

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

Solicitante: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

Fecha de solicitud: 5 de noviembre de 2020

RESPUESTA A SEGUNDO 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. **3835**, notificado el 10 de marzo de 2023, y para el cual solicité prórroga el 25 de mayo de 2023.

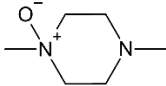
I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de limitar el alcance de la presente solicitud y diferenciarlo de la materia del arte previo, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el actualmente presentado¹, 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 eliminó de la definición del sustituyente Y la opción *piridinilo*. Asimismo, se especificó que dicho sustituyente Y puede también ser *hidroxilo*, opción que

¹ Entendiendo que el Examinador no aceptó las modificaciones presentadas como respuesta al Primer Examen de Patentabilidad el pasado 24 de enero de 2023, el Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado corresponde al presentado junto con una Modificación Voluntaria del 20 de mayo de 2021, conformado por 19 reivindicaciones.

encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la descripción, específicamente en los compuestos ejemplificados 58 y 157.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 2 y 3** corresponden a las reivindicaciones 3 y 4 actualmente presentadas. Particularmente, en la Nueva Reivindicación 2 el término *opcionalmente* acompañando la caracterización de la opción de fenilo del sustituyente Y es reemplazo por la expresión “*sin sustituir o sustituido*”.
- La **Nueva Reivindicación 4** corresponde a una reivindicación que define compuestos de Fórmula I, en donde el sustituyente Y es exclusivamente definido como piridinilo sin sustituir o sustituido. El alcance de dicha nueva reivindicación (*a partir de la definición de los radicales R^1 a R^{10}*) representa una *generalización razonable* de los patrones de sustitución de los 51 compuestos ejemplificados que comprenden en el sustituyente Y de la fórmula I definido como un piridinilo (). De esta forma, tal nueva materia encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción actualmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 5** corresponde a la Reivindicación 5 actualmente presentada, cuyo alcance también fue limitado para excluir compuestos del arte previo que caen dentro de la Fórmula II. Particularmente, se limitó la definición del sustituyente R^1 de forma que comprende como opción un grupo , en donde el sustituyente R^{10} fue limitado únicamente a metilo. Dicha opción de residuo de sustitución encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la descripción, por ejemplo, en el compuesto ejemplificado 182.
- La **Nueva Reivindicación 6** corresponde a la Reivindicación 6 actualmente presentada, cuyo alcance también fue limitado para excluir compuestos del arte previo que caen dentro de la Fórmula III. En este caso, se especificó que todos los documentos derivados de dicha fórmula tienen una configuración estereoquímica (*R*),(*R*) en los átomos de carbono del grupo oxiranilo en la núcleo estructural de la Fórmula III.
- 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 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 2, y 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 A LAS REIVINDICACIONES CON MATERIA NO PATENTABLE Y RELATIVA A UN USO

El Examinador mantiene su objeción inicial y considera 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 mantiene su intención original y la eliminación de las Reivindicaciones 12 a 19 actualmente presentadas. De esta forma, manifiesto que el Nuevo Capítulo Reivindicatorio define materia completamente patentable, cumpliendo así con lo estipulado en los Artículos 14 y 20 de la Decisión Andina 486.

III. 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. En esta segunda instancia, el Examinador menciona que la Reivindicación 8 actualmente presentada no se encuentra redactada de forma adecuada, dado que debe hacer referencia a al menos a una de las reivindicaciones precedentes.

Frente a la anterior observación, respetuosamente manifiesto mi desacuerdo y considero que la Nueva Reivindicación 8 está correctamente definida como reivindicación independiente, dado que es una práctica común y aceptada reclamar compuestos específicos (*en este caso, definidos por su nombre IUPAC*) por separado de las fórmulas de Markush. Aunado a lo anterior, volver dicha reivindicación dependiente a cualquiera de las reivindicaciones que definen las Fórmulas I a III de la invención, resultaría en una "*falsa dependencia*".

Como lo puede corroborar el Examinador, la Nueva Reivindicación 8 comprende los compuestos ejemplificados que se derivan y están cubiertos por las Fórmulas Markush I, II y III de las Nuevas Reivindicaciones 1 y 4 a 6. Esto significa que, si se convierte dicha reivindicación en una dependiente de alguna de las reivindicaciones de las fórmulas Markush, se establecería una dependencia falsa, considerando que algunos de los compuestos no caen dentro del alcance de todas las fórmulas. Por ejemplo, aquellos que se derivan de la Fórmula I, no se podrían derivar de las Fórmulas II o III.

Un situación similar de "*falsa dependencia*" ocurriría si la Nueva Reivindicación 8 fuera redactada nuevamente para depender de las otras reivindicaciones independientes solas o en combinación, puesto que *-teniendo en cuenta las limitaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio-* hay compuestos que no se derivan de los nuevos patrones de substituciones de las fórmulas pero que sí fueron ejemplificados y probados. Entonces, hacer que los 204 compuestos definidos en la Nueva Reivindicación 8 sean dependientes de cualquiera de las Nuevas Reivindicaciones 1, y 4 a 6 restaría claridad a la definición de la presente invención. Por tal motivo, solicito amablemente se acepte la caracterización e independencia actual de dicha reivindicación, y se retire cualquier observación 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.

IV. 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
D3	León B, et al. Drug Discovery	“A challenging pie to splice: Drugging the spliceosome”	2017

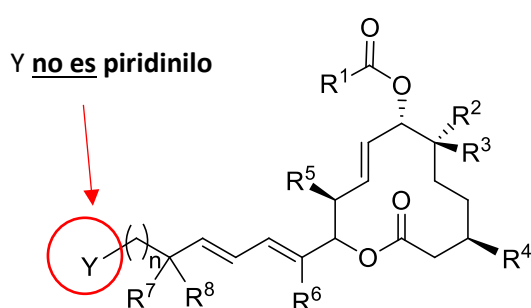
V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

Dado que las reivindicaciones modificadas presentada como respuesta al Primer Examen de Fondo no fueron aceptadas, ese Despacho mantiene su posición y 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, D2, y D3. Particularmente, el Examinador asegura que los sustituyentes de los compuestos derivados de las Fórmulas I, II, y III, definidos en las Reivindicaciones 1, 5 y 6 respectivamente, habían sido anticipados por el compuesto de Fórmula 3 del documento D1, el compuesto de la Reivindicación 20 de D2, y el compuesto de la Figura 6 de D3.

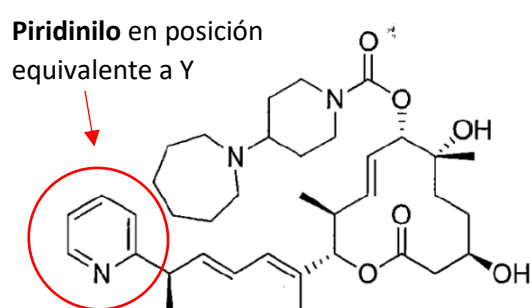
Sobre tales afirmaciones, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, las enseñanzas del arte previo citado **no divulgan ni anticipan todas y cada una de las características técnicas de la invención**, máxime si se consideran las modificaciones y limitaciones en los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

5.1. Los compuestos de la Fórmula I de las Nuevas Reivindicaciones 1 y 4 no son anticipados por las enseñanzas de D1

Tal y como se explicó anteriormente, la Nueva Reivindicación 1 fue limitada en su alcance de manera que el sustituyente Y **no comprende**, dentro de sus opciones de grupos funcionales, el grupo piridinilo. Como lo reconocería fácilmente el Examinador, tanto el compuesto de Fórmula 3 como los tres compuestos restantes de D1 tienen en la misma posición equivalente al sustituyente Y un grupo funcional piridinilo:



Fórmula I de la Nueva Reivindicación 1



Compuesto de Fórmula 3 de D1

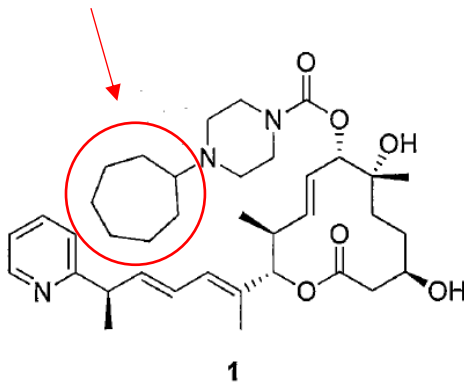
De acuerdo con lo anterior, los compuestos de Fórmula I de la Nueva Reivindicación 1 **ya no incluyen en su alcance** el compuesto de Fórmula 3 de D1, puesto que las definiciones de grupos funcionales para el sustituyente Y no comprenden piridinilo.

Ahora, los compuestos de Fórmula I de la Nueva Reivindicación 4 sí comprenden el piridinilo sin sustituir o sustituido como único grupo funcional para el sustituyente Y. Sin embargo, el patrón de sustitución de dichos compuestos también difiere de los compuestos de Fórmulas 1 a 4 de D1 en al menos una de las otras posiciones de sustitución.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1 y 2 de D1 comprenden una piperazina sustituida en la posición equivalente al sustituyente R¹ de los compuestos de la invención. En el compuesto de Fórmula 1 de D1, dicha piperazina está sustituida con un cicloheptano en la posición equivalente al sustituyente R⁹ de la invención, mientras que en el compuesto de Fórmula 2 de D1 la piperazina se sustituye con un metilo en la misma posición. Considerando las definiciones de la Fórmula I en los compuestos de la Nueva Reivindicación 4, el sustituyente R⁹ se selecciona de alquilos C₂-C₆ o

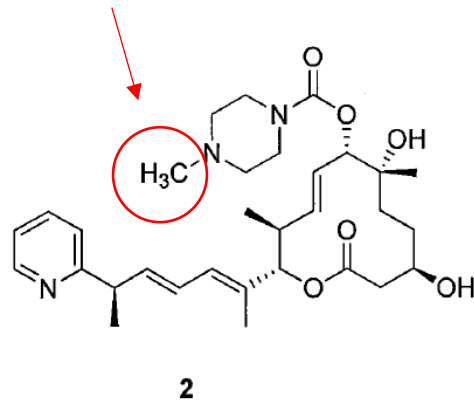
cicloalquilos C₃-C₆, indicando que R⁹ no comprende metilo (*alquilo C₁*) o cicloheptanilo (*cicloalquilo C₇*):

Cicloheptanilo en posición equivalente a R⁹

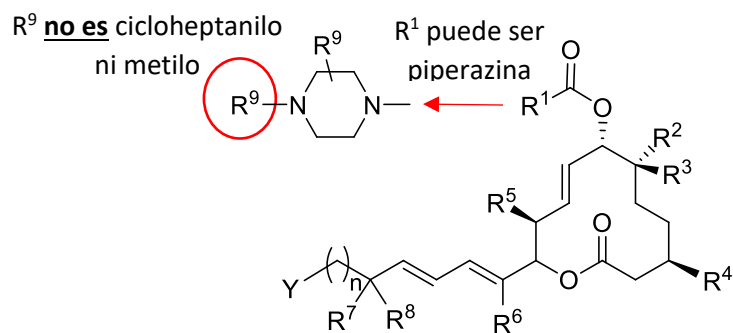


Compuesto de Fórmula 1 de D1

Metilo en posición equivalente a R⁹

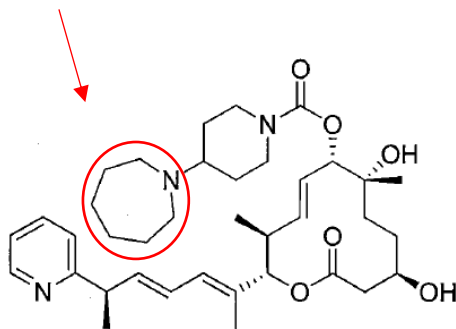


Compuesto de Fórmula 2 de D1



Por otro lado, los compuestos de Fórmulas 3 y 4 de D1 tienen una piperidina en la posición equivalente al sustituyente R¹ de los compuestos de la invención. Dicha piperidina está sustituida con un grupo azepanilo (*compuesto de Fórmula 3*) o un piperidinilo sin sustituir (*compuesto de Fórmula 4*) en la posición equivalente al sustituyente R⁹ de la invención. En los compuestos de la Nueva Reivindicación 4, el sustituyente R⁹ se puede seleccionar de tetrahidropiranilo sin sustituir o sustituido o piperidinilo sustituido, opciones que no corresponden a los grupos funcionales en la misma posición de los compuestos de D1:

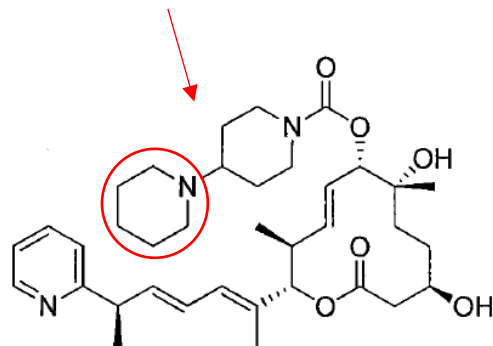
Azepanilo sin sustituir en posición equivalente a R⁹



3

Compuesto de Fórmula 3 de D1

Piperidinilo sin sustituir en posición equivalente a R⁹

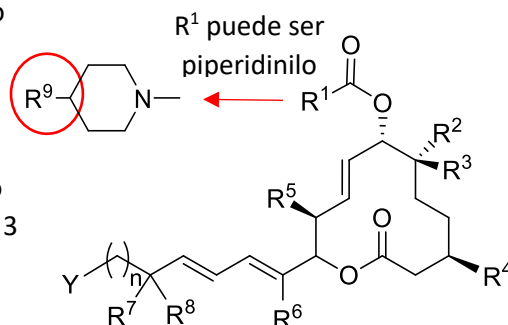


4

Compuesto de Fórmula 4 de D1

R⁹ **no es** azepanilo

R⁹ **es** piperidinilo sustituido con 1 a 3 halógenos



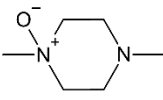
Fórmula I de la Nueva Reivindicación 4

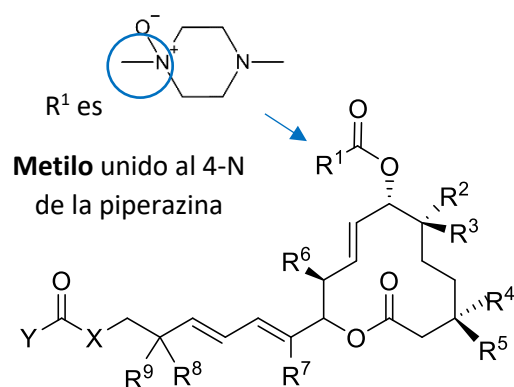
Todo lo anterior también indica que los compuestos de Fórmula I de la Nueva Reivindicación 4 **no incluyen en su alcance** los compuestos de Fórmulas 1 a 4 de D1, puesto que las definiciones de grupos funcionales para el sustituyente R⁹ no comprenden cicloheptanilo, metilo, azepanilo y/o piperidinilo sin sustituir.

5.2. Los compuestos de la Fórmula II de la Nueva Reivindicación 5 tampoco son anticipados por las enseñanzas de D2

Según el análisis del Oficio No. 3835, el Compuesto de la Reivindicación 20 de D2 caería dentro del alcance de los compuestos de Fórmula II de la presente invención. Sin embargo, tal y como se describió en el Numeral I del presente memorial, dicho alcance también fue limitado en las definiciones de sus posibles sustituyentes de la fórmula.

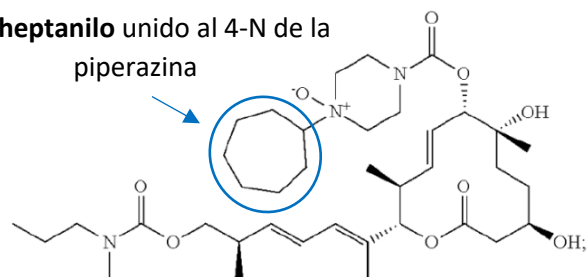
En este sentido, mientras que los compuestos de Fórmula II de la Nueva Reivindicación 5 de la invención pueden comprender, en la posición del sustituyente R^1 , una oxidopiperazina con el

átomo de nitrógeno en la posición 4 sustituido con un metilo () , el Compuesto de la Reivindicación 20 de D2 comprende la misma fracción de oxidopiperazina pero con el átomo de nitrógeno sustituido con un cicloheptanilo (*cicloalquilo C₇*):



Fórmula II de la Nueva Reivindicación 5

Cicloheptanilo unido al 4-N de la piperazina



Compuesto de Reivindicación 20 de D2

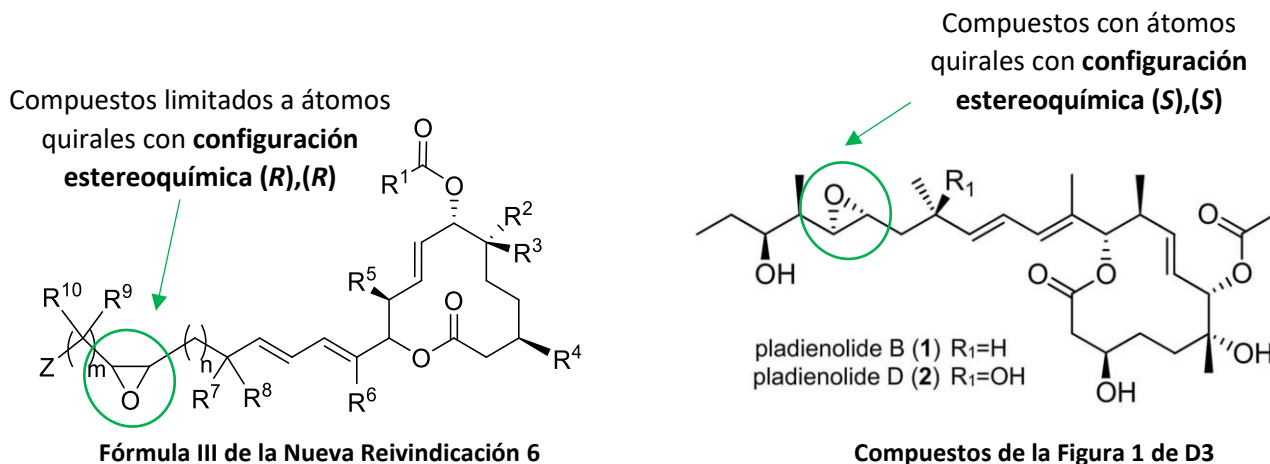
De esta forma, los compuestos de Fórmula II de la Nueva Reivindicación 5 **tampoco incluyen en su alcance** el compuesto de la Reivindicación 20 de D2, puesto que las definiciones de grupos funcionales para el sustituyente R^1 no comprenden cicloheptanilo como sustituyente adicional en la oxidopiperazina sustituida en el nitrógeno de la posición 4.

5.3. Los compuestos de la Fórmula III de la Nueva Reivindicación 6 no son anticipados por las enseñanzas de D3

Finalmente, en esta segunda instancia, el Examinador indica que los compuestos de la Figura 1 del documento D3² caen dentro del alcance de los compuestos de Fórmula III de la presente invención. Sin embargo, el alcance de dicha fórmula también fue modificado para definir una configuración estereoquímica específica, diferente a la de los compuestos de D3.

² En este punto, es preciso notar que la estructura incluida en el Oficio No. 3835 no corresponde con la 6-deoxipladienolida D de la Figura 6 de D3, pues *-según el texto original del arte previo-* dicha estructura no comprende un grupo -OH dentro del plano (*cuña punteada*) en la posición 7' contada a partir del oxígeno de la porción del oxaciclododecenilo de la estructura. Esto indica que la citación del Examinador en su análisis es incorrecta. De hecho, los compuestos que sí comprenden dicho grupo -OH en tal posición corresponden a las pladienolidas B y D de la Figura 1 de D3. En el presente memorial, se hace referencia a dichos compuestos en el análisis de novedad y nivel inventivo.

Como lo podría reconocer fácilmente el Examinador, los compuestos de la Figura 1 de D3 exhiben una configuración estereoquímica (S),(S) en los átomos de carbono quirales de la porción oxiranilo en la cadena de heptadienilo unida al núcleo de oxaciclododecnilo de la estructura. Por su parte, los compuestos de Fórmula III de la invención fueron limitados en la reivindicación únicamente a aquellos que exhiben una configuración estereoquímica (R),(R) en los mismos átomos en tal posición:



En este sentido, los compuestos de Fórmula III de la Nueva Reivindicación 6 **tampoco incluyen en su alcance** los compuestos de la Figura 1 de D3, puesto que la configuración estereoquímica de los átomos quirales en la porción oxiranilo es exclusivamente una configuración (R),(R) y no comprende compuestos con configuración (S),(S) en esa misma posición.

En este punto, 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.³ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención, según el nuevo alcance de las reivindicaciones, no son 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

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

*todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.*⁴

En este caso, las enseñanzas de los documentos D1, D2, y D3 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, y 4 a 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, 3, y 7 a 11 también son novedosas, pues al ser dependientes de las Nuevas Reivindicaciones 1 y 4 a 7 presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, revisten de novedad.

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

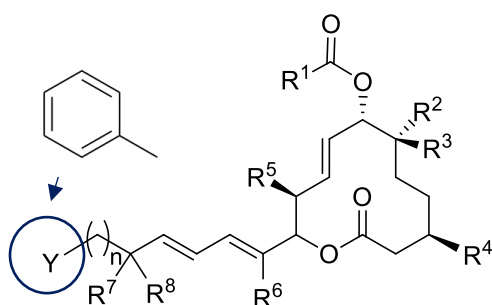
Finalmente, ese Despacho también mantiene su posición original y concluye que la materia reclamada en la Reivindicación 3 actualmente presentada y uno de los compuestos de la Reivindicación 8 actualmente presentada carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D3. En principio, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del mismo documento D1 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. Por otro lado, el Examinador considera que dicha persona versada en la materia, basándose en las enseñanzas de D3, podría sustituir específicamente un centro quiral por el estereoisómero opuesto en el compuesto de Fórmula 2 de D1 para así obtener el compuesto 40 ejemplificado de la solicitud. De esta manera, se descartaría cualquier actividad inventiva por parte del Solicitante.

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, incluyendo el

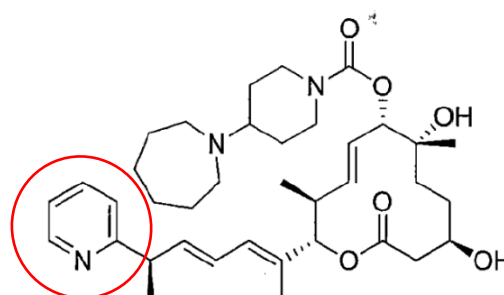
⁴ Ver proceso 06-IP-89 <http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc> y proceso 36-IP-2004 <http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>

compuesto 40, teniendo en cuentas las limitaciones en los sustituyentes 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 Nueva 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, la anterior diferencia no es tan simple como la presenta el Examinador. El reemplazo de un piridinilo por un fenilo implica dos aspectos fundamentales: i) el reemplazo de un átomo de nitrógeno por un átomo de hidrógeno, y ii) el establecimiento de una nueva configuración aromática, basada en un átomo con una naturaleza electronegativa significativamente diferente (*y menor*) al de la estructura original. Entonces, como una persona del oficio medianamente versada en la materia reconocería, tal modificación no sería aleatoria ni rutinaria, 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. La simple remoción de un heteroátomo de un anillo aromático cambia completamente su ambiente electroquímico. Contrario a lo que afirma el Examinador, no se trataría entonces de un remplazo de átomos, sino de una reconfiguración del ambiente de la porción estructural, lo cual afectaría el comportamiento de los grupos funcionales del resto de la molécula.

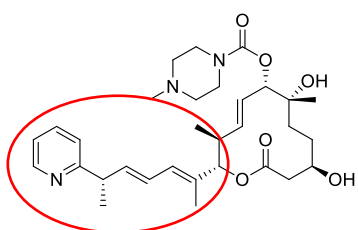
Cuando se enfrenta a la evaluación de la obviedad de la presente solicitud, la persona versada en la materia tiene que centrarse en la **motivación** más que en la **capacidad** de modificar la divulgación más cercana a partir de algún documento complementario, incluyendo sus mismos conocimientos técnicos. Es decir, para la evaluación del nivel inventivo se debe justificar el por

qué la persona versada en la materia 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 mención de fragmentos con descripciones relacionadas.

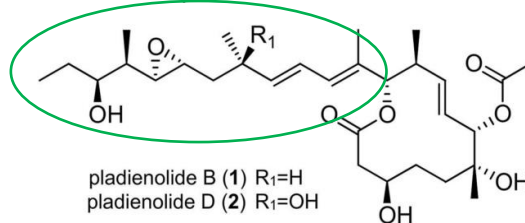
Para este caso particular, dicha persona tendría que guiarse por las mismas enseñanzas de D1, las cuales en ninguna parte motivan el cambio del piridinilo en la posición equivalente al sustituyente Y. De hecho, la única variación se encuentra en los grupos funcionales en la posición equivalente a los sustituyentes R¹ y R⁹. Por lo tanto, y considerando la correcta evaluación a partir de la motivación (*en vez de la capacidad*), una persona versada en la materia estaría inclinada a modificar esta porción, en vez del piridinilo de la posición equivalente al sustituyente Y.

Aun así, y en dado caso, dicha persona versada en la materia no podría derivar obviamente la misma estructura de los compuestos, porque las modificaciones necesarias involucrarían no sólo el reemplazo de la naturaleza de una piridina por un fenilo sino también la eliminación, sustitución, y/o intercambio de estructuras complejas, cuya interacción con el resto de la molécula es relevante. De esta forma, no se estaría hablando de un simple cambio de grupos funcionales sino de una alteración del ambiente electroquímico de la molécula como un todo. La motivación (*y no la capacidad*) para llevar a cabo dichos cambios no se propone ni divulga en las enseñanzas de D1.

Ahora bien, en cuanto al documento D3, el Examinador afirma que dicha anterioridad proporcionaría complemento técnico suficiente para resolver las principales diferencias de la invención con el compuesto específico de Fórmula 2 de D1, para así obtener uno de los compuestos de la Nueva Reivindicación 8. Sin embargo, tal compuesto de D3 es estructuralmente diferente del compuesto del Ejemplo 40 también en más de un aspecto. En este sentido, la parte final de la estructura del núcleo es completamente diferente, ya que el compuesto reivindicado comprende un anillo de piridinilo (*ver círculo rojo*) mientras que el compuesto de Fórmula 2 en D1 tiene una cadena lineal de alquilo sustituida con grupos epoxi, metilo, e hidroxilo con configuraciones estereoquímicas específicas (*ver círculo verde*):

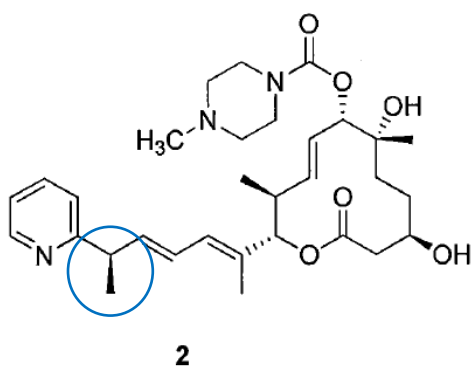


Compuesto 40 de la Nueva Reivindicación 8

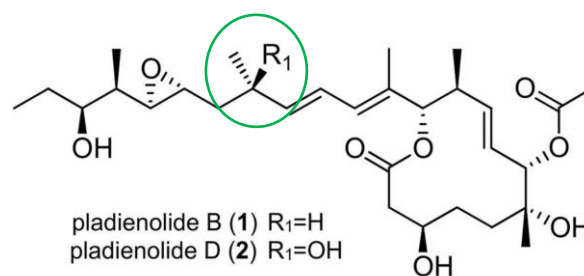


Compuestos de la Figura 1 de D3

El razonamiento del examinador reduce la importancia de las diferencias estructurales a un simple cambio en la configuración estereoquímica de un centro quiral adyacente. Sin embargo, parece estar ignorando un hecho bien conocido en el campo técnico, según el cual la configuración química y estructural de una porción de una molécula no solo está determinada por la naturaleza de los sustituyentes en una posición, sino también por las características estructurales de su entorno químico (*es decir, la presencia de grupos funcionales adicionales, enlaces dobles o triples, anillos y porciones voluminosas, etc.*). Por lo tanto, la configuración (S) del átomo quiral en el compuesto de D3, que está al lado de una cadena alquílica sustituida con grupos funcionales bastante electronegativos (*ver círculo verde*), no puede traspasarse o replicarse simplemente en un átomo de carbono quiral equivalente que está al lado de un anillo heterocíclico con una configuración electrónica diferente, como lo es el compuesto de Fórmula 2 de D1 (*ver círculo azul*):



Compuesto de Fórmula 2 de D1



Compuestos de la Figura 1 de D3

Ahora, incluso si el establecimiento de la configuración estereoquímica fuera tan fácil o simple, las mismas enseñanzas de D3 en realidad evitarían mantener la configuración (S) en el átomo de carbono quiral en la posición 6' de la cadena, como lo requiere la estructura del Compuesto 40 ejemplificado. Al respecto, la Figura 5 del documento D3 proporciona mapas de relaciones estructura-actividad de compuestos derivados de pladienolida, con una estructura central similar a la reivindicada. La estructura más cercana al compuesto citado por el Examinador en dicha figura es la estructura (a), que tiene la cadena terminal de alquilo lineal con el grupo epoxi. La Figura 5 indica que los carbonos junto a los grupos epoxi corresponden a una región en la que las sustituciones o cambios estructurales y estereoquímicos representan un aumento de 100 veces en la actividad de los compuestos (región verde):

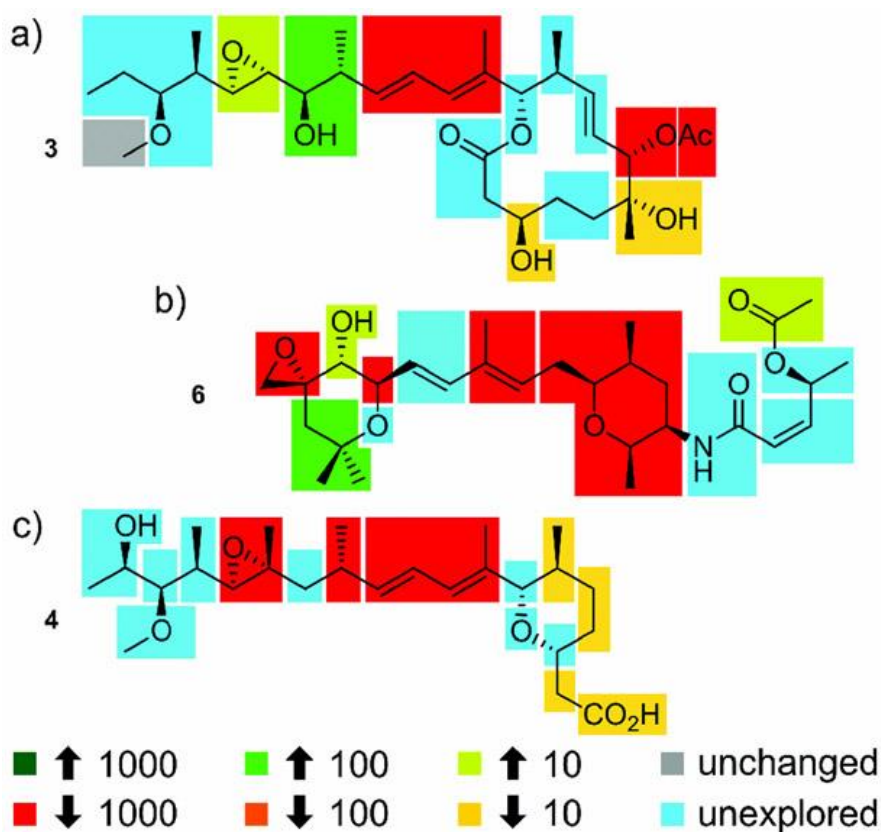


Figura 5 de D3

Por lo tanto, si un experto en la materia estuviera interesado en aumentar la citotoxicidad de los compuestos pladienólidos de esta familia, **estaría motivado -al menos- a cambiar la configuración (S) del átomo quiral con el sustituyente metilo por la configuración (R)**. Este cambio daría como resultado la misma configuración estereoquímica en esta posición del compuesto de Fórmula 2 de D1, y no la configuración del Compuesto 40 de la presente solicitud. Así las cosas, la persona versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D3, de hecho se desmotivaría a cambiar la configuración estereoquímica de los compuestos de D1 para obtener los mismos compuestos de la solicitud, porque el arte previo indica que la configuración de los compuestos de D1 potencialmente tendría mejores efectos en caso de modificación.

En este punto, es importante resaltar que 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. Para este caso, el Solicitante no sólo cumplió con dicho requerimiento sino que también se demostró que la invención sí cuenta con indicios de la existencia de actividad inventiva, ya que se proporcionan agentes antitumorales caracterizados por dirigirse al espliceosoma. Al respecto, la Descripción actualmente presentada proporciona datos biológicos, como se resume en la Tabla 13, que muestran la actividad inhibidora del crecimiento tumoral de al menos 200 compuestos e indica su mecanismo de acción como moduladores de corte y empalme.

A partir de todo lo anterior, me permito afirmar que **ni el documento D1 ni la combinación de los documentos D1 y D3 guiarían 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 las Nuevas Reivindicación 3 y 8, gozan de Nivel Inventivo sobre el Arte Previo.**

VII. PETICIÓN

7.1. 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.

7.2. 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.

VIII. ANEXOS

- 8.1. Nuevo Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **11 reivindicaciones**; y
- 8.2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908