

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Señores
EISAI R[&]D MANAGEMENT CO., LTD.

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

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/026313.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de abril de 2019.

PRIORIDADES: US 62/655,021, 09 de abril de 2018.
US 62/679,653, 01 de junio de 2018.
US 62/814,838, 06 de marzo de 2019.
US 62/814,843, 06 de marzo de 2019.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 26 de julio de 2023 bajo el número NC2023/0009860, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar agentes adicionales útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo son útiles. También existe la necesidad de descubrir agentes terapéuticos complementarios para administrar en combinación con ICB (Puntos de Control Inmunitario) o cualquier otra terapia para mejorar y/o maximizar la respuesta del paciente.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos de pladienolida novedosos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y métodos para usar los compuestos como agentes terapéuticos.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 26 de julio de 2023 bajo el radicado N° NC2023/0009860.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 09 de abril de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	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. <i>Drug Discovery</i>	“A challenging pie to splice: Drugging the spliceosome”	2017

D1¹ divulga compuestos de piridina de pladienolida, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos para usar los compuestos como agentes terapéuticos. Estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que son útiles los agentes que se dirigen al spliceosoma y las mutaciones en el mismo (Resumen).

D2² divulga compuestos de sales cuaternarias (Resumen), cuyo uso es para tratar diversos tipos de cáncer, incluidos los que responden a agentes que se dirigen al spliceosoma, incluido el spliceosoma SF3B1 (Descripción, pág. 11, párr. [0234]).

D3³ divulga las lecciones aprendidas en el campo emergente de la química de ruptura del ARN y la biología química (Resumen).

5. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

5.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2023/0009860 del 26 de julio de 2023) refiere a: “*Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I	Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula 3 (Reiv. 1)

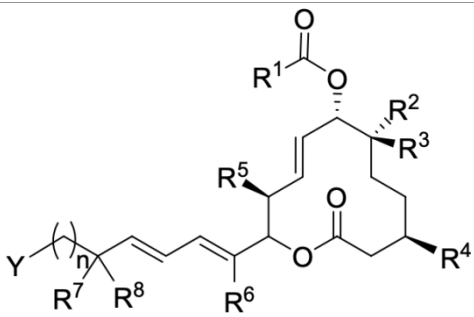
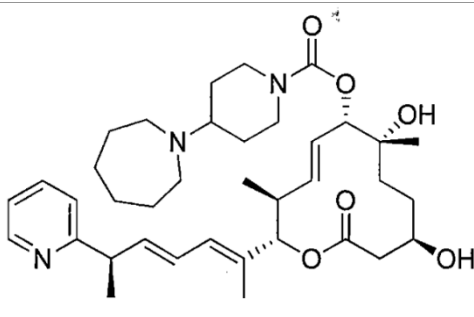
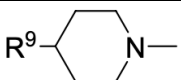
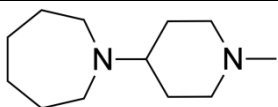
¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/e2/cd/c7/b4ca857975e760/WO2015175594A1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/64/c3/9a/c32b5d63890661/US20140275010A1.pdf>

³ León B, et al. (2017). A challenging pie to splice: Drugging the spliceosome. *Drug Discovery*. Volumen 56. Páginas 12052-12063

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

	 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 3)
 R¹ = R⁹ = grupos heterociclilo C₃-C₈	 ≈ (Reiv. 1, compuesto de fórmula 3)
R² = -OR¹⁰ y R¹⁰ = H R³, R⁵, R⁶ y R⁷ = alquilo C₁ R⁴ = -OH R⁸ = H n = 0	≈ -OH ≈ -CH₃ ≈ -OH ≈ -H (Reiv. 1, compuesto de fórmula 3)
Y = fenilo opcionalmente sustituido ()	 ≈ (Reiv. 1, compuesto de fórmula 3)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos de piridina de pladienolida para el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que son útiles los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo (Descripción, pág. 1, lín. 1-7).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en el sustituyente correspondiente al radical Y, el cual puede ser fenilo.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un grupo fenilo en el radical Y proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que los compuestos divulgados en D1 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma p. ej., la subunidad 1 del espliceosoma SF3B (Descripción, pág. 4, lín. 10-12). Además, al comparar la respuesta máxima alcanzable (E_{max}), la cual al ser más negativa indica que hay una mayor letalidad celular, se puede ver que el compuesto 3 de D1 tiene una E_{max} de -90,81% (Descripción, pág. 33, Tabla 3), mucho más negativa que todos los compuestos más cercanos estructuralmente de la solicitud, 163, 164, 166, 171, 175, 176, 177, 178 y 179, cuya E_{max} es de -41,520%, 13,281%, 12,323%, -55,378%, -70,521%, -26,377%, -39,524%, -67,607% y -32,036% (Descripción, pág. 606-610, Tabla 13), respectivamente. Por lo anterior, los compuestos de D1 son más efectivos que los de la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?

Sin embargo, es de conocimiento general la sustitución de -N= por -CH= en anillos aromáticos, pues es un reemplazo ampliamente usado en el campo del isosterismo. Además, es particularmente conocido el bioisosterismo que existe entre el grupo fenilo y

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

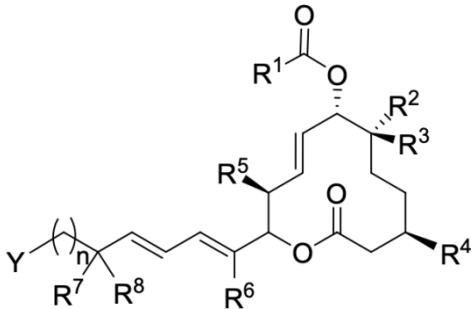
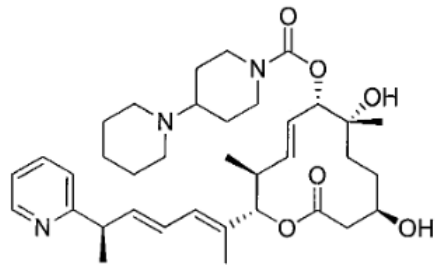
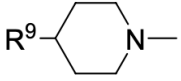
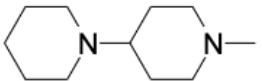
Ref. Expediente N° NC2020/0013834

el piridinilo⁴. Por lo tanto, el reemplazo de un radical piridinilo por un fenilo era un intercambio conocido por la persona versada en la materia.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a sustituir el radical Y por un grupo fenilo basada en el conocimiento general en los compuestos divulgados en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, las reivindicaciones dependientes 2 a 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 4 (NC2023/0009860 del 26 de julio de 2023) refiere a: “*Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I	Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula 4 (Reiv. 1)
	 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 4)
 R¹ = R⁹ = piperidinilo sustituido de 1-3 con grupos halógeno	 ≈ (Reiv. 1, compuesto de fórmula 4)
R ² = -OR ¹⁰ y R ¹⁰ = H R ³ , R ⁵ , R ⁶ y R ⁷ = alquilo C ₁ R ⁴ = -OH R ⁸ = H n = 0	≈ -OH ≈ -CH ₃ ≈ -OH ≈ -H (Reiv. 1, compuesto de fórmula 4)
Y = piridinilo	 ≈ (Reiv. 1, compuesto de fórmula 4)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4, ya que divulga compuestos de piridina de pladienolida para el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que son útiles los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo (Descripción, pág. 1, lín. 1-7).

⁴ Camille G. Wermuth (2003), 13 - Molecular Variations Based On Isosteric Replacements, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Páginas 189-214

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 4 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que el sustituyente piperidinilo esta sustituido con 1 a 3 halógenos.

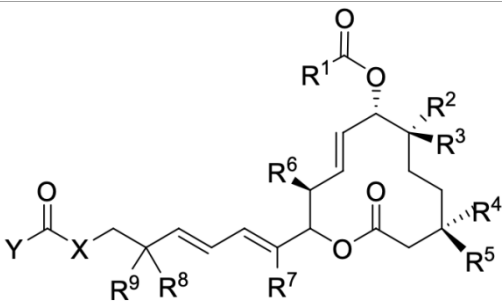
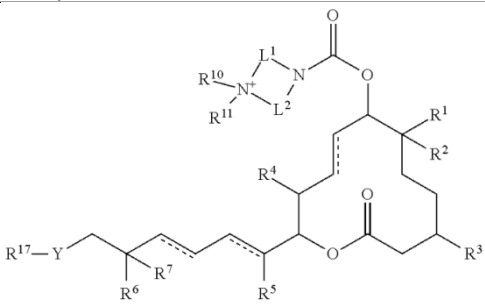
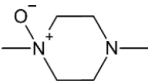
No hay evidencia de que el incluir sustituyentes halógenos al grupo piperidinilo proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que los compuestos divulgados en D1 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma p. ej., la subunidad 1 del espliceosoma SF3B (Descripción, pág. 4, lín. 10-12). Además, al comparar la respuesta máxima alcanzable (E_{max}), se puede ver que el compuesto 4 de D1 tiene una E_{max} de -86,16% (Descripción, pág. 33, Tabla 3), mucho más negativa que todos los compuestos más cercanos estructuralmente de la solicitud, 183 y 184 cuya E_{max} es de 12,455% y -2,901% (Descripción, pág. 611, Tabla 13), respectivamente. Por lo anterior, los compuestos de D1 son más efectivos que los de la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?

Sin embargo, es de conocimiento general la sustitución de hidrógeno por halógenos como el flúor, ya que es uno de los reemplazos isostéricos monovalentes más comunes⁵. Por lo tanto, el sustituir algunos de los hidrógenos del grupo piperidinilo por flúor por ejemplo, era un intercambio conocido por la persona versada en la materia.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir sustituyentes halógenos al grupo piperidinilo basada en el conocimiento general en los compuestos divulgados en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 5 (NC2023/0009860 del 26 de julio de 2023) refiere a: “Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula II (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula II:	Un óxido de amina de fórmula IV: (Reiv. 19)
	
X = O	Y = O (Reiv. 19)
R ¹ = 	L ¹ y L ² = alquileo C ₁ - C ₆ R ¹⁰ = O R ¹¹ = alquilo C ₁ (Reiv. 19)

⁵ Patani G. *et al.* (1996). Bioisosterism: A rational approach in drug desing, *Chem. Rev.* Volumen 96. Páginas 3147-3176

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

$R^2, R^5 = -OH$ $R^3, R^6, R^7 \text{ y } R^8 = \text{alquilo } C_1$ $R^4 \text{ y } R^9 = -H$	$R^1 \text{ y } R^3 = OH$ $R^2, R^4, R^5 \text{ y } R^7 = CH_3$ $R^6 = H$ (Reiv. 19)
$Y = -NR^{13}R^{14}$ donde $R^{13} \text{ y } R^{14} = \text{grupos alquilo } C_1-C_6$	$R^{17} = -(C=O)-N(R^{18})(R^{19})$ donde $R^{18} \text{ y } R^{19} = \text{grupos alquilo } C_1-C_6$ (Reiv. 19)

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, ya que divulga compuestos análogos de pladienolida en forma de sales cuaternarias para el tratamiento del cáncer (Descripción, pág. 1, párr. [0005]-[0006]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 5 y los compuestos divulgados en D2, consiste en la estereoquímica de los mismos.

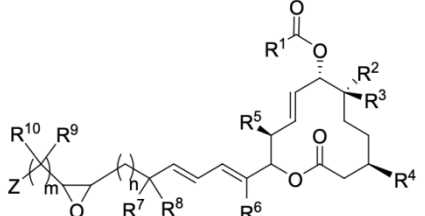
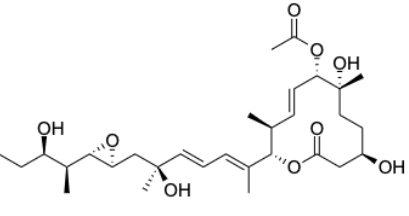
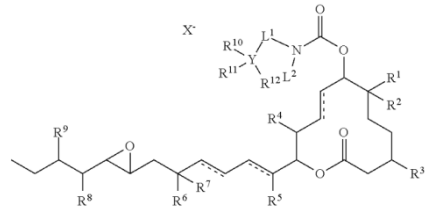
No hay evidencia de que definir una estereoquímica particular proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que los compuestos divulgados en D2 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma p. ej., la subunidad 1 del espliceosoma SF3B (Descripción, pág. 4, párr. [0098]). Además, al comparar la respuesta máxima alcanzable (E_{max}), se puede ver que el compuesto 30 de D2 tiene una E_{max} de -86 % (Descripción, pág. 46, Tabla 5), más negativa que el único compuesto de la solicitud más cercano con un óxido como el que se reclama, 182 cuya E_{max} es de -81,172% (Descripción, pág. 610, Tabla 13), respectivamente. Por lo anterior, los compuestos de D2 son más efectivos que los de la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D2 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?

Sin embargo, la estereoquímica de los compuestos que pretende reclamar la solicitud ya está divulgada en la reivindicación 20 de D2. Por lo tanto, dicha configuración estereoquímica ya era conocida por la persona versada en la materia.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir una estereoquímica particular en los compuestos divulgados en D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

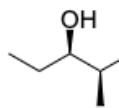
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 6 (NC2023/0009860 del 26 de julio de 2023) refiere a: “Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula III (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D2
Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula III	pladienolida D (Figura 1)	Una sal cuaternaria de Fórmula I (Reiv. 1)
 los átomos del grupo oxirano tiene una configuración estereoquímica (R),(R)	 (Figura 1)	 (Reiv. 1)



Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

R^1 = alquilo C_1 R^2 = -OR ¹⁰ y R^{10} = H R^3 , R^5 , R^6 y R^7 = alquilo C_1 R^7 = -OH n = 1	$\approx$ -CH ₃ $\approx$ -OH $\approx$ - CH ₃ $\approx$ -OH $\approx$ CH ₃ (Figura 1)	$\approx$ -NL ₁ L ₂ R^1 = OH R^2 y R^5 = alquilo R^7 = -OH (Reiv. 1)
m = 3 R^{10} y R^9 = H, alquilo C_1 o -OH Z = alquilo C_1	 (Figura 1)	R^8 = alquilo R^9 = OH (Reiv. 1)

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, ya que divulga las lecciones aprendidas en el campo de la química del corte del RNA y la biología química (Resumen).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 6 y la pladienolida D divulgada en D3, consiste en la configuración estereoquímica (R),(R) en los átomos de carbono quirales de la porción oxiranilo en la cadena de heptadienilo unida al núcleo de oxaciclododecanilo de la estructura.

No hay evidencia de que definir una estereoquímica particular para la porción del oxiranilo proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D3, puesto que los compuestos divulgados en D3 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma SF3B (Conclusión, pág. 12061).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D3 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?

Sin embargo, la estereoquímica particular de la porción del oxiranilo ya está sugerida en el documento D2, ya que este divulga dicha porción de la estructura y da opción a las 4 posibilidades de configuraciones estereoquímicas para el anillo de oxiranilo. Por lo tanto, dicha configuración estereoquímica ya era sugerida para la persona versada en la materia.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir una configuración estereoquímica particular para la porción del oxiranilo a partir de los compuestos divulgados en D2 y aplicarla en la pladienolida D divulgada en D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

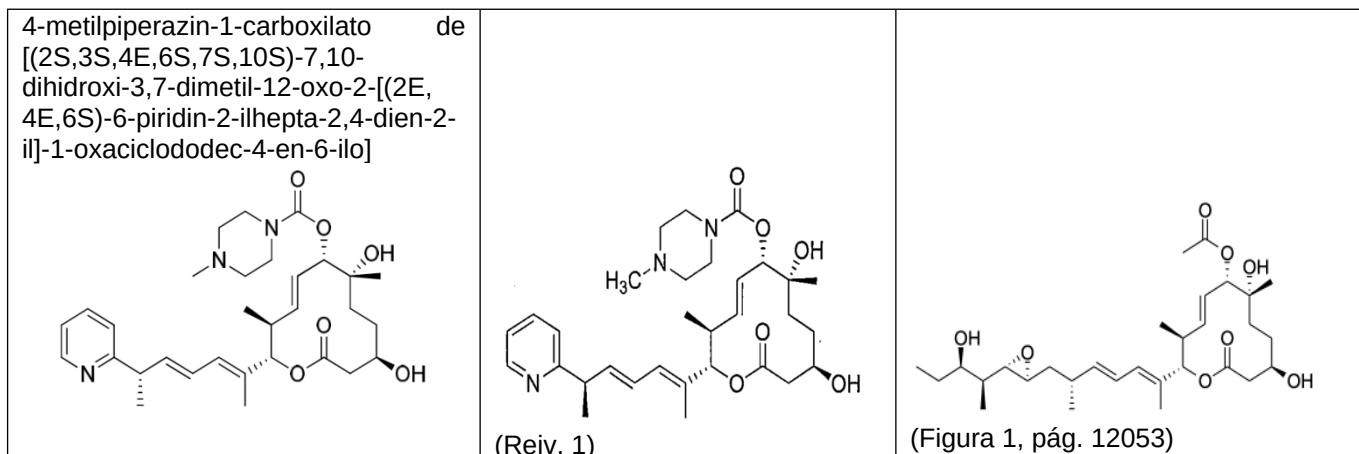
Adicionalmente, la reivindicación dependiente 7 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 6, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 8 (NC2023/0009860 del 26 de julio de 2023) refiere a: “Un compuesto elegido entre (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un compuesto elegido entre	Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula 2 (Reiv. 1)	Pladienolida B (Figura 1, pág. 12053)

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834



D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8, ya que divulga compuestos de piridina de pladienolida para el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que son útiles los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo (Descripción, pág. 1, lín. 1-7).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 8 y el compuesto divulgado en D1, consiste en la estereoquímica de un centro quiral.

No hay evidencia de que sustituir específicamente un centro quiral por el estereoisómero opuesto proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que los compuestos divulgados en D1 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma p. ej., la subunidad 1 del espliceosoma SF3B (Descripción, pág. 4, lín. 10-12). Además, al comparar la respuesta máxima alcanzable (E_{max}), la cual al ser más negativa indica que hay una mayor letalidad celular, se puede ver que el compuesto 2 de D1 tiene una E_{max} de -66,09% (Descripción, pág. 33, Tabla 3), mucho más negativa que por ejemplo el compuesto 40 de la solicitud, el cual es el más cercano estructuralmente, cuya E_{max} es de -49,209% (Descripción, pág. 579, Tabla 13), respectivamente. Por lo anterior, los compuestos de D1 son más efectivos que los de la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?

Sin embargo, el sustituir específicamente un centro quiral por el estereoisómero opuesto, ya está divulgado en D3 que se refiere a la primera familia de policétidos que se compone por macrólidos de 12 miembros dentro de los cuales se incluye la Pladienolida B, la cual tiene el centro quiral que reclama la solicitud en sus compuestos de la reivindicación 8.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a sustituir específicamente un centro quiral por el estereoisómero opuesto como en D3 sobre el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que los compuestos pueden ser estereoméricamente puros (Reivindicación 6) y que se puede obtener una composición farmacéutica con dichos compuestos que se puede formular para administración intravenosa, oral, subcutánea, o intramuscular (Reivindicaciones 7 y 8), de igual manera que en las reivindicaciones 9 a 11 de la solicitud.

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Por lo tanto, las reivindicaciones 9 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de las reivindicaciones precedentes, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015/175594	1 a 4, 8 a 11	Nivel inventivo
D2	US2014/275010	5 a 7	Nivel inventivo
D3	León B, et al. <i>Drug Discovery</i>	6 a 11	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las modificaciones del capítulo reivindicatorio, las objeciones por materia no patentable y relativa a un uso, sumado con la falta de claridad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que “(...) *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 (...)*”, “(...) *el Nuevo Capítulo Reivindicatorio define materia completamente patentable, cumpliendo así con lo estipulado en los Artículos 14 y 20 de la Decisión Andina 486*” y 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*”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que las objeciones por materia no patentable, uso y falta de claridad del capítulo reivindicatorio han sido superadas en la medida que se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado el 26 de julio de 2023 bajo el radicado N° NC2023/0009860.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la objeción por novedad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primera medida que, “(...) *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*” y que “*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*”.

En segunda medida el solicitante señaló que, “*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 R¹ no comprenden cicloheptanilo como sustituyente adicional en la oxidopiperazina sustituida en el nitrógeno de la posición 4*”.

En tercera medida el solicitante mencionó que, “*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*”.

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Ahora bien, una vez analizados argumentos y las modificaciones del capítulo reivindicatorio presentados por el solicitante en su respuesta, esta Dirección encuentra que la falta de novedad, han sido superada en la medida que los documentos D1, D2 y D3 no divulgan de manera individual la materia que se reclama a lo largo de las reivindicaciones. No obstante, dichos documentos si anticipan la materia que se desea reclamar, por lo que aún persiste la objeción por falta de nivel inventivo del capítulo reivindicatorio.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, *“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”* y que *“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”*.

En segundo lugar el solicitante mencionó que, *“(…) 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 hidroxil con configuraciones estereoquímicas específicas (ver círculo verde)”* y que *“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 (...)”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo aún continua siendo pertinente, ya que en relación al primer argumento, se aclara que el reemplazo del grupo piridinilo por un fenilo es ampliamente conocido. Tal como divulga Camille G. Wermuth (2003), este bioisosterismo está ampliamente demostrado más allá de sustituir -N= por -CH= en anillos aromáticos, sino que se ha demostrado la equivalencia en el intercambio entre de los dos heterociclos, piridina y fenilo. Por lo tanto, se contempla tanto el intercambio de átomos, como la nueva configuración aromática y electronegativa. Adicionalmente, cabe desatacar que la solicitud no demuestra algún efecto sorprendente que se le atribuya a dicho cambio frente al estado de la técnica, por lo que esta modificación no es más que una simple alternativa de lo que ya se conocía.

Respecto al segundo argumento del solicitante se aclara en primer lugar que, la afirmación *“(…) mientras que el compuesto de Fórmula 2 en D1 tiene una cadena lineal de alquilo sustituida con grupos epoxi, metilo, e hidroxil con configuraciones estereoquímicas específicas (ver círculo verde)”*, no es correcta. Ya que el compuesto de fórmula 2 de D1 comprende una cadena lineal de alquilo sustituida en la parte final con un anillo de piridina, similar al compuesto 40 de la solicitud. En segundo lugar, la interpretación que hace el solicitante al comprar el compuesto 40 de la solicitud con los compuestos de D3 no es apropiada, ya que el estado de la técnica más cercano es D1, no D3. El documento D3 se utiliza para complementar lo divulgado en D1 respecto a la orientación estereoquímica de un centro quiral equivalente en los compuestos de D1 y de la solicitud. En tercer lugar se aclara que, en ningún momento se está ignorando la naturaleza de los sustituyentes o su configuración. No obstante, dicha naturaleza que es anticipada por D3, el solicitante no demuestra o atribuye un efecto sorprendente a la

Oficio N° **15890** de **28 de septiembre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

configuración estereoquímica que desea reclamar para los compuestos en cuestión. Por lo que se considera que son simplemente una alternativa con el mismo efecto de los compuestos de D1. Aún más, cuando estructuralmente el compuesto de fórmula 2 de D1 es igual al compuesto 40 de la solicitud, con una única diferencia en un centro quiral, y este es más efectivo que el de la solicitud. En conclusión los argumentos del solicitante serán despachados negativamente y la solicitud es obvia frente al estado de la técnica.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0013834		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/026313		8 de abril de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
09/04/2018				X					
Solicitante									
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-11
Palabras clave utilizadas	Pladienolide, compounds, cancer, spliceosome
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 313/00, C07D 407/12, C07D 407/14, A61K 31/497, A61K 31/4427, A61K 31/365, A61P 35/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	US2014/275010	18/09/2014	5 a 7	Reivindicación 19 y 20	Y
	WO2013/148324	03/10/2013	-	-	A
	EP2168961	31/03/2010	-	-	A
	EP1508570	23/02/2005	-	-	A
	WO2007/110704	04/10/2007	-	-	A
	EP1712642	18/10/2006	-	-	A
ISA Patbase Derwent	WO2015/175594	19/11/2015	1 a 4, 8 a 11	Reivindicación 1 Descripción, pág. 16, compuesto A	Y
ISA Patbase	WO2017/087667	26/05/2017	-	-	A
Derwent	US20090227795	10/09/2009	-	-	A
	US20090215134	27/08/2009	-	-	A
Science Direct	Camille G. <i>The Practice of Medicinal Chemistry</i>	2003	-	-	A
USPTO	León B, et al. <i>Drug Discovery</i>	2017	6 a 11	Figura 1 y 6	Y
Google Académico	Patani G. et al. <i>Chem. Rev.</i>	1996	-	-	-

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

O

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.

⁽²⁾ Categorías de documentos citados

“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.



Oficio N° 15890 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 05/09/2023	

