reivindicación 3



Compuesto de Fórmula 3 de D1

Lo anterior implica que la persona del oficio medianamente versada en la materia tendría que realizar por lo menos dos tipos diferentes de modificaciones a la molécula de Fórmula 3 de D1 para llegar a los compuestos que se reclaman en la presente solicitud. Como lo reconocería también dicha persona, tales modificaciones no sería aleatorias ni rutinarias porque su ejecución tendría serias implicaciones en términos de distribución y configuración electrónica, repercutiendo considerablemente en la estabilidad, función, y comportamiento de la molécula como un todo.

El documento D1 no brinda las sugerencias suficientes para la realización de tales modificaciones, máxime si se reconoce que no es común o rutinario reemplazar la naturaleza de una piridina por un fenilo y eliminar una estructura heterocíclica compleja y de gran tamaño, como lo es un grupo azepanilo, de una porción de la molécula. Así las cosas, me permito manifestar que no existe ninguna motivación en los compuestos de D1 para ser modificados “aleatoriamente” y con conocimientos generales, y así obtener exactamente los mismos compuestos de fórmula I de la Nueva Reivindicación 3.

En este punto es importante resaltar que la evaluación del nivel inventivo se debe basar en la motivación para realizar algún cambio y no únicamente en la capacidad para hacerlo. Es decir, para la evaluación del nivel inventivo se debe justificar el por qué la persona versada en la materia debería llevar a cabo alguna modificación a partir de las enseñanzas del arte previo, y no si podría hacerlo con la simple extracción de fragmentos con descripciones y características similares más no idénticas.

Entonces, el análisis de la actividad inventiva no puede basarse en si la invención fue posible de alcanzar, pues aplicar el estándar de “*posibilidad de alcanzar*” haría que todas las invenciones no fueran patentables y que el sistema de patentes no funcionara. Sin embargo, la consideración relevante es lo que la persona experta habría hecho en la fecha de prioridad al estar motivada por conocimientos generales e indicaciones en el arte previo. Por lo tanto, llegar al objeto reivindicado de la presente solicitud, a la luz del arte previo, aún requiere un esfuerzo inventivo por parte del experto en la materia.

También considero necesario clarificar que la existencia de un efecto técnico inesperado se considera como un indicio de la existencia de nivel inventivo (*según la misma Guía de evaluación de solicitudes de la SIC, numeral 2.13.5.3.1.*) y no un determinante del mismo. De hecho, ni la normativa vigente ni la práctica aceptada imponen la exigencia de que deba existir un efecto mejorado proporcionado por la invención con respecto a lo existente, sino que la solución planteada por la solicitud no sea una derivación evidente de lo que ya es conocido dentro del arte previo.

Entonces, y contrario a lo señalado por el Examinador en su Concepto Técnico, no es necesario proveer un compuesto con algún efecto técnico mejorado o más efectivo para reconocer la existencia de la altura inventiva de la invención. Únicamente se debe demostrar que la persona versada en la materia no podría derivar de forma obvia las características reclamadas a partir del arte previo. Esto se estableció de manera incontrovertible, puesto que D1 no ofrece las enseñanzas suficientes para modificar el compuesto de Fórmula 3 en al menos dos posiciones, y asegurarse que el compuesto resultante mantenga la actividad biológica atribuida.

Consecuentemente, **el documento D1 no guiaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia para derivar de forma obvia los compuestos de Fórmula I reivindicados, por lo que la presente solicitud, definida en la Nueva Reivindicación 3, goza de Nivel Inventivo sobre el Arte Previo.**

IX. PETICIÓN

8.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

8.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

X. ANEXOS

9.1. Nuevo Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **11 reivindicaciones**; y

9.2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-15763-0841-0003-3
SRR\SRR\ID-309715\WPC15763
No. M-2023-309715\SRR