

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente Trámite: NC2020/0013834

Asunto: Solicitud de patente 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

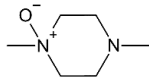
RESPUESTA AL TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

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 No. **15890**, notificado el 29 de septiembre de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por **11** reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se elimina el sustituyente "*grupos heterociclilo C₃-C₈*" del radical R⁹ de la Reivindicación 1;
- Se elimina la opción piperidinilo del radical R⁹ de la Reivindicación 4, y en consecuencia la frase "*y el piperidinilo está sustituido de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos halógeno*". Además, se limita el grupo alquilo C₁-C₆ a metilo en los radicales R⁵, R⁶ y R¹⁰;

- En la Reivindicación 5 se elimina el sustituyente  del radical R¹; y

- Se elimina el compuesto 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] de la Revindicación 8.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por 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. ARTE PREVIO

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

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 9 de abril de 2018.

No.	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

III. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

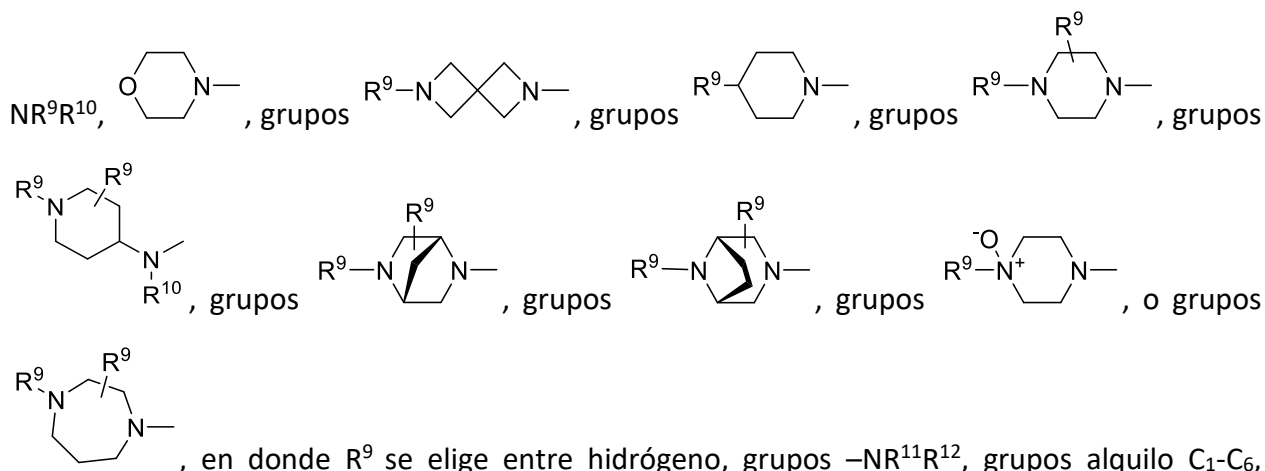
El Examinador considera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1, dado que los compuestos de Fórmula I reclamados podrían supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicha referencia. Adicionalmente, el Examinador falla en encontrar un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y D1, la cual afirma que es el sustituyente correspondiente al radical Y, el cual puede ser fenilo, pues considera que los compuestos divulgados en D1 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma incluso con una mayor letalidad celular y que la sustitución de -N= por -CH= en anillos aromáticos es de conocimiento general en el campo del isosterismo, más aún el bioisosterismo que existe entre el grupo fenilo y el piridinilo¹.

¹ Camille G. Wermuth (2003), 13 - Molecular Variations Based On Isosteric Replacements, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Páginas 189-214

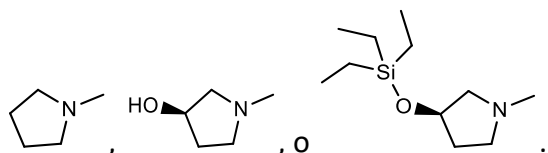
En este sentido, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona de oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada en la Reivindicación 1.

En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre el alcance de la Reivindicación 1 aquí modificada, en donde los compuestos de Fórmula I que se reclama han sido modificados en función de eliminar del radical R^9 los grupos heterociclilo C_3-C_8 , de manera que los compuestos de la presente invención que se reclaman en la Reivindicación 1 difieren adicionalmente de los compuestos divulgados en D1 en el sustituyente R^1 , por cuanto el alcance de protección buscado ya no incluye grupos azepanilo o piperidinilo dentro de las definiciones del grupo R^9 .

En este sentido, la persona medianamente versada en la materia tendría que llevar a cabo al menos dos modificaciones estructurales de diferente naturaleza sobre los compuestos de Fórmula 3 de D1 para dilucidar los compuestos abarcados por la Fórmula I que aquí se reclama, sin ninguna motivación particular sobre que porción de la estructura modificar con algún objetivo específico. Dichas modificaciones serían, a saber, i) el reemplazo del grupo azepanilo de los compuestos de Fórmula 3 de D1 por grupos alquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_8 , –



elegidos independientemente entre grupos oxo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₅, grupos hidroxi-alquilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆, grupos metoxi-alquilo C₁-C₆, grupos -NR¹¹R¹²,



Así pues, considero que el argumento del Examinador sobre la sugerencia en D1 de modificar determinados grupos químicos es arbitrario, ya que como cualquier persona medianamente versada en la materia lo reconocería, las modificaciones arriba señaladas no serían aleatorias ni rutinarias porque su ejecución tendría serias implicaciones en términos de distribución y configuración electrónica, afectando considerablemente la estabilidad, función y actividad biológica de la molécula en su conjunto. En este caso, me permito señalar que la evaluación del nivel inventivo no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en dichos documentos una motivación específica para llevar a cabo de manera obvia y evidente las modificaciones necesarias para conducir a la persona medianamente versada en la materia con certeza al objeto que se reclama, lo cual claramente no sucede en el presente caso.

Por otro lado, el Examinador considera que la Reivindicación 4 carece de nivel inventivo a la luz de D1, dado que los compuestos de Fórmula I que allí se reclaman supuestamente podrían derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de D1. Adicionalmente, el Examinador falla en encontrar un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y D1, la cual afirma que es el sustituyente piperidinilo que está sustituido con 1 a 3 halógenos, pues considera que los compuestos divulgados en D1 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma incluso con una mayor letalidad celular y que la sustitución de hidrógenos por halógenos es de conocimiento general en el campo del isosterismo, más aún los reemplazos isostéricos monovalentes comunes como la sustitución de algunos de los hidrógenos del grupo piperidinilo por flúor².

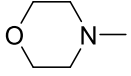
En respuesta, me permito resaltar nuevamente las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial, en donde la opción de que el sustituyente R⁹ sea piperidinilo ha sido eliminada y, por lo tanto, los compuestos de Fórmula I

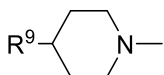
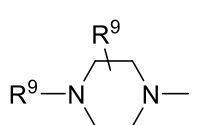
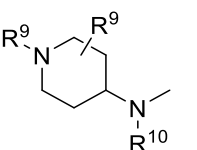
² Patani G. *et al.* (1996). Bioisosterism: A rational approach in drug design, *Chem. Rev.* Volumen 96. Páginas 3147-3176

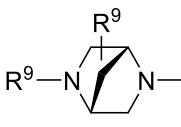
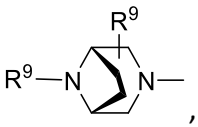
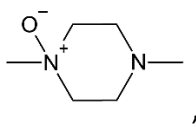
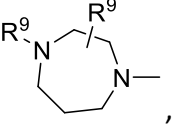
reclamados en la Reivindicación 4 difieren en el sustituyente R^1 respecto a lo compuestos de Fórmula 4 de D1, que ya el radical R^9 no incluye el grupo piperidinilo.

Sea esta la oportunidad para señalar que, al parecer, en el momento de la realización del tercer examen de fondo, el Examinador no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del nivel inventivo, ya que esta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, es importante destacar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si era posible llegar a la invención, pues la aplicación del estándar “posibilidad de alcanzar” haría que todas las invenciones no fueran patentables. La consideración relevante es lo que el experto habría hecho en la fecha de prioridad motivado por el conocimiento general y la divulgación en el estado de la técnica, independientemente de si se demuestra un efecto superior. Por lo tanto, para llegar a los compuestos reclamados, se requeriría de un esfuerzo inventivo por parte del experto en la materia a la luz de la técnica anterior.

En el presente caso, existen al menos dos diferencias estructurales entre los compuestos reclamados en la Reivindicación 4 y los compuestos de Fórmula 4 divulgados en D1, las cuales no se derivan obviamente a partir de dicho arte previo, ya que D1 no proporciona sugerencias suficientes para llevar a cabo las modificaciones requeridas, especialmente si se reconoce que el anillo de piridina en la posición Y equivalente en los compuestos de D1 es una característica común del núcleo de todos los compuestos que allí se divulgan, por lo que no hay sugerencia de ningún tipo para reemplazarlo, así como tampoco para eliminar una estructura heterocíclica grande y compleja tal como el grupo de la posición R^1 equivalente y reemplazarla por un

conjunto de varias otras opciones, tales como metilo, $-NR^9R^{10}$, , grupos

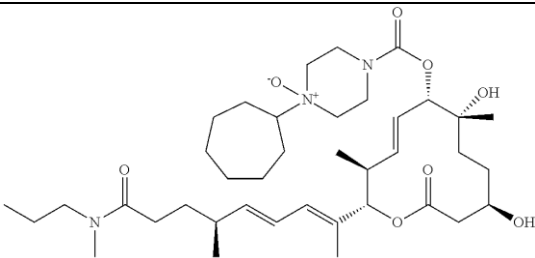
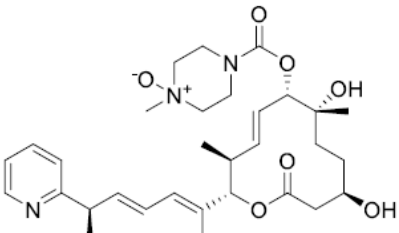
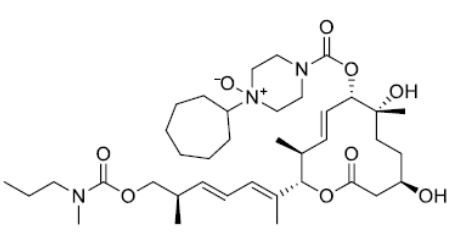
, grupos , grupos , grupos , grupos

, grupos , , o grupos , en donde R^9 se elige entre hidrógeno, grupos alquilo C_2-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_6 , y tetrahidropiranilo, cada

uno de los cuales pueden estar sin sustituir o sustituidos de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos halógeno. Al final, el Examinador no tendría que simplemente intercambiar un grupo funcional por otro como pretender hacerlo ver, sino que tendría que eliminar una porción estructural de la molécula y seleccionar diferentes sustituyentes en una posición particular a partir de una divulgación que no provee ninguna sugerencia en relación con la naturaleza de tales opciones.

Ahora bien, el Examinador considera que la Reivindicación 5 carece de nivel inventivo a la luz de D2, dado que los compuestos de Fórmula II reclamados podrían supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicho documento. Adicionalmente, el Examinador falla en encontrar un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y D2, la cual afirma que es la estereoquímica de los compuestos, pues considera que los compuestos divulgados en D2 ya tienen actividad para dirigirse al esplíceosoma incluso con una mayor letalidad celular y que la configuración estereoquímica de los compuestos que se reclaman ya estaba divulgada en la Reivindicación 20 de D2.

Al respecto, considero que el análisis que lleva a cabo del Examinador no es correcto, por cuanto la afirmación “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)” es errada, particularmente, cuando se considera que el compuesto que realmente es más cercano al compuesto 30 de D2 es el compuesto 6 como se muestra a continuación:

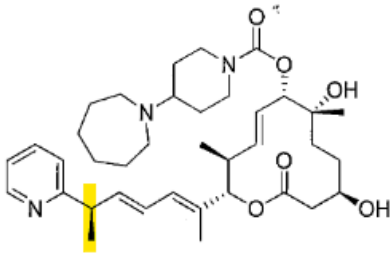
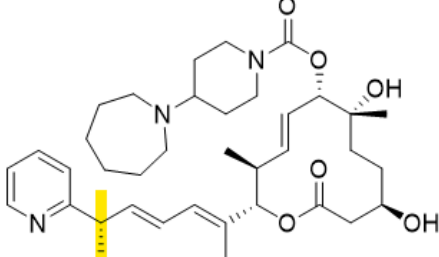
Compuesto 30 de D2	
	
$E_{max} = -86\%$	
Compuesto 182 de la invención	Compuesto 6 de la invención
	

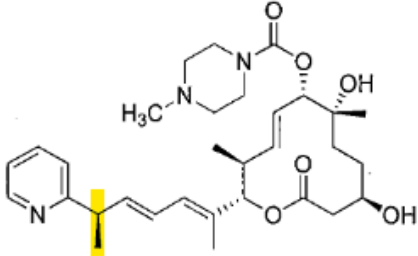
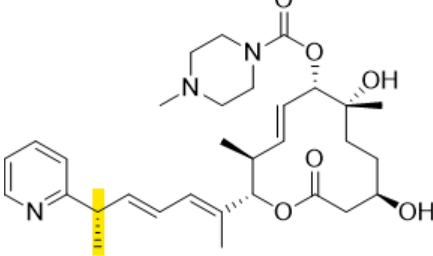
$E_{\max} = -81.17\%$	$E_{\max} = -94.410\%$
-----------------------	------------------------

En este sentido, el análisis comparativo realizado por el Examinador es incongruente ya que asegurar que los compuestos de D2 son más efectivos que los de la solicitud es una conclusión anticipada basada en la simple intención de encontrar las características esenciales de los compuestos reclamados en porciones dispersas del estado de la técnica. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, se tratara. Sobre este particular, me permito resaltar que considerando que es el Compuesto 6 de la presente solicitud el compuesto más cercano abarcado por la Fórmula II reclamada en la Reivindicación 5, la $E_{\max}$ es -94,410% y, por tanto, los compuestos reclamados en la Reivindicación 5 si exhiben resultados mejorados en relación con el Compuesto 30 de D2.

De otro modo, el Examinador indica que la Reivindicación 6 carece de nivel inventivo a la luz de D2 y D3, dado que los compuestos de Fórmula III reclamados podrían supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dichos documentos. Adicionalmente, el Examinador falla en encontrar un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y la pladienolida D de D3, la cual afirma que es 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, pues considera que los compuestos divulgados en D3 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma SF3B y que la estereoquímica particular de la porción del oxiranilo ya está sugerida en el documento D2.

En respuesta, quisiera resaltar que no es obvio cambiar la configuración estereoquímica tal y como afirma el Examinador, pues su análisis ignora que la configuración química y estructural de la 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 restos voluminosos, etc.). Por eso, si el análisis del Examinador tuviera una base técnica sólida, un cambio estereoquímico "simple" no cambiaría notablemente el comportamiento biológico de un compuesto, tal y como se ilustra a continuación. Para este propósito, me permito emplear las divulgaciones de D1 en virtud de refutar las conclusiones apresuradas a las que llega el Examinador, mostrando lo siguiente:

Compuesto 3 de D1	Compuesto 59 de la invención
	
$E_{\max} = -90.81\%$	$E_{\max} = -93.78\%$

Compuesto 2 de D1	Compuesto 40 de la invención
	
$E_{\max} = -66.09\%$	$E_{\max} = -49.20\%$

A partir de la comparación arriba ilustrada, es claro que ambos compuestos sólo difieren en la configuración estereoquímica de las posiciones resaltadas. Sin embargo, el Compuesto 59 de la presente solicitud muestra una actividad mejorada relacionada con la respuesta máxima alcanzable en relación con el Compuesto 3 de D1, pero, el Compuesto 40 de la presente solicitud muestra una menor actividad relacionada con la respuesta máxima alcanzable en relación con el Compuesto 2 de D1. En conclusión, un cambio en la estereoquímica del compuesto no permite anticipar la retención del comportamiento biológico en un compuesto, por lo que no es un cambio estructural tan simple como el Examinador quiere hacer ver. Aún más, si se tiene en cuenta que D2 no proporciona sugerencias explícitas para llevar a cabo cualquier modificación estereoquímica sobre la porción oxiranilo específica.

Finalmente, el Examinador indica que la Reivindicación 8 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D3, dado que el compuesto 4-metilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6S,7S,10S)-7,10-dihidroxi-3,7-dimetil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] podría supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dichos documentos. Adicionalmente, el Examinador falla en encontrar un efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y el compuesto de Fórmula 2 de D1, la cual afirma que es la configuración estereoquímica de un centro quiral, pues considera que los compuestos divulgados en D1 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma y que sustituir

específicamente un centro quiral por el estereoisómero opuesto ya está sugerida en el documento D3.

Al respecto, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre las modificaciones incorporadas en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, en donde el compuesto particular objetado ha sido completamente eliminado del alcance de la Reivindicación 8, por lo que considero superada la objeción de nivel inventivo elevada sobre la Reivindicación 8.

En este punto del análisis del nivel inventivo, respetuosamente me permito resaltar que para que una reivindicación sea obvia, tanto la sugerencia de la invención reivindicada como la expectativa de éxito deben estar en el estado de la técnica. Sin embargo, tal y como se ha expuesto a lo largo del presente memorial, ninguno de los documentos citados brinda a la persona medianamente versada en la materia una expectativa razonable de éxito en la búsqueda de una línea de investigación particular. Por consiguiente, las reivindicaciones modificadas no pueden considerarse obvias a la luz del estado del arte citado.

En este caso particular, y contrario al análisis de la SIC, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “(...) la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, (...) la oficina debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”. Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este sentido, la SIC no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda sesgada de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1 a D3, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

En consecuencia, los documentos citados no superan las deficiencias de los documentos más cercanos a las reivindicaciones objetadas, de tal manera que ninguno de ellos solos o en combinación motivaría a la persona medianamente versada en la materia para hacer los cambios necesarios y arribar a la presente invención. En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona normalmente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues los compuestos y las ventajas asociadas a sus características estructurales esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos compuestos.

Así pues, a la luz de las diferencias estructurales señaladas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, considero oportuno resaltar que, de acuerdo con el MAP, las invenciones tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³. En el presente caso, ambas condiciones se cumplen, en tanto ninguno de los documentos citados enseña o incluso sugiere simplemente modificar sustituyentes particulares de los compuestos divulgados en D1 a D3 esperando que los compuestos resultantes sean útiles en 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, por lo tanto, considero que el nivel inventivo de la presente solicitud debe ser reconocido.

IV. PETICIÓN

1. Considerando 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.

³ Manual Andino de Patentes, OMPI, EPO. Comunidad Andina de Naciones, 2022, Sección 11

2. En caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

V. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **11** reivindicaciones; y
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
ANR\ANR\ID-310372\WPC15763
No. M-2024-310372\ANR