

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 05 de noviembre de 2020 con el N° NC2020/0013834, por EISAI R[&]D MANAGEMENT CO. LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CIERTOS COMPUESTOS DE PLADIENOLIDA Y MÉTODOS DE USO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/026313 del 08 de abril de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 912 el 10 de diciembre de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15890 el 28 de septiembre de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0013834 el 15 de febrero de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 11 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2024/0001651 el 16 de febrero de 2024, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 11 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 11 incluidas en el radicado bajo el N° NC2024/0001651 el 16 de febrero de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

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.

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.

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 espliceosoma 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 espliceosoma, incluido el espliceosoma 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).

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.

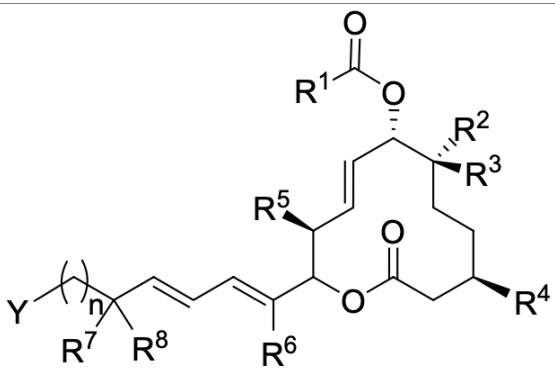
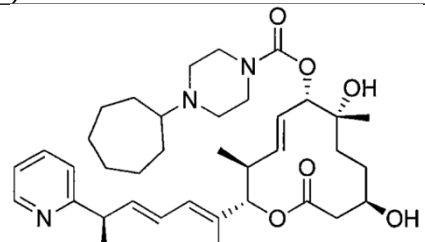
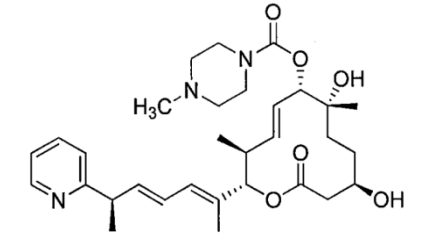
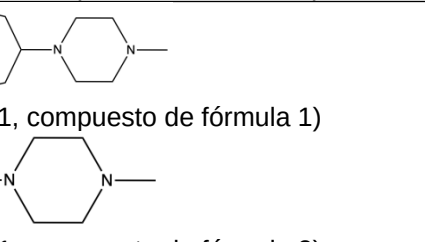
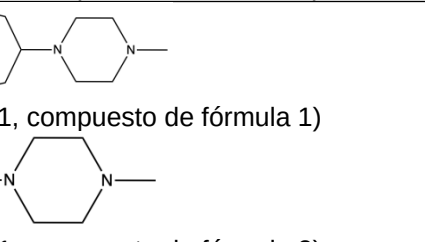
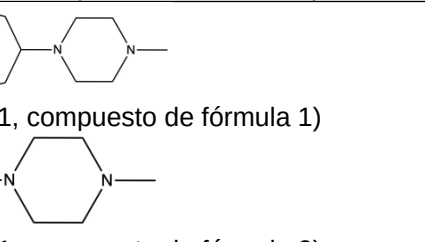
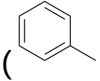
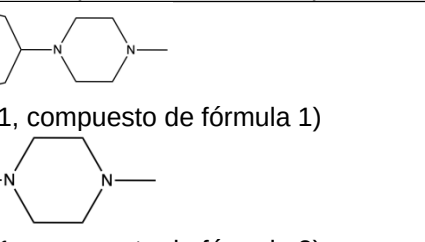
Nivel Inventivo

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 (NC2024/0001651 el 16 de febrero de 2024) refiere a: “Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

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

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I	Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula 1, 2 (Reiv. 1)
	 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 1)
 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 2)	 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 1)
$R^1 =$ $R^9 =$ hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6 y grupos cicloalquilo C_3-C_8	 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 1)
$R^2 = -OR^{10}$ y $R^{10} = H$ R^3, R^5, R^6 y $R^7 =$ alquilo C_1 $R^4 = -OH$ $R^8 = H$ $n = 0$	 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 2)
$Y =$ fenilo ()	 (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 los compuestos 1 y 2 de D1 tiene una E_{max} de -86,85% y -66,09%, respectivamente (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%,

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

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.

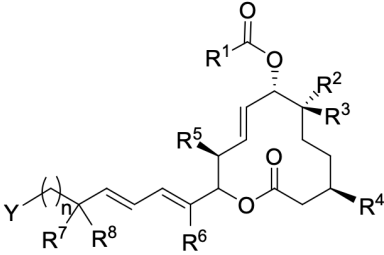
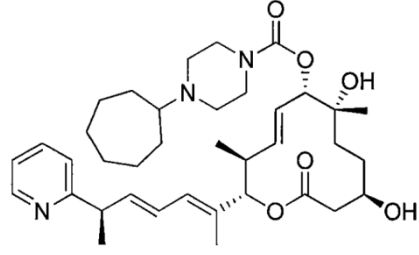
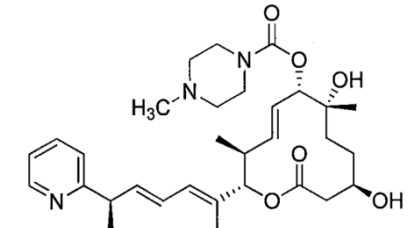
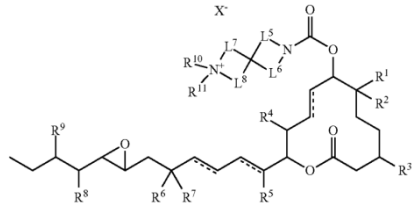
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?

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 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.

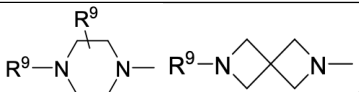
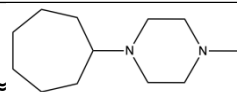
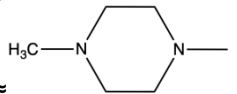
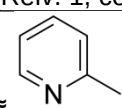
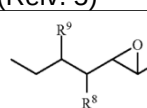
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 4 (NC2024/0001651 el 16 de febrero de 2024) refiere a: “Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I	Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula 1, 2 (Reiv. 1)	Una sal cuaternaria de Fórmula I (d) (Reiv. 5)
	 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 1)  (Reiv. 1, compuesto de fórmula 2)	 (Reiv. 5)

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

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

$R^1 =$  $R^9 =$ hidrógeno, grupos alquilo C_2-C_6 y grupos cicloalquilo C_3-C_6	 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 1)  (Reiv. 1, compuesto de fórmula 2)	$-L^{5-8} =$ Alquilo C_1 R^{10} y $R^{11} =$ alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 (Reiv. 5)
$R^2 = -OR^{10}$ y $R^{10} = H$ R^3, R^5, R^6 y $R^7 =$ alquilo C_1 $R^4 = -OH$ $R^8 = H$ $n = 0$	$\approx -OH$ $\approx -CH_3$ $\approx -OH$ $\approx -H$ (Reiv. 1, compuesto de fórmula 3)	$R^1 = OH$ R^2 y $R^5 =$ alquilo $R^7 = -OH$ (Reiv. 5)
$Y =$ piridinilo	 (Reiv. 1, compuesto de fórmula 3)	 (Reiv. 5)

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).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 4 y el compuesto divulgado en D1, consiste en la definición del radical R^9 , el cual dentro de sus alternativas puede ser grupos alquilo C_2-C_6 o grupos cicloalquilo C_3-C_6 , mientras que las opciones equivalentes en D1 son alquilo C_1 o cicloalquilo C_7 .

No hay evidencia de que definir específicamente un átomo más o menos de carbono en la posición del radical R^9 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 los compuestos 1 y 2 de D1 tiene una E_{max} de -86,85% y -66,09%, respectivamente (Descripción, pág. 33, Tabla 3), mucho más negativa que el compuesto 181, el más cercano estructuralmente de la solicitud, cuya E_{max} es de 11,003% (Descripción, pág. 610, Tabla 13). 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, las definiciones puntuales para las posiciones equivalentes al radical R^9 como alquilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ya están sugeridas en el documento D2, que se refiere a compuestos análogos de pladienolida en forma de sales cuaternarias, en los que los radicales equivalentes al R^9 (R^{10} y R^{11}) son alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 (Reivindicación 5).

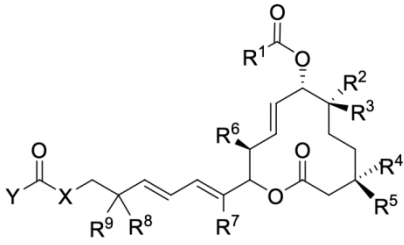
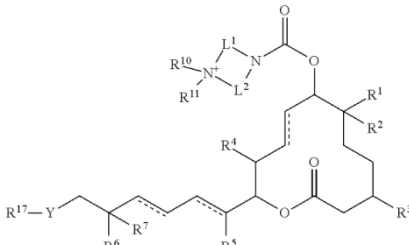
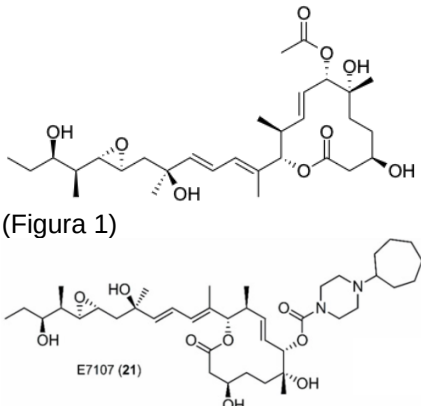
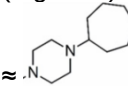
En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada definir el radical R^9 a partir de lo divulgado en D2, en los compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

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 (NC2024/0001651

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

el 16 de febrero de 2024) 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	D3
Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula II:	Un óxido de amina de fórmula IV: (Reiv. 19)	pladienolida D y E7107 (Figura 1 y 6)
	 (Reiv. 19)	 (Figura 1) (Figura 6)
X = O	Y = O (Reiv. 19)	 (Figura 1)
R ¹ = metilo, R ¹⁰ = grupos alquilo C ₁₋₆ , grupos cicloalquilo C ₃₋₈	L ¹ y L ² = alquilenos C ₁₋₆ R ¹⁰ = O R ¹¹ = alquilo C ₁ , cicloalquilo C ₃₋₈ (Reiv. 19)	≈ Metilo (Figura 1)  (Figura 6)
R ² , R ⁵ = -OH R ³ , R ⁶ , R ⁷ y R ⁸ = alquilo C ₁ R ⁴ y R ⁹ = -H	R ¹ y R ³ = OH R ² , R ⁴ , R ⁵ y R ⁷ = CH ₃ R ⁶ = H (Reiv. 19)	≈ -OH ≈ - CH ₃ (Figura 1)
Y = -NR ¹³ R ¹⁴ donde R ¹³ y R ¹⁴ = grupos alquilo C ₁₋₆	R ¹⁷ = -(C=O)-N(R ¹⁸)(R ¹⁹) donde R ¹⁸ y R ¹⁹ = grupos alquilo C ₁₋₆ (Reiv. 19)	 (Figura 1)

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 definición del radical R¹ y en la estereoquímica de los mismos.

No hay evidencia de que definir de manera particular el radical R¹ o 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 % y que tiene una GI₅₀ de 76,1 nM (Descripción, pág. 46, Tabla 5), por su parte el compuesto 62 de la solicitud que es el más cercano, tiene una E_{max} es de -92,429% y una GI₅₀ de 278,544 nM (Descripción, pág. 610, Tabla 13. Por lo anterior, los compuestos de D2 y de la solicitud son comparables en cuanto a la E_{max}, pero en cuanto a la GI₅₀ los compuestos de D2 son mejores.



Resolución N° 24918

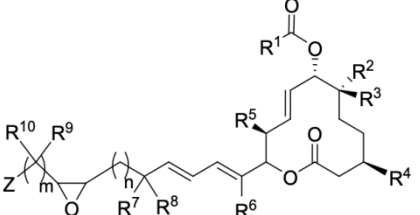
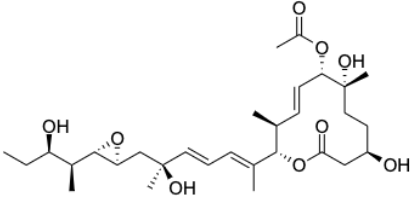
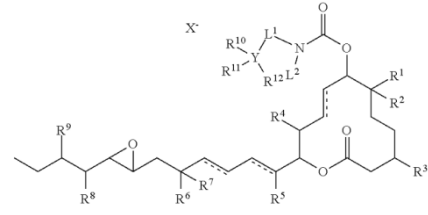
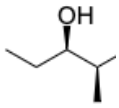
Ref. Expediente N° NC2020/0013834

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, las definiciones puntuales para las posiciones equivalentes al radical R¹ ya están sugeridas en el documento D3, que se refiere la pladienolida y algunos derivados, en los que el radical equivalente a R¹ y la estereoquímica son como lo que reclama la solicitud (Figura 1 y 6).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir un radical equivalente al R¹ y la estereoquímica particular del documento D3 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 (NC2024/0001651 el 16 de febrero de 2024) 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)
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	≈ -CH ₃ ≈ -OH ≈ -CH ₃ ≈ -OH ≈ CH ₃ (Figura 1)	≈ -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 oxirano 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 oxirano proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el



Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

objeto de D3, puesto que los compuestos divulgados en D3 ya tienen actividad para dirigirse al espliceosoma SF3B (Conclusión, pág. 12061).

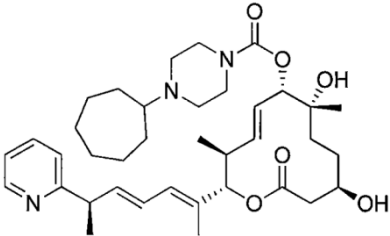
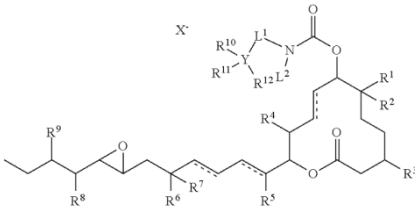
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D3 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?

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 (Reivindicación 1). 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 (NC2024/0001651 el 16 de febrero de 2024) 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	D2
Un compuesto elegido entre	Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula 1 (Reiv. 1)	Una sal cuaternaria de Fórmula I (Reiv. 1)
4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]	≈ -OH ≈ -CH₃ ≈ -OH  (Reiv. 1)	R¹ = H R² = H R³ = H  (Reiv. 1)

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 del centro quiral del átomo de carbono 2 y en los sustituyentes de los carbonos 7 y 10 del núcleo central.

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

No hay evidencia de que definir algún sustituyente para los átomos 7 y 10 o 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 1 de D1 tiene una $E_{\max}$ de -86,85% (Descripción, pág. 33, Tabla 3), mucho más negativa que por ejemplo el compuesto 127 de la solicitud, el cual es el más cercano estructuralmente, cuya $E_{\max}$ es de -40,649% (Descripción, pág. 598, 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, definir hidrógenos en las posiciones 7 y 10, sumado a contemplar los dos posibles estereoisómeros para el átomo de la posición 2, ya está divulgado en D2 que se refiere que se refiere a compuestos análogos de pladienolida en forma de sales cuaternarias, en los que los carbonos de las posiciones 7 y 10 son CH_2 y el carbono de la posición 2 contempla ambos estereoisómeros (Reivindicación 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir las posiciones 7 y 10 como CH_2 y a intercambiar el centro quiral de la posición 2 como en D2 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.

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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

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, “(...) 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 $\text{C}_3\text{-C}_8$, 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 segundo lugar el solicitante señaló que, “(...) el sustituyente R^9 sea piperidinilo ha sido eliminada y, por lo tanto, los compuestos de Fórmula I 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” y que “(...) existen al menos dos diferencias estructurales entre los compuestos reclamados en la Reivindicación 4 y los compuestos de Fórmula 4 divulgados en D1 (...) el anillo de piridina en la posición Y equivalente en los

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

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 (...).

En tercer lugar el solicitante manifiesta que, la comparación realizada “(...) es errada, particularmente, cuando se considera que el compuesto que realmente es más cercano al compuesto 30 de D2 es el compuesto 6 (...)” y que “(...) 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”.

En cuarto lugar el solicitante señala 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 (...)” y que “(...) 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”.

Finalmente el solicitante manifestó que, “(...) 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”.

Una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Oficina aclara que se aceptan las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas bajo el radicado N° NC2024/0001651 el 16 de febrero de 2024. No obstante, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11 aún continúa siendo pertinente, en la medida que en relación al primer argumento, se tiene que el mismo no es de recibo por parte de esta Oficina, porque aun así el radical R⁹ se haya restringido a que no puede ser un grupo heterociclilo C₃-C₈; este si puede ser grupos alquilo C₁-C₆ o grupos cicloalquilo C₃-C₈, los cuales ya están contemplados por los compuestos de fórmula 1 y 2 del documento D1. Además, como se expresó anteriormente, la única diferencia con D1 es el radical Y, que en lugar de ser fenilo es piridinilo. Dicha diferencia es contemplada dentro del conocimiento general en el desarrollo de nuevas moléculas biológicas, pues se trata de un reemplazo común en el bioisosterismo. De este modo, para la persona versada en la materia, dicho reemplazo sería de su conocimiento general y no sería un cambio arbitrario, sumado a que el solicitante no demuestra un efecto técnico sorprendente asociado a este cambio.

En cuanto al segundo argumento del solicitante se aclara que, similar al caso anterior de la reivindicación 1, se evidencia que las limitaciones de las reivindicaciones lo único que buscan es evitar sin éxito las objeciones de nivel inventivo realizadas previamente. Lo anterior debido a que, aun así el radical R⁹ no incluya el grupo piperidinilo, sí incluye los grupos alquilo C₂-C₆ y grupos cicloalquilo C₃-C₆, los cuales están comprendidos por el documento D2. Ahora bien, dichas definiciones de R⁹ difieren únicamente en un átomo de carbono, respecto a los compuestos de fórmula 1 y 2 de D1, lo cual no implica actividad inventiva puesto que no conlleva un cambio sorprendente, ni se demuestra ningún efecto técnico asociado. No obstante, se evidencia que dicha limitación en 1 átomo de carbono está contemplada por D2, razón por la que se incluye como documento complementario.

Frente al tercer argumento se aclara que, tal como el solicitante menciona, la nueva reivindicación 5 ya no incluye el sustituyente de tipo óxido, por lo que las comparaciones del compuesto 30 de D2 con el compuesto 6 o 182 de la solicitud no tienen lugar. Segundo,

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

el solicitante una vez más, no demuestra ningún efecto técnico frente a las mínimas diferencias respecto del estado de la técnica. De modo particular, al realizar una comparación más allá del E_{max} , se encuentra que por ejemplo el compuesto 30 de D2 presenta una mejor GI_{50} , en un orden de magnitud, frente al compuesto 62 de la solicitud, el cual sería ahora el más cercano.

En relación al cuarto argumento del solicitante se aclara que, sí es obvio el cambio de la estereoquímica de los compuestos. Por un lado, D2 enseña los compuestos con la posibilidad de las diferentes estereoquímicas y D3 divulga una en particular, por lo que sería trabajo rutinario de la persona en la materia definir específicamente la otra configuración estereoquímica. Además, la comparación que hace el solicitante para demostrar una supuesta actividad del compuesto 59 de la solicitud frente a los compuestos de D1, no es correcta, ya que el análisis de nivel inventivo que se plantea es frente a los documentos D2 y D3 por ende, nuevamente no se demuestra un efecto técnico asociado.

Por último, respecto al quinto argumento en referencia a la reivindicación 8, se aclara que superar una objeción de nivel inventivo retirando el compuesto usado como ejemplo en la comparación en el examen no conlleva a la restauración de la actividad inventiva. Ya que dicho análisis es un ejemplo de la generalidad que conlleva toda la reivindicación, en el que se escoge 1 compuesto de los casi 200 que se reclaman para demostrar la falta de nivel inventivo. Razón por la cual, el análisis para la reivindicación 8 se mantiene igual, con la diferencia de usar otro compuesto para mostrar la falta de nivel inventivo. En este punto, es claro que la solicitud carece de nivel inventivo en todas y cada una de sus reivindicaciones puesto que los documentos citados brindan a la persona medianamente versada en la materia una expectativa razonable de éxito, y que cada modificación que ha realizado el solicitante ha podido seguir siendo objetada con los mismos documentos, por lo mismo tales argumentos son insuficientes para otorgar la patente solicitada.

Esta Oficina aclara que ya se han realizado 3 exámenes de patentabilidad, y que esta Oficina no considera necesario realizar un cuarto examen de patentabilidad teniendo en cuenta que no se presentó una modificación sustancial del capítulo reivindicatorio, ni el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad; además de que es posible seguir empleando los documentos citados en el Oficio N° 15890, ante los cuales el solicitante ya tuvo la oportunidad de exponer sus argumentos.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0013834 el 23 de enero de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “COMPUESTOS DERIVADOS DE PLADIENOLIDA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN, CON ACTIVIDAD SOBRE EL ESPLICEOSOMA”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

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

Resolución N° 24918

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a EISAI R[&]D MANAGEMENT CO., LTD. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 20 de mayo de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.05.20
23:03:02 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.