

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2021/0005987**, solicitud de patente de invención a favor de **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, Título: **COMPUESTOS DE ANILLO FUSIONADO**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 12152 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 10 de julio de 2024.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Modificación a las reivindicaciones

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Se ha modificado la reivindicación 1 para definir aún más los sustituyentes R_7 , R_8 , R_9 e Y , y ahora describir:

*“ R_7 se selecciona del grupo que consiste en H y halo;
 R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , y halo”.*

BC

El sustituyente Y ha sido limitado a estructuras específicas debidamente sustentadas en la solicitud.

- Se modificó la reivindicación 16 para ser dependiente de la reivindicación 1 siguiendo la sugerencia del examinador. Además, se eliminaron las estructuras en dicha reivindicación que no se encuentran dentro del alcance de la fórmula (II) modificada en la nueva reivindicación 1.
- Se reemplazaron las expresiones “or” e “is” por su correspondiente traducción al español “o” y “es”.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente.** Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486 y encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

2. Excepción de patentabilidad

El examinador establece que “...el objeto de las reivindicaciones 32 a 40 no es patentable, toda vez que, se relacionan con un “método para regular la actividad de una proteína mutante K-Ras G12C (...)”, si bien no mencionan explícitamente que haya administración de una dosis determinada de un fármaco específico, se infiere a partir de la descripción que tales reivindicaciones son un método de tratamiento para el cáncer”.

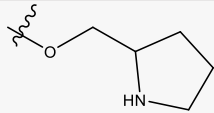
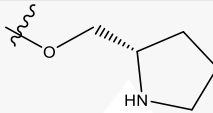
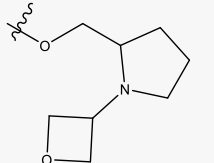
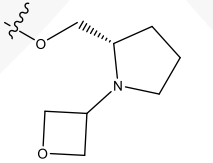
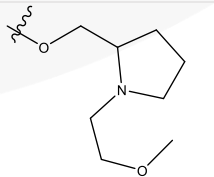
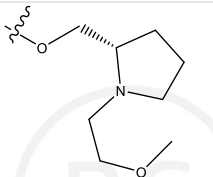
En este respecto, me permito señalar que las reivindicaciones 32 a 40 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Por tanto, amablemente se solicita el retiro de dicha objeción.

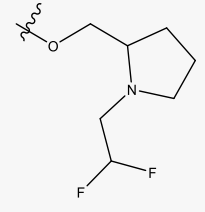
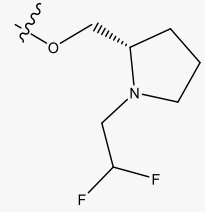
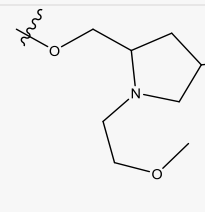
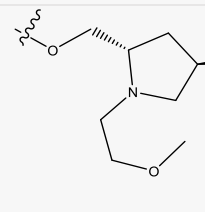
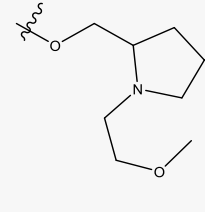
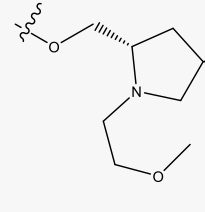
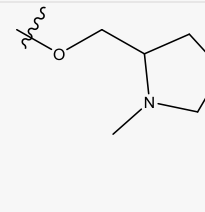
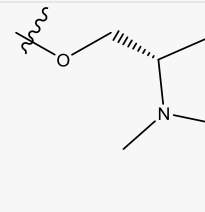
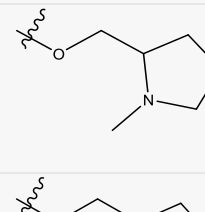
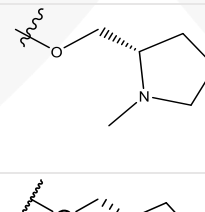
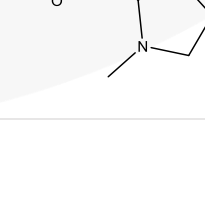
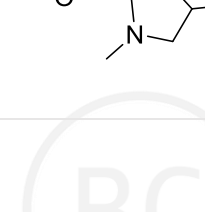
3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

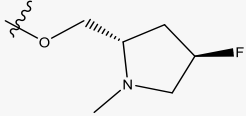
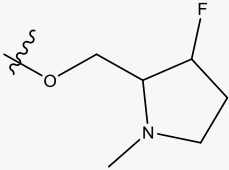
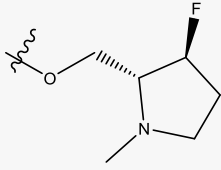
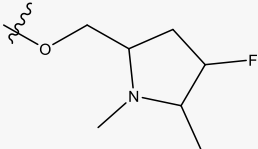
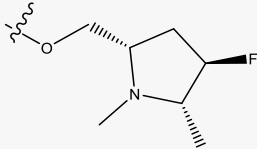
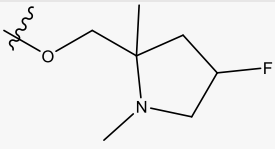
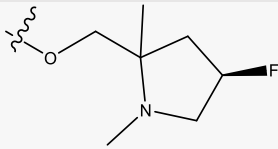
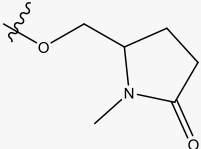
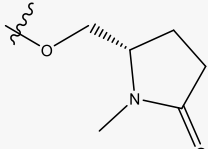
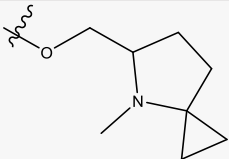
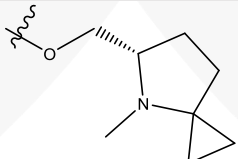
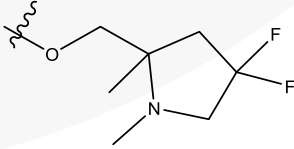
El Examinador asegura que las reivindicaciones 1, 3 y 4 no están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones de R₇, R₈, R₉ y Y, comprenden un número muy extenso de alternativas, y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad, y sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados y que se encuentren debidamente sustentados en la descripción.

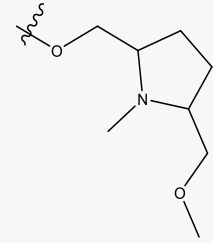
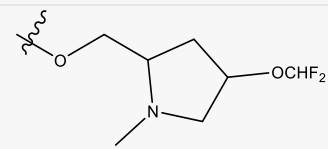
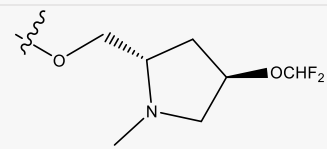
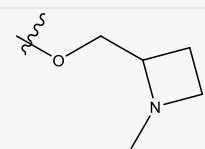
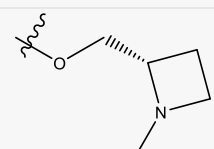
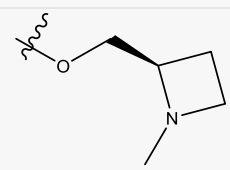
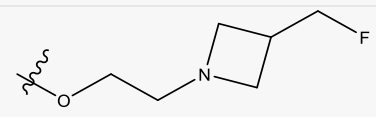
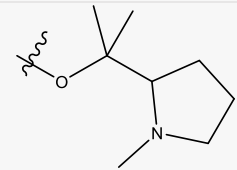
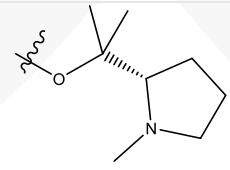
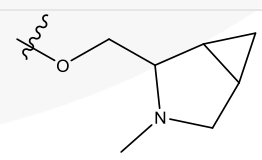
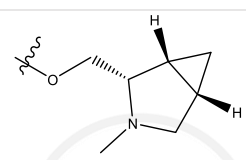
En respuesta a lo anterior, me permito manifestar nuevamente mi total desacuerdo con la opinión del examinador ya que un experto en la materia comprendería claramente el alcance de dichos sustituyentes dentro de los compuestos reivindicados. Sin embargo, y con el fin de agilizar el proceso, los sustituyentes R_7 , R_8 , R_9 y Y han sido modificados para ajustarse a lo divulgado en los ejemplos. En particular, me permito señalar lo siguiente:

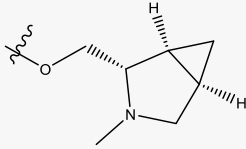
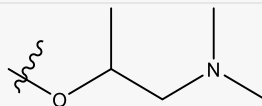
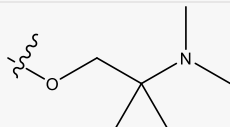
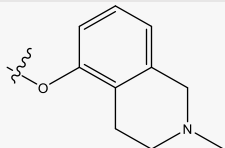
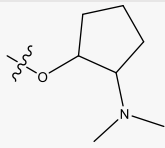
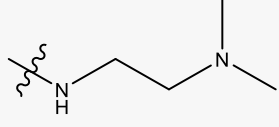
- R_7 ahora se selecciona únicamente entre H y halo. El soporte para esta definición de R_7 se encuentra en numerosos compuestos en los ejemplos, incluidos, entre otros: 17a/17b, 18a/18b, 61, 64a/64b, etc. (R_7 es H); y 55-58, etc. (R_7 es halo).
- R_8 y R_9 se restringieron sustancialmente y ahora se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, haloalquilo C_{1-6} , hidroalquilo C_{1-6} y halo. El soporte para esta definición de R_8 y R_9 se puede encontrar en numerosos compuestos en los ejemplos, incluidos, entre otros: 17a/17b, etc. (R_8 y R_9 son H); 18a/18b, 65 y 86 (R_8 o R_9 es haloalquilo C_{1-6}); y 85 (R_8 o R_9 es hidroalquilo C_{1-6}).
- Y también está limitado a estructuras específicas presentadas en la solicitud, las cuales son una generalización razonable de Y en los compuestos producidos en los ejemplos. Para su referencia, a continuación se presenta una tabla que correlaciona la estructura de Y con los compuestos de ejemplo:

"Y"	"Y"	Compuesto de Ejemplo
		93
		87
		91

		94
		89
		95
		17a/17b, 18a/18b, 55, 57, 59a/59b, 61, 62a/62b, 63a/63b, 65, 67a/67b 68a/68b, 70, 85, 86,
		71
		58

		56, 69, 81a/81b, 82a/82b, 83a/83/83c/83d, 84a/84b
		77
		90
		96
		64a/64b
		72
		73

		80
		92
		75b
		75a
		76
		74
		78b

	78a
	79a/79b
	88
	97
	66
	45

De acuerdo con lo anterior, me permito señalar que los sustituyentes R₇, R₈, R₉ y Y en las reivindicaciones 1, 3 y 4 si corresponden a una **razonable generalización** de la materia reclamada en la presente solicitud que se encuentra sustentada en la descripción.

Si bien el Examinador pretende que el alcance de las reivindicaciones sea restringido a los compuestos exclusivos en los ejemplos de esta solicitud, me permito señalar que estos son utilizados como base de referencia para demostrar los avances científicos hechos por parte de los inventores, es decir, sirven como **modelos aclaratorios** que permiten que cualquier persona normalmente versada en la materia pueda no sólo entender la invención, sino también reproducir la misma.

Adicionalmente, me permito resaltar que los ejemplos de una solicitud de patente **son ilustrativos, más no restrictivos**, por lo que se utilizan para explicar, ilustrar o aclarar la invención. Por lo cual, resultaría en una limitación completamente excesiva, restringir la materia de las reivindicaciones exclusivamente a los ejemplos de la solicitud, ya que, si bien los mismos son incluidos dentro de la solicitud, estos no limitan al Solicitante de la invención a restringir el alcance del concepto inventivo al que los Inventores de la invención tienen derecho a reclamar. En otras palabras, el problema técnico es resuelto mediante el alcance actualmente reivindicado que corresponde a un **completo técnico inventivo** y no a una simple realización o modalidad específica descrita en los ejemplos. Deseamos resaltar además que una reivindicación de patente abarca un concepto inventivo, pero de ninguna manera corresponde a una modalidad específica de los ejemplos como si se tratara de un manual de laboratorio o una fórmula cuali-cuantitativa de un medicamento.

Por esta razón, seguir la sugerencia de su despacho de *“restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados”*, es una sugerencia absolutamente excesiva que pasa por alto los lineamientos en cuanto al alcance de protección de una solicitud de patente no solamente de nuestra legislación sino de los lineamientos de patentes a nivel mundial.

En este sentido, el Instructivo de patentabilidad establece que, para determinar la generalización de una invención, el examinador debe basarse en todo el contenido de la descripción en conjunto con los ejemplos descritos.

*“El examinador debe tener en cuenta **todo el contenido de la descripción**, en el momento de verificar si la invención reivindicada está soportada por la descripción. Además cuando la descripción divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención, **mediante ejemplos** debe verificar si con ellos se puede **establecer la generalización** de las reivindicaciones, **con base en la información suministrada en la descripción**, y/o usando los métodos de rutina o análisis; en caso negativo, el examinador debe concluir que las reivindicaciones no tienen soporte en la descripción, puede el examinador invitar al solicitante para que explique cómo con el contenido de la descripción puede la persona capacitada en la materia extender la invención al alcance reivindicado, de lo contrario el examinador debe invitar al solicitante para que restrinja la reivindicación”. (negrilla fuera de texto)*

Por otra parte, en el siguiente extracto del instructivo también se establece que los ejemplos son **realizaciones particulares** de la invención que sirven **para ilustrar** al versado en la materia la mejor manera de llevar a la práctica la invención. Es claro entonces que los ejemplos no deben considerarse de ninguna manera como **limitativos** de la materia reivindicada como parece asumir su despacho.

*“En referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que **los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar** la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. Dado que la solicitud está dirigida a la persona del oficio normalmente versada en el ámbito tecnológico, no es necesario, ni deseable, incluir características, ni detalles que son bien conocidos, sino que debe divulgar las características esenciales para poner en práctica la invención, sin que ello requiera de un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias de dicha persona”. (Negrilla fuera de texto)*

En conclusión, con la información de los compuestos divulgados a lo largo de toda la descripción como las **fórmulas químicas (I) a (III)** junto con la amplia definición de sus sustituyentes y aquellos descritos en los ejemplos de la invención se puede llegar a la conclusión de que la invención **si está dirigida a una razonable generalización** de la materia reivindicada y que el versado en la materia podría ejecutar la invención de manera clara sin la necesidad de llevar a cabo experimentación exhaustiva.

En este sentido, es más que claro que cualquier persona versada en la materia, al leer la descripción de la presente solicitud, así como los ejemplos de compuestos ejemplificados y sintetizados **1 a 97**, confirmaría que los compuestos reclamados son una justa restricción al concepto global definido por la solicitud. Adicionalmente, los **datos biológicos** también se presentan para los compuestos **1-97**. Por tanto, se solicita respetuosamente el retiro de dichas objeciones.

El examinador establece que la reivindicación 16 no es clara ya que se reclama de manera independiente, y que los compuestos divulgados están incluidos dentro de la reivindicación 1 para que la hagan dependiente de esta. En este respecto, me permito señalar que se ha modificado la reivindicación 16 para que ahora sea dependiente de la reivindicación 1, de acuerdo con las recomendaciones del examinador. Además, me permito informar que se eliminaron las estructuras de la reivindicación 16 que no se encuentran dentro del alcance de la fórmula (II) modificada en la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

Con respecto a las expresiones “or” e “is” en las reivindicaciones 1, 4, 17 y 18, me permito señalar que han sido reemplazadas su correspondiente traducción al español “o” y “es” siguiendo las sugerencias del examinador. Por lo cual, se supera dicha objeción.

Considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Nivel Inventivo

El Examinador establece que las reivindicaciones 1 a 31 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** y **D3**.

A este respecto, y como se indicó previamente, la reivindicación **1** ha sido modificada para limitar el alcance de los compuestos reivindicados haciendo que la materia aquí definida difiera completamente de las enseñanzas de **D1** y **D3**. En este sentido, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio se ha modificado para definir aún más los sustituyentes R⁷, R⁸, R⁹ e Y en la reivindicación 1 y ahora describir:

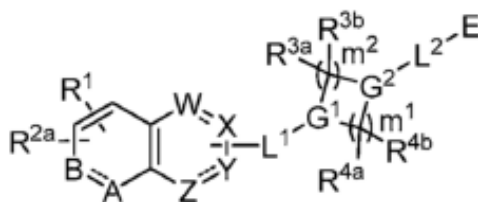
“R₇ se selecciona del grupo que consiste en H y halo;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, haloalquilo C1-6, hidroxialquilo C1-6, y halo”.

Con respecto al sustituyente Y, este ha sido limitado a estructuras específicas debidamente sustentadas en la solicitud.

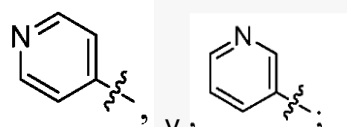
Ahora bien, con respecto al arte previo citado y como se ha indicado en las respuestas previamente presentadas, **D1** divulga la siguiente fórmula general:



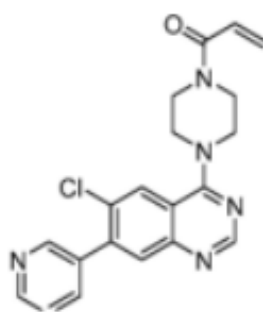


(I)

y además indica que B puede ser un enlace, CR¹ o CR^{2c}, en donde R¹ o R^{2c} pueden ser cada uno de ellos heteroarilo, entre otras opciones. Ahora bien, con respecto a R¹, el documento **D1** menciona que puede ser un piridinilo, entre otras opciones, y hace referencia específicamente a piridinilo no sustituido (Página 50, línea 16 de **D1**). Así las cosas, aunque **D1** proporciona numerosos ejemplos de sustituyentes adecuados para R¹, en particular, en **D1** los únicos ejemplos proporcionados cuando R¹ es piridinilo son para piridinilo no

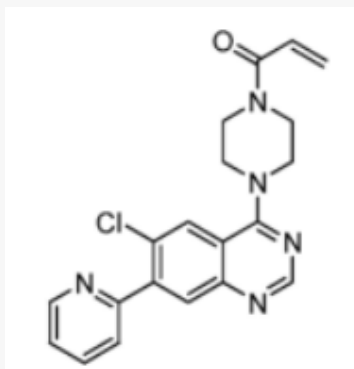


sustituido, tales como (Página 51 de **D1**). De esta forma, se observa que los compuestos específicos que tienen esta estructura R¹ incluyen los compuestos 90 y 92 presentados a continuación:



Compuesto 90 de **D1**

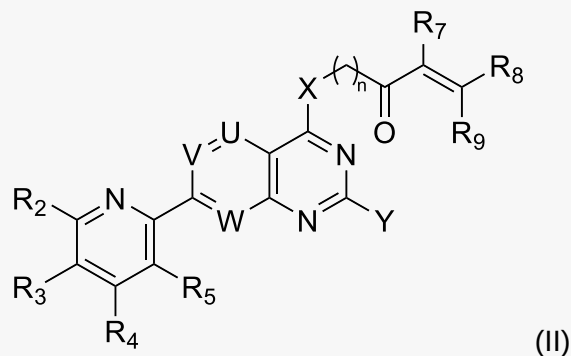




Compuesto 92 de **D1**

Por lo cual, aunque **D1** proporcione ejemplos de sustituyentes adecuados para R^1 en los ejemplos en los que R^1 es piridina, la piridina siempre está sin sustituir. Por lo tanto, **D1 no sugiere ejemplos que evidencien el sustituyente R^1 como una piridina donde las posiciones R_2 - R_5 sean tal y como se definen en las reivindicaciones de la presente invención.**

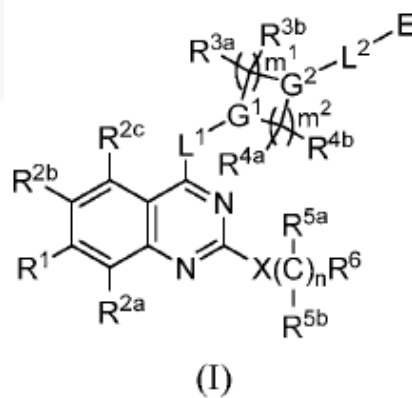
Además, me permito resaltar nuevamente que, de las reivindicaciones modificadas en esta solicitud, ninguna cubre realizaciones en las que el sustituyente “Y” sea hidrógeno, como en los Compuestos 90 o 92 de **D1**, ya que como se evidencia en la presente solicitud, **Y se selecciona de un grupo específico de sustituyentes que no incluye H, y que es significativamente más complejo estructuralmente que un átomo de H.** Por lo tanto, los compuestos reivindicados contienen **varias diferencias estructurales** con respecto a los compuestos ejemplificados en **D1** donde R^1 es piridina (por ejemplo, los compuestos 90 y 92). Además, **no** hay nada en **D1** que sugiera modificar los compuestos allí descritos para llegar **a la combinación específica de R_2 - R_5 e Y**, como lo requieren las reivindicaciones modificadas y como se observa en la Fórmula (II) de la presente solicitud a continuación:



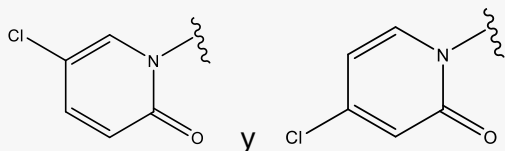
Por lo tanto, y como lo reconoce el examinador, **D1** claramente no divulga, enseña ni sugiere el sistema de sustituyentes del núcleo de quinazolin-4-il piperazin-1-il, principalmente el sustituyente **Y** que corresponde a diversos grupos **–O-alquil-sustituidos y N-alquilsustituidos**. En consecuencia, el experto en la materia no estaría motivado a modificar los compuestos de **D1** para obtener los compuestos de la presente solicitud, y especialmente no estaría motivado a modificar los compuestos 90 o 92 de **D1** de modo que incluyan:

- a) R^1 como una piridina con la combinación específica de R_2 - R_5 , y
- b) Y sea **seleccionado del grupo especificado de sustituyentes establecidos** en la nueva reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Por otro lado, el examinador tratando de “curar” las deficiencias de **D1**, cita a **D3**, el cual divulga la siguiente fórmula general:



y además, indica que R^1 puede ser arilo o heteroarilo, y se observa que los compuestos más relevantes en **D3** son *aparentemente* los compuestos 2-17 y 2-18 (que corresponden a los compuestos 90 y 92 en **D1**), y los compuestos 2-94 y 2-98 en la Tabla 4 (donde R^1 es



respectivamente). En particular, **D3** excluye específicamente estos compuestos de la invención, como se observa en la Página 141, último párrafo que establece: “En diversas realizaciones diferentes de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de estructura (II), los compuestos ilustrados en la Tabla 4 **están excluidos** de la invención” (negrilla fuera de texto). Así las cosas, al igual que **D1**, **D3** tampoco divulga ni sugiere ejemplos con R^1 como piridina en los que las posiciones R_2 - R_5 sean las definidas en las reivindicaciones de la presente invención, así como que Y sea seleccionado del grupo especificado de sustituyentes establecidos en la nueva reivindicación 1. Por tanto, **D3** no subsana las deficiencias de **D1**.

Aún más, me permito resaltar que los ejemplos de esta solicitud demuestran que los compuestos que tienen R_2 - R_5 e Y, tal como se definen en las reivindicaciones presentan **una actividad inhibidora de K-Ras G12C** (ver, por ejemplo, la Tabla 3 en la página 490 de la solicitud PCT). Además, los solicitantes de esta solicitud también han descubierto que los compuestos reivindicados son estables en sangre completa, como lo demuestra el ensayo de sangre completa descrito en el párrafo 916 y la Tabla 4 de la solicitud PCT, lo cual no es descrito y/o sugerido en ninguna parte en **D1** o **D3**.

Adicionalmente, me permito llamar la atención de su Despacho en el hecho que se ha demostrado que los derivados de piridinilo dentro de **D1** tienen una actividad de unión sustancialmente menor que sus equivalentes de arilo, lo que hace que un experto en la materia no elija heteroarilos y, específicamente piridinilos (ver, por ejemplo, los compuestos 17, 20, 90, 92, 170, 177 y 181 de **D1**), todos los cuales tienen la menor actividad de unión comparable a, por ejemplo, los compuestos 67, 100, 119, 121, 124, 233 y 275, lo cual es completamente diferente a lo presentado por los compuestos reivindicados en esta solicitud.



En consecuencia, estaría claro para un experto en la materia que **D1** en realidad se aleja de los compuestos de la presente invención, ya que un experto en la materia, al leer y comprender **D1**, no buscaría este documento para alcanzar los compuestos de fórmula (II) de la nueva reivindicación **1**, ya que no habría ninguna expectativa de lograr la actividad inhibidora de K-Ras G12C y la estabilidad en sangre completa presentada en los compuestos reivindicados en la presente invención.

Así las cosas, ninguna persona medianamente versada en la materia se vería motivada por las enseñanzas de **D1** debido a que dicho documento no reclama las características esenciales de la presente invención, y mucho menos los efectos técnicos alcanzados a partir de dichas características. En este sentido, la única forma en que el experto logre obtener la presente invención es llevando una experimentación exhaustiva, en donde invierta tanto económicamente como intelectualmente, y aun así nada asegura que esta logre obtener los compuestos aquí reclamados.

En vista de lo anterior, un experto en la materia no habría estado motivado por la combinación de **D1** y **D3** para llegar a los compuestos de fórmula (II) tal como se reclama en la reivindicación **1** modificada debido a que comprende características esenciales que no se enseñan o sugieren en el arte previo citado y mucho menos los efectos técnicos asociados a dichas características esenciales.

Ahora bien, considerando lo indicado en el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina que establece que *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”* (subrayado y negrilla fuera de texto), me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada, por lo tanto, el examinador debe demostrar con argumentos válidos, **por qué** un experto en la técnica habría llegado a la invención reivindicada de forma obvia basándose en las enseñanzas de **D1** y **D3**.

Así las cosas, es claro que el Examinador basó su análisis solo en la comparación de las diferencias de la presente solicitud con el documento **D1** y la búsqueda de otro documento que “**curara**” dichas diferencias. Específicamente, el examinador buscó en cualquier parte del arte previo compuestos “*similares*” con el compuesto de fórmula (II) de la invención y trató de armar un compuesto equivalente al reclamado, y en esta búsqueda encontró el documento **D3** que simplemente divulga compuestos en donde R^1 puede ser arilo o heteroarilo, pero **ignoró completamente** que dicho documento excluye específicamente los compuestos que contienen este sustituyente, por lo cual no suministra ninguna motivación que hubiese llevado a combinar sus enseñanzas con el documento **D1** para llegar a la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, es evidente que las enseñanzas de **D3** no curan las deficiencias de **D1** para llegar de forma obvia a la invención como se reivindica actualmente, ya que los compuestos tanto de **D1** como **D3** corresponden a compuestos **completamente diferentes** al compuesto de fórmula (II) reivindicado en la presente invención. Por lo tanto, no entendemos **cómo** un experto en la materia se vería motivado, considerando los argumentos del examinador, por las enseñanzas de **D1** o **D3**, tomados solos o en combinación, debido a que dichos documentos no divulgan las características esenciales de la presente invención y mucho menos los efectos asociados con el compuesto de fórmula (II) reivindicado en la presente solicitud.

En este orden de ideas, la combinación de enseñanzas de **D1** y **D3** no revelan ni sugieren los sustituyentes específicos de los compuestos ahora reivindicados que incluyen:

- a) R^1 como una piridina con **la combinación específica de R_2 - R_5** , y
- b) Y es **seleccionado del grupo especificado de sustituyentes establecidos** en la nueva reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Por lo anterior, es claro que las 2 características esenciales específicas arriba descritas, no son obvias a la luz de las enseñanzas de **D1** y **D3**, ya sea solos o en combinación, porque no habría ninguna razón ni motivación para realizar las modificaciones específicas a cualquier compuesto en **D1** o **D3** necesarias para lograr desarrollar el compuesto de fórmula (II) de las reivindicaciones modificadas **en vista de las innumerables y potenciales** modificaciones que estaban disponibles para los expertos en la materia en el momento en que la solicitud fue presentada y además por **la falta de orientación específica en dicho arte previo sobre los sustituyentes altamente específicos de los compuestos ahora reivindicados**.

Además, consideramos que tampoco habría habido una expectativa razonable de éxito de que la modificación de los compuestos de **D1** tendría, de hecho, la obtención de un compuesto de fórmula (II) con actividad inhibidora de K-Ras G12C y estabilidad en sangre completa. Como tal, un experto en la técnica no habría llegado a los compuestos reivindicados basándose en las enseñanzas de **D1** o **D3**. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones modificadas de esta solicitud implica una actividad inventiva sobre el arte previo citado **D1** y **D3**.

Considerando lo anterior, el examinador falla en explicar **por qué la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el sistema sustituyente de los compuestos derivados de quinazolin-4-il piperazin-1-il del D3 en el compuesto de D1**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

En primer lugar, **D1 y D3** deberían indicarle al versado en la materia qué tipo de modificaciones y sobre qué parte de los compuestos allí descritos se deberían llevar a cabo dichas modificaciones de entre las muchas posibilidades descritas en dichos documentos. Tal como lo establece el examinador, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en **D1**, consiste en **el sistema de sustituyentes del núcleo de quinazolin-4-il piperazin-1-il, principalmente el sustituyente Y que corresponde a diversos grupos –O-alquil-sustituidos y N-alquilsustituidos**. Sin embargo, para concluir que hay obviedad en la invención reclamada, **D3** debería sugerir los compuestos con los sustituyentes específicos ahora reivindicados. Sin embargo, para concluir que hay obviedad en la invención reclamada, no es simplemente concluir que *el incluir un sistema sustituyente del núcleo de quinazolin-4-il piperazin-1-il para inhibir K-Ras G12C para el tratamiento del cáncer, ya está divulgado en D3 que se refiere a terapias combinadas para el tratamiento de cánceres asociados con mutaciones en el gen KRAS y divulga compuestos de fórmula (I)*, tal como erróneamente lo asume el examinador en el análisis de nivel inventivo del Oficio No. 12152.

En este sentido, para concluir la obviedad de una invención, el arte previo debe indicarle al versado en la materia como desarrollar los compuestos ahora reivindicados de forma obvia sin que se hubiera requerido actividad inventiva. Por lo tanto, no es cierto la posición del examinador de que al *“incluir el sistema sustituyente de los compuestos derivados de quinazolin-4-il piperazin-1-il”* se obtenga el compuesto de fórmula (II) como el reivindicado actualmente ya que a lo largo de este memorial se ha demostrado que existen sustituyentes

en los compuestos en **D1** y **D3** que son necesarios para la obtención de los compuestos allí descritos y además también se demostró que los **sustituyentes específicos** del compuesto de fórmula (II) ahora reivindicado se encuentran **completamente ausentes** en **D1** y **D3**.

En este orden de ideas, es importante tener en cuenta que, en un juicioso análisis de nivel inventivo, y tal como lo evidencia el siguiente extracto del instructivo de patentabilidad, el arte previo **debería indicarle** al versado en la materia **cómo modificar** el estado de la técnica más cercano para solucionar el problema técnico y así llegar a la invención reivindicada de manera obvia. No se trata simplemente de encontrar en el arte previo **una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios**, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

“Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva” (subrayado fuera de texto).

Nuevamente, consideramos que no existe obviedad en el desarrollo de la presente invención en la medida que el mismo arte previo **D1** y **D3** no sugiere los sustituyentes específicos: a) R^1 como una piridina con la combinación específica de R_2 - R_5 , y b) Y es seleccionado del grupo especificado de sustituyentes establecidos en la nueva reivindicación 1.

En otras palabras, en los documentos **D1** y **D3** **debería existir una enseñanza concreta** con respecto a los sustituyentes específicos del compuesto de fórmula (II) como se reclama en la presente solicitud.

En segundo lugar, en ninguna parte de los documentos **D1** o **D3** se revela de manera específica el compuesto de fórmula (II) ahora reivindicado y por lo tanto un versado en la materia **no habría utilizado** sus enseñanzas para llegar al compuesto ahora reclamado. Lo que hace el examinador es simplemente “armar un rompecabezas” basado en la similitud de compuestos del arte previo para concluir la obviedad de la presente invención, pero falla completamente en demostrar **cual era la motivación** que tenía un experto en la materia para realizar las modificaciones que el examinador propone y concluye en el Oficio que se contesta **a partir de las enseñanzas mismas de D1 y D3**.

En tercer lugar, esperar que un experto en la materia hubiese llevado a cabo múltiples experimentos evaluando **todos los posibles compuestos** que existen en **D1 y D3 sin una enseñanza específica que lo hubiera llevado a los sustituyentes específicos del compuesto de fórmula (II) ahora reivindicado** no sustenta de ninguna manera una expectativa de éxito para llegar de manera obvia al compuesto reclamado. En este sentido, el experto en la materia se habría enfrentado a un número infinito de posibilidades de modificaciones de los compuestos de **D1 y D3** y no específicamente al compuesto de fórmula (II) reclamado actualmente.

Deseamos resaltar también que, de acuerdo al instructivo de patentabilidad, *“uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente”*. Es claro entonces que a partir de las múltiples y potenciales modificaciones a los compuestos a partir de **D1 y D3**, la probabilidad razonable de éxito de llegar de forma obvia a los sustituyentes específicos del compuesto de fórmula (II) ahora reclamado por un versado en la materia habría sido mínima, ya que contrario a lo expuesto por el examinador, **los sustituyentes de los compuestos reclamados en la presente invención no son de ninguna manera predecibles o evidentes**.

Es más, no es posible prever el compuesto de fórmula (II) de esta solicitud a partir de la lectura del arte previo citado, **ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención.** Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia reclamada en la presente invención.

Así las cosas, es más que evidente que el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “posible de alcanzar”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, **las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo.** Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de **D1 y D3**, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia modificada y aquí reclamada, ni podría esperar que ésta presentase los efectos que reviste y que se han discutido anteriormente.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

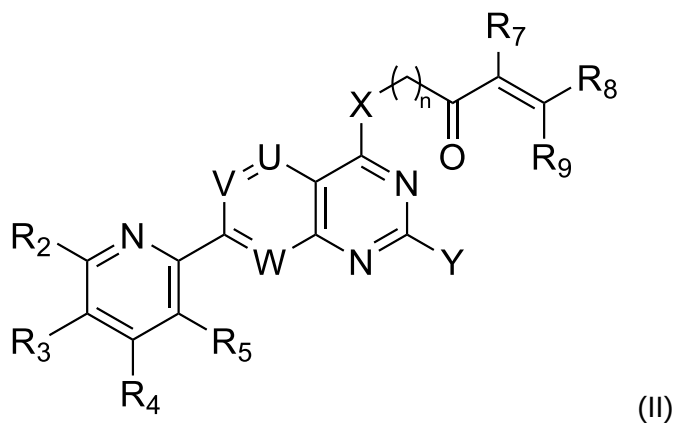
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde,

R₂ es NH₂;

R₃ es H;

R₄ es H o alquilo C₁₋₆;

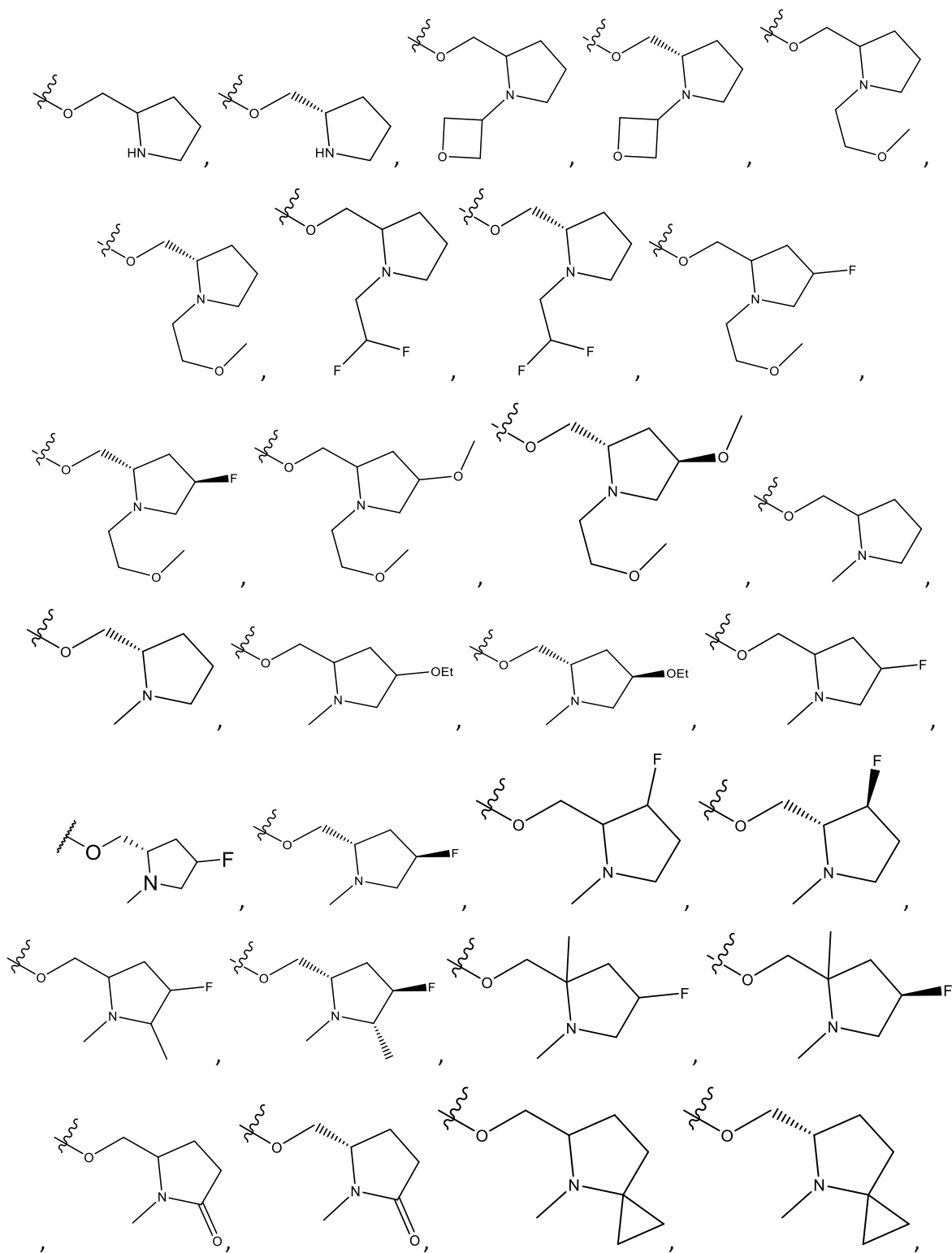
R₅ es CF₃;

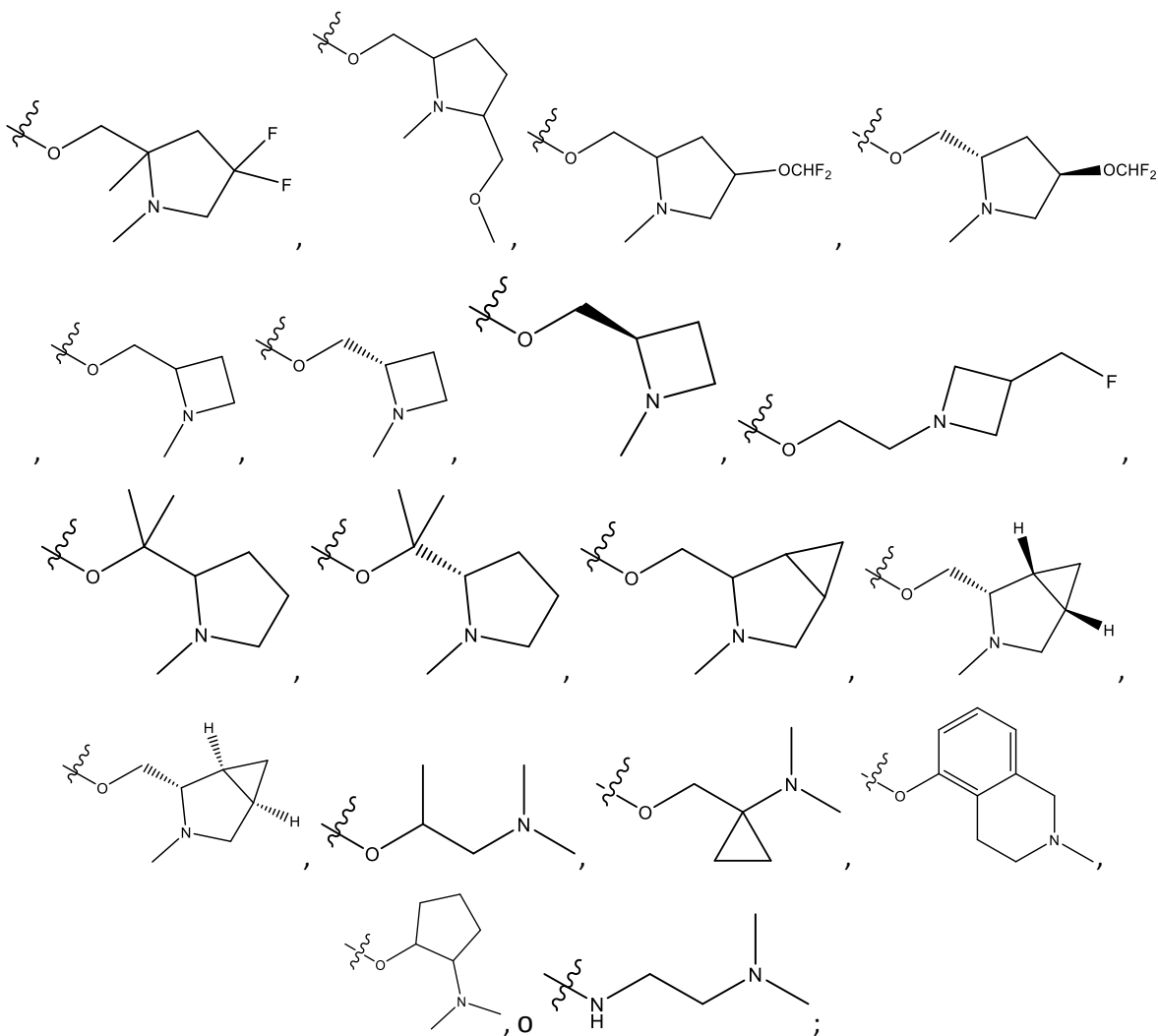
R₇ se selecciona del grupo que consiste en H y halo;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y halo;

X es piperazinilo no sustituido o piperazinilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes, en el que cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

Y es





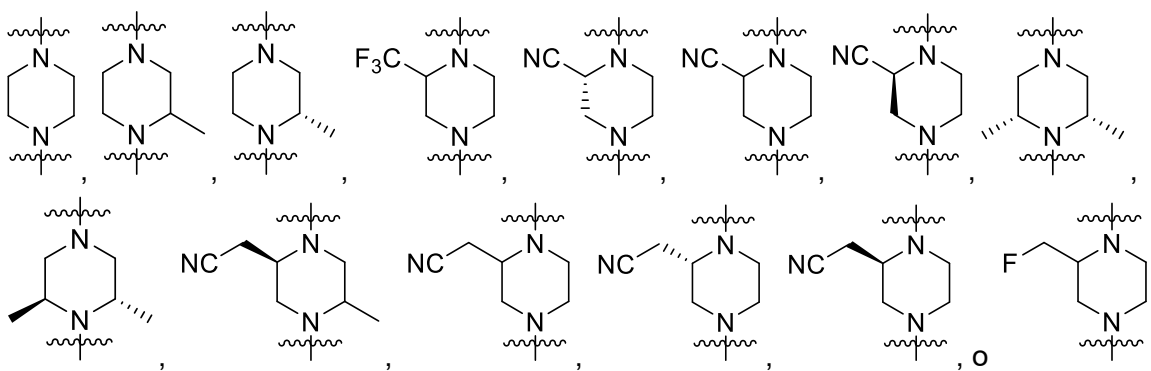
U es $C(R_{6a})$, donde R_{6a} es H;

V es $C(R_{6b})$; donde R_{6b} es H o halo;

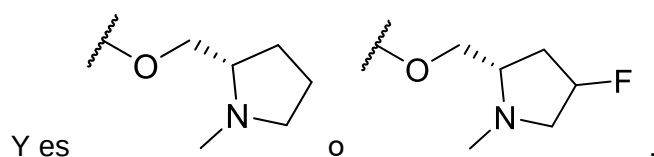
W es $C(R_{6c})$, donde R_{6c} es H o halo; y

n es 0.

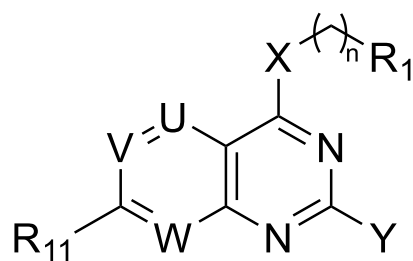
- El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que X es:



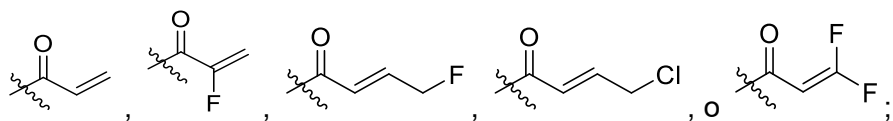
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



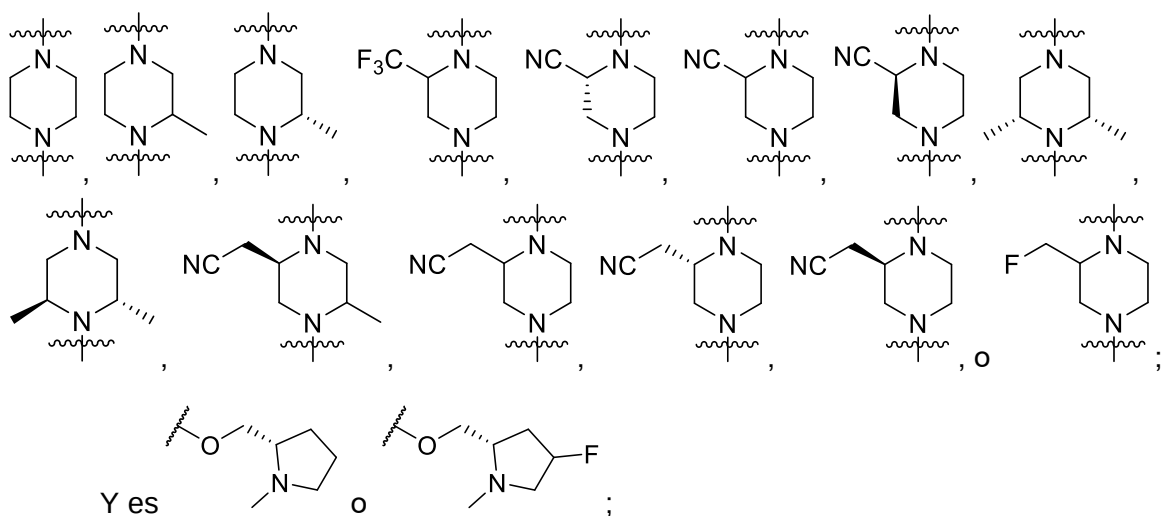
4. Un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde, R_1 es:



X es:



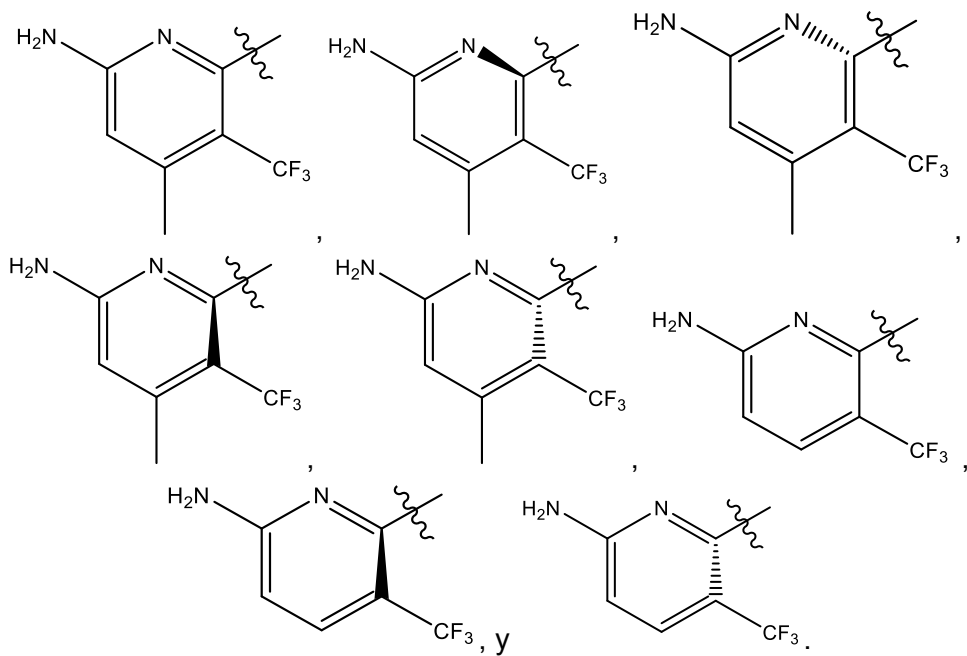
U es C (R_{6a}), en el que R_{6a} es H;

V es C (R_{6b}), en el que R_{6b} es H o halo;

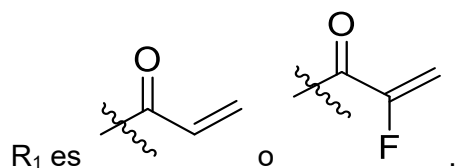
W es C (R_{6c}), en el que R_{6c} es H o halo;

n es 0; y

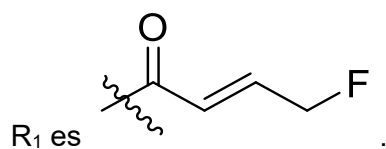
R_{11} se selecciona del grupo que consiste en:



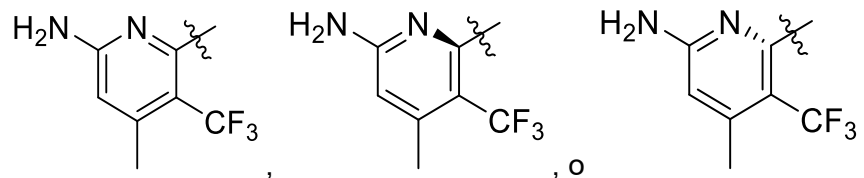
5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



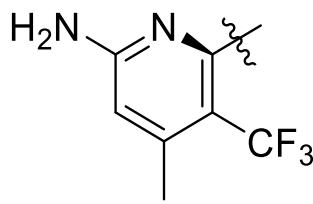
6. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que



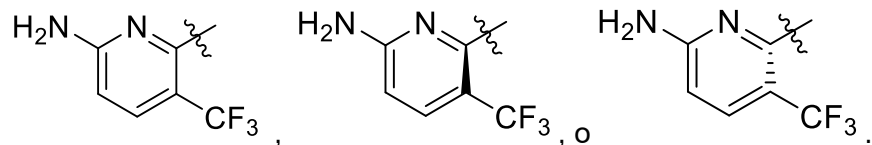
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁₁ es:



8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁₁ es



9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁₁ es

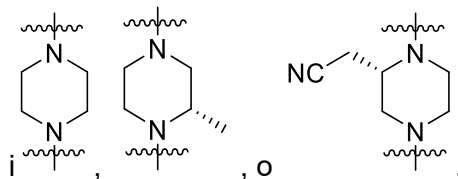


10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{6c} es halo.

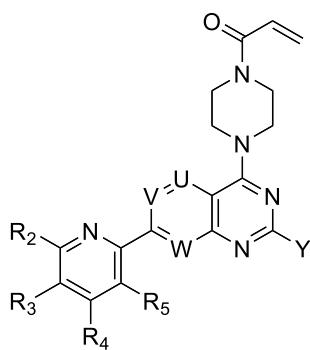
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{6c} es hidrógeno.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_{6b} es halo.

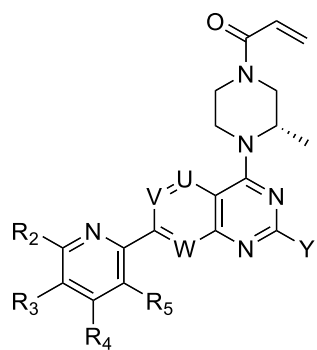
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es



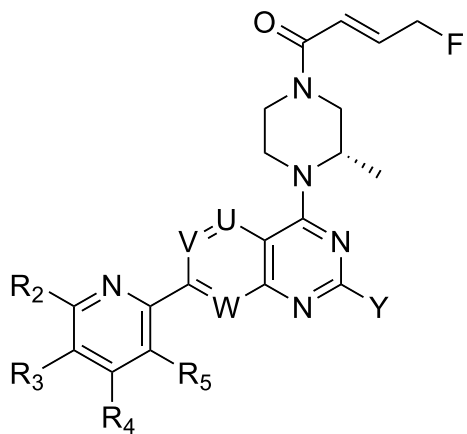
14. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una fórmula:



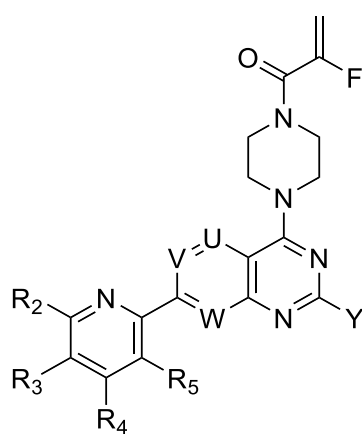
(Ia);



(Ib);

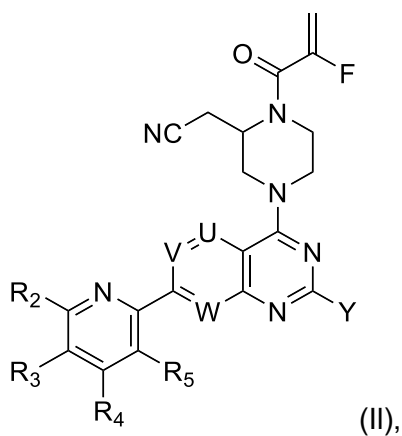


(Ic);



(Ih);

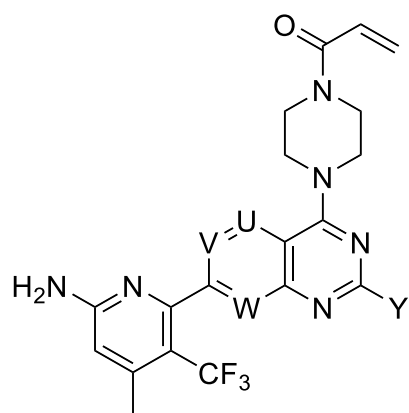
o



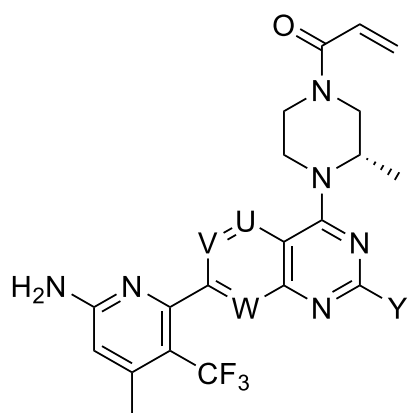
(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

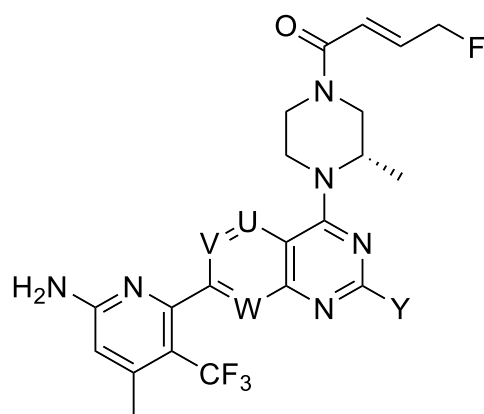
15. El compuesto de la reivindicación 1 o 4, que tiene la fórmula:



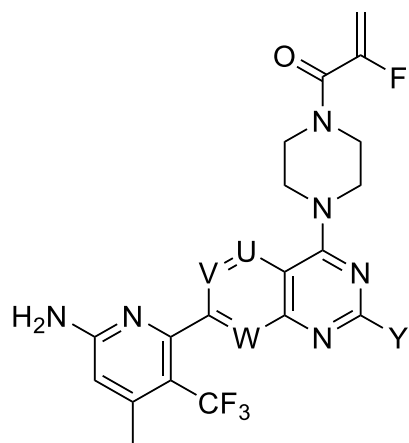
(IVa);



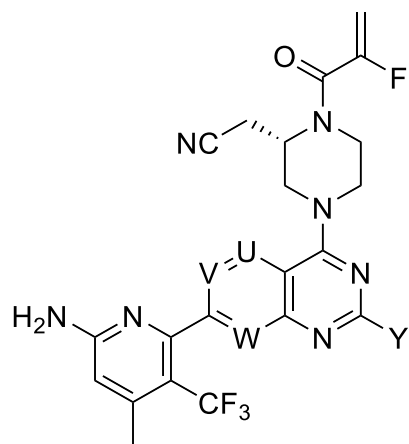
(IVb);



(IVc);



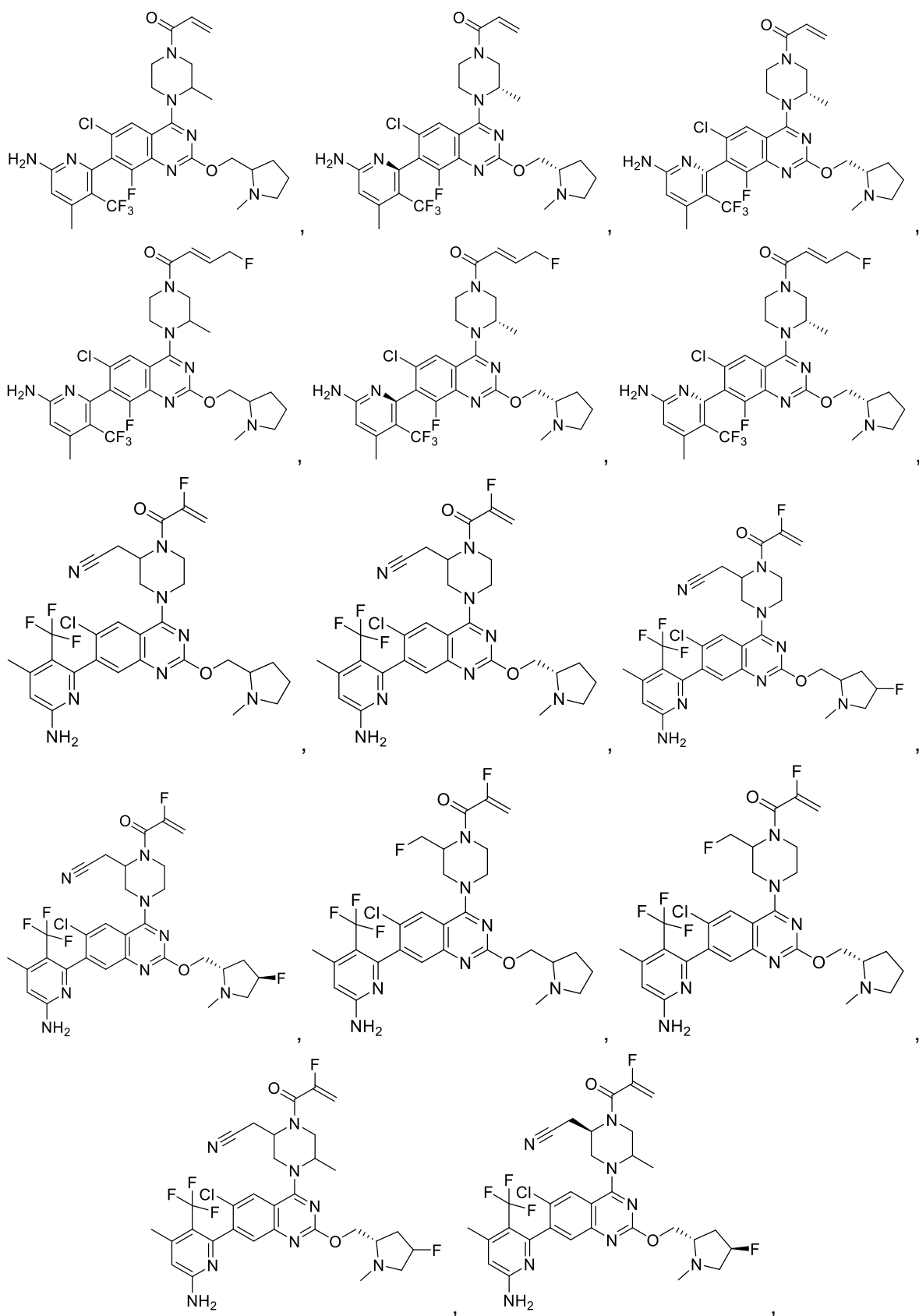
(IVd); o

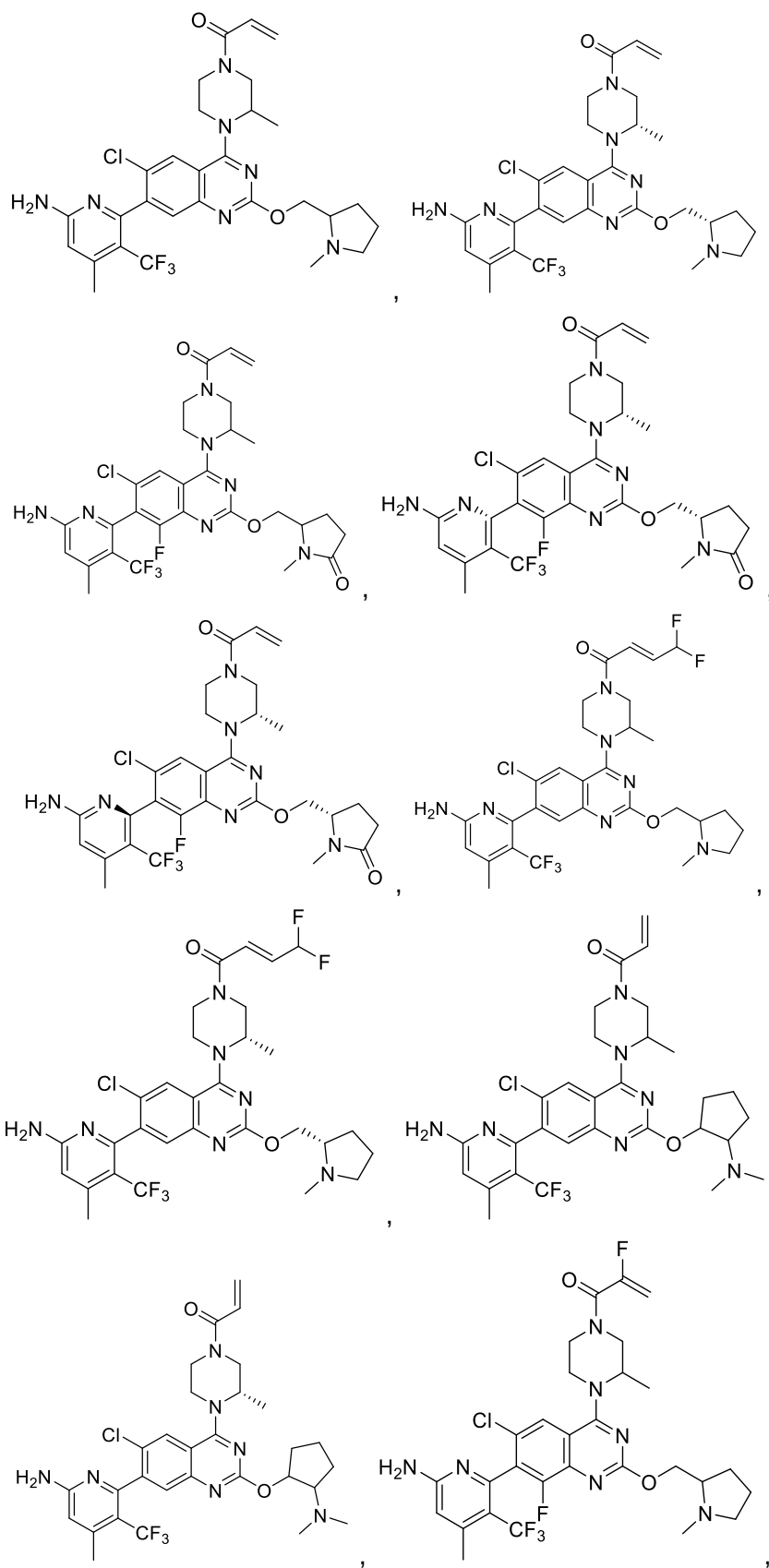


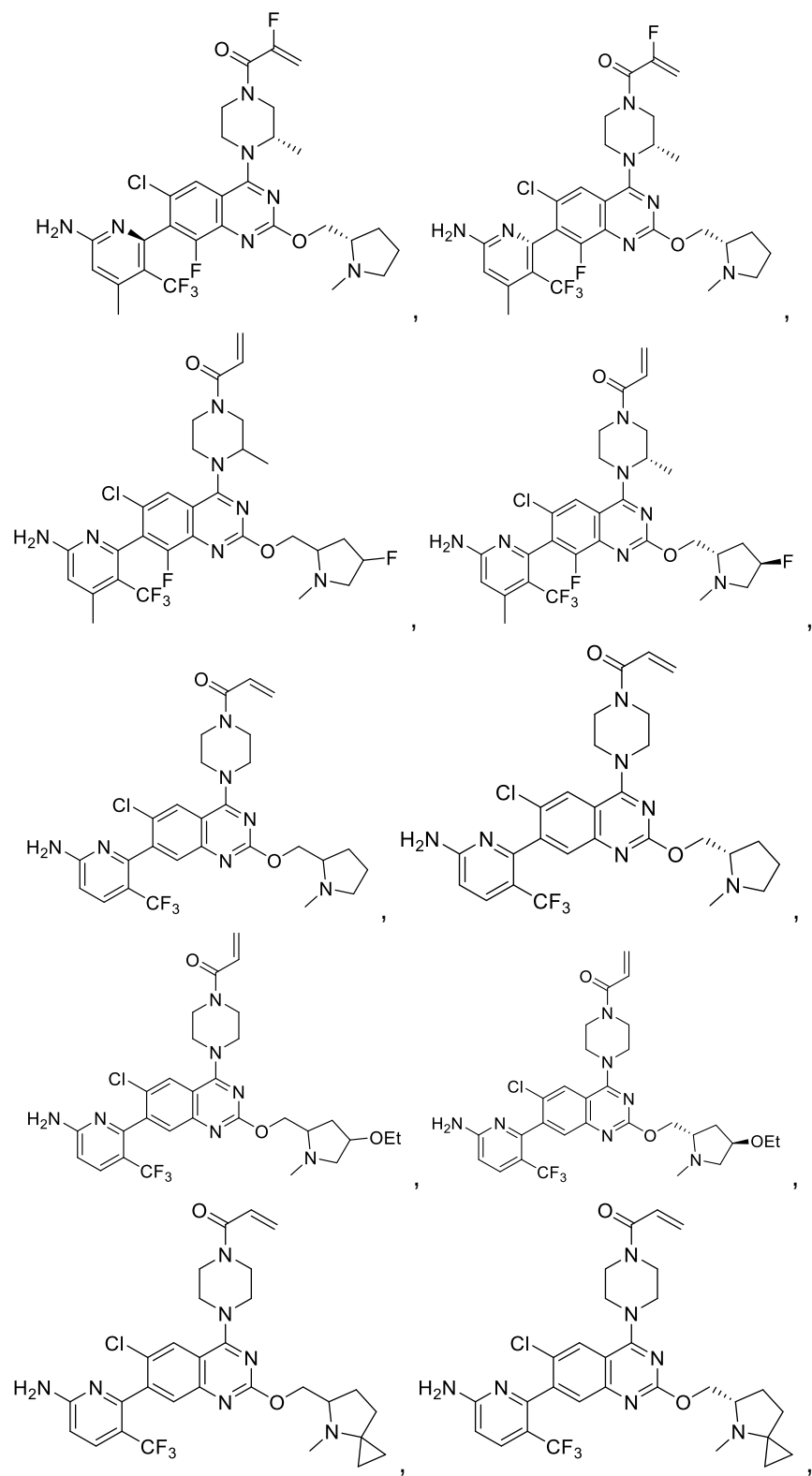
(IVg),

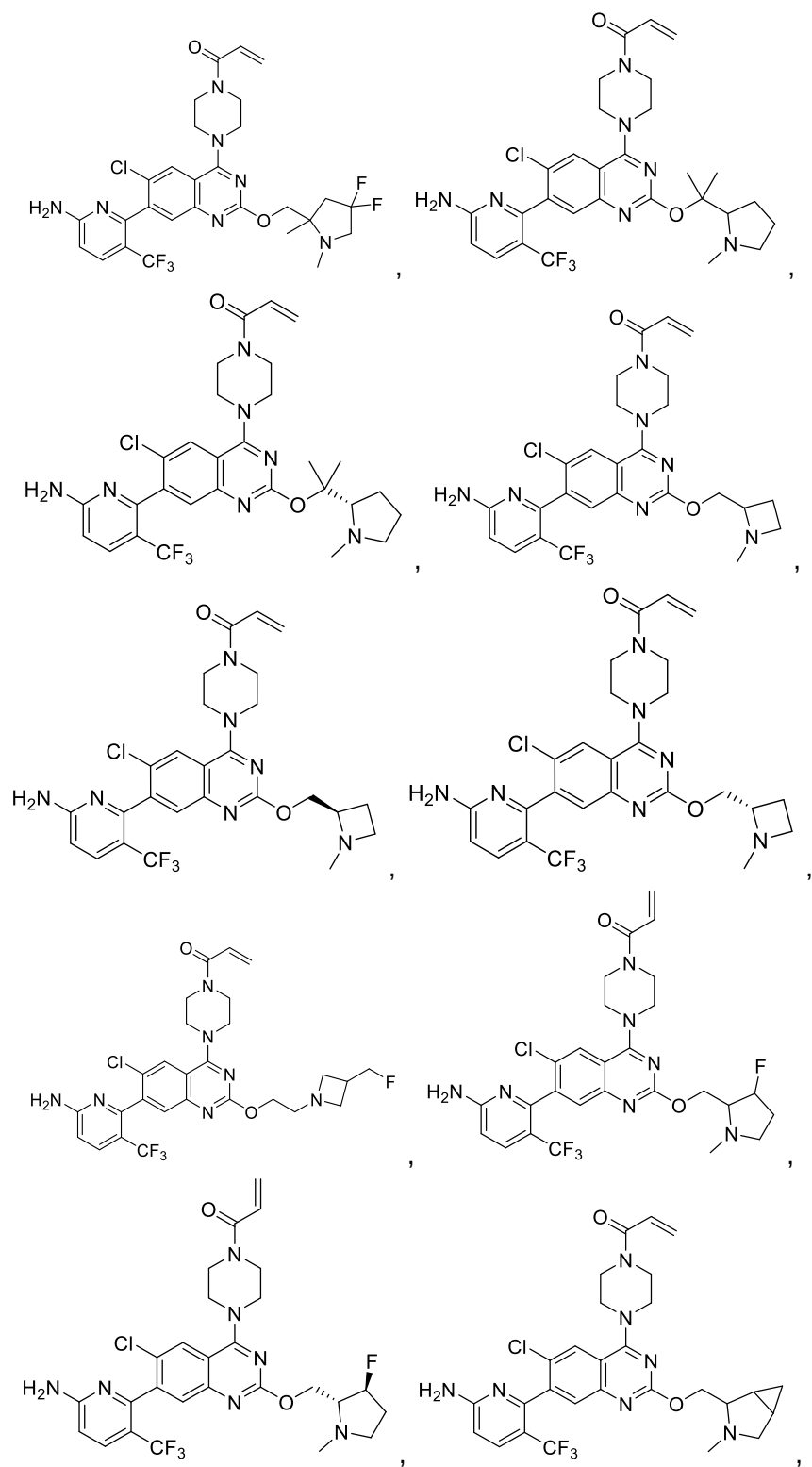
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

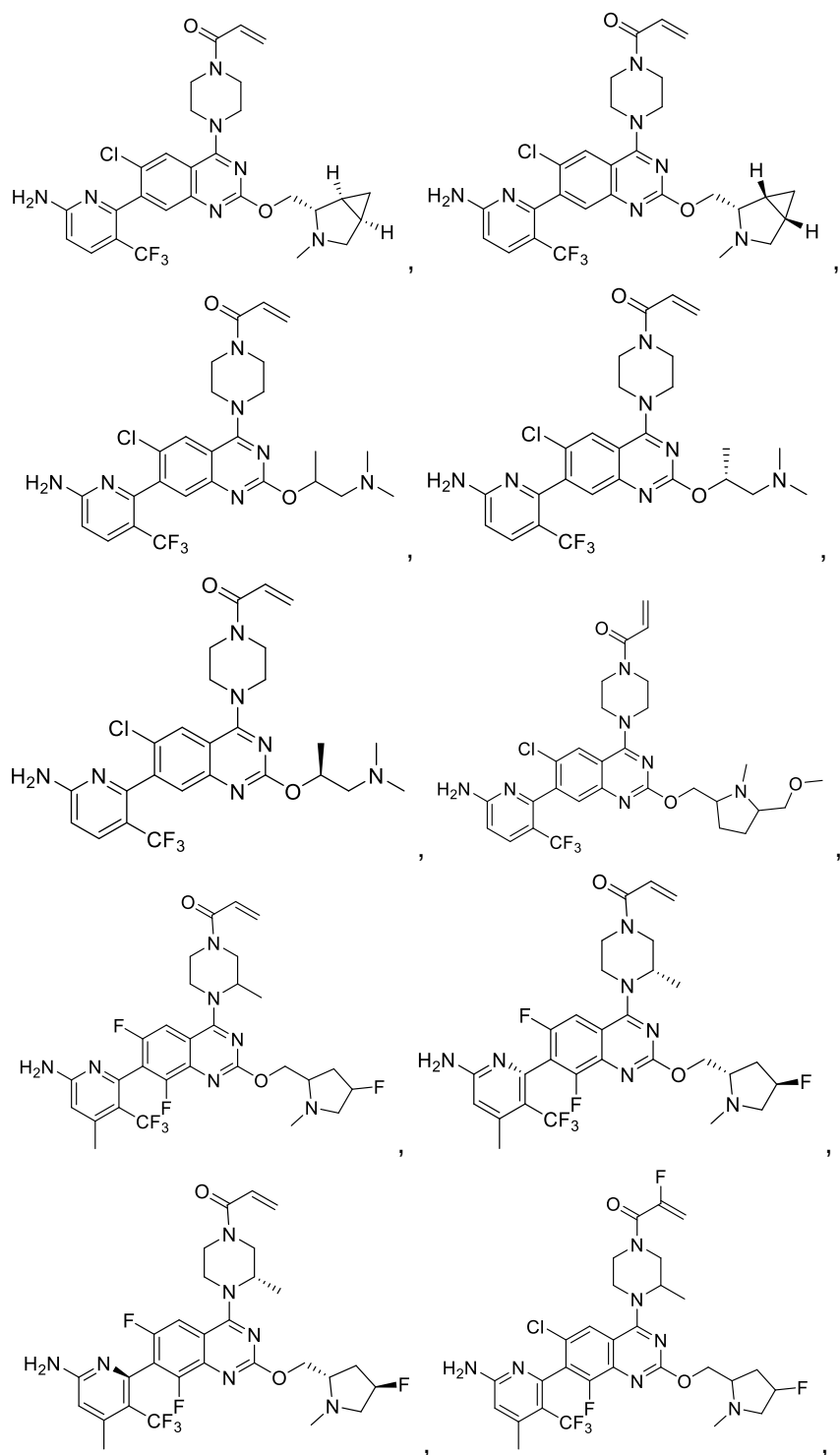
16. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

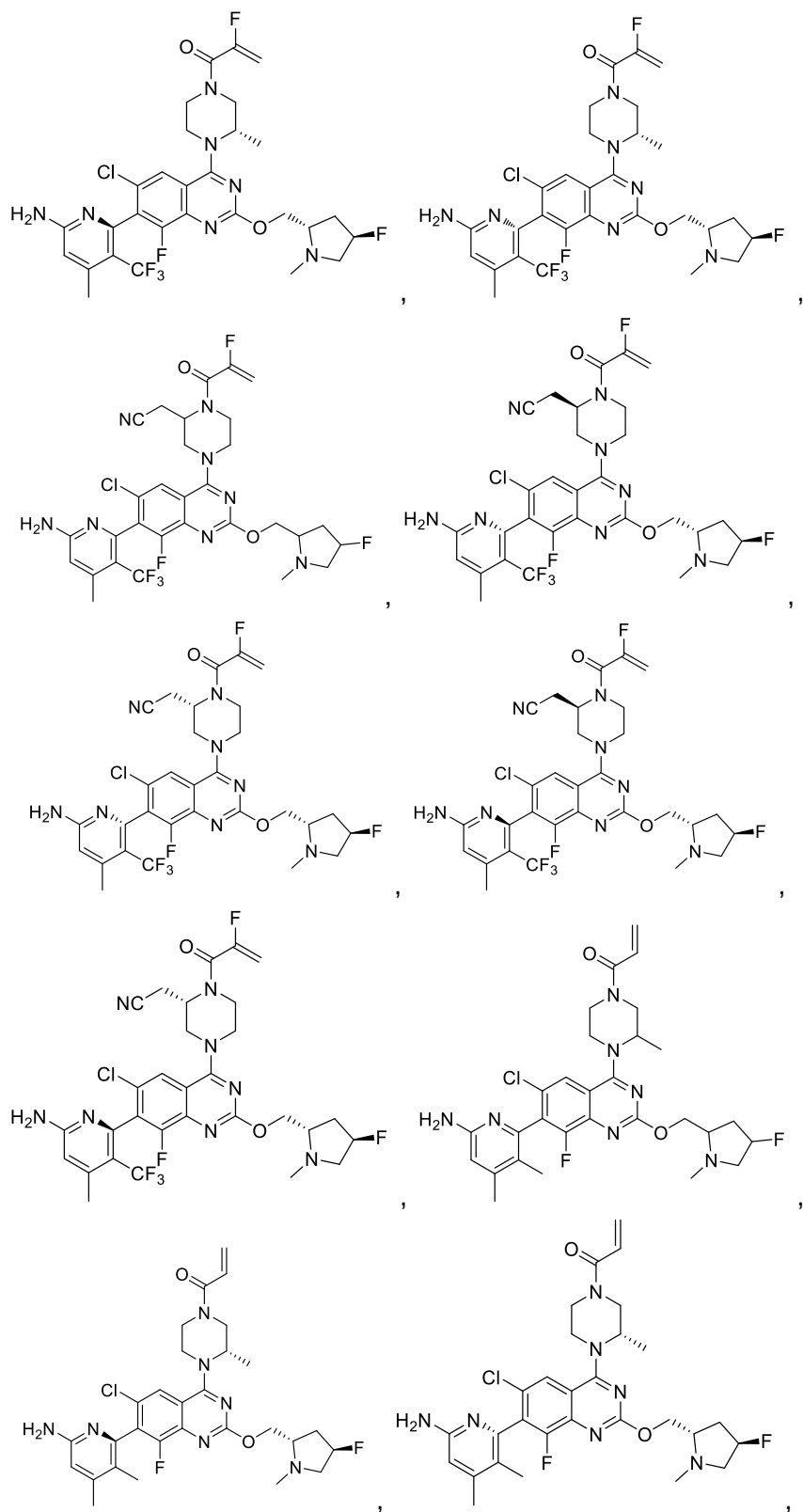


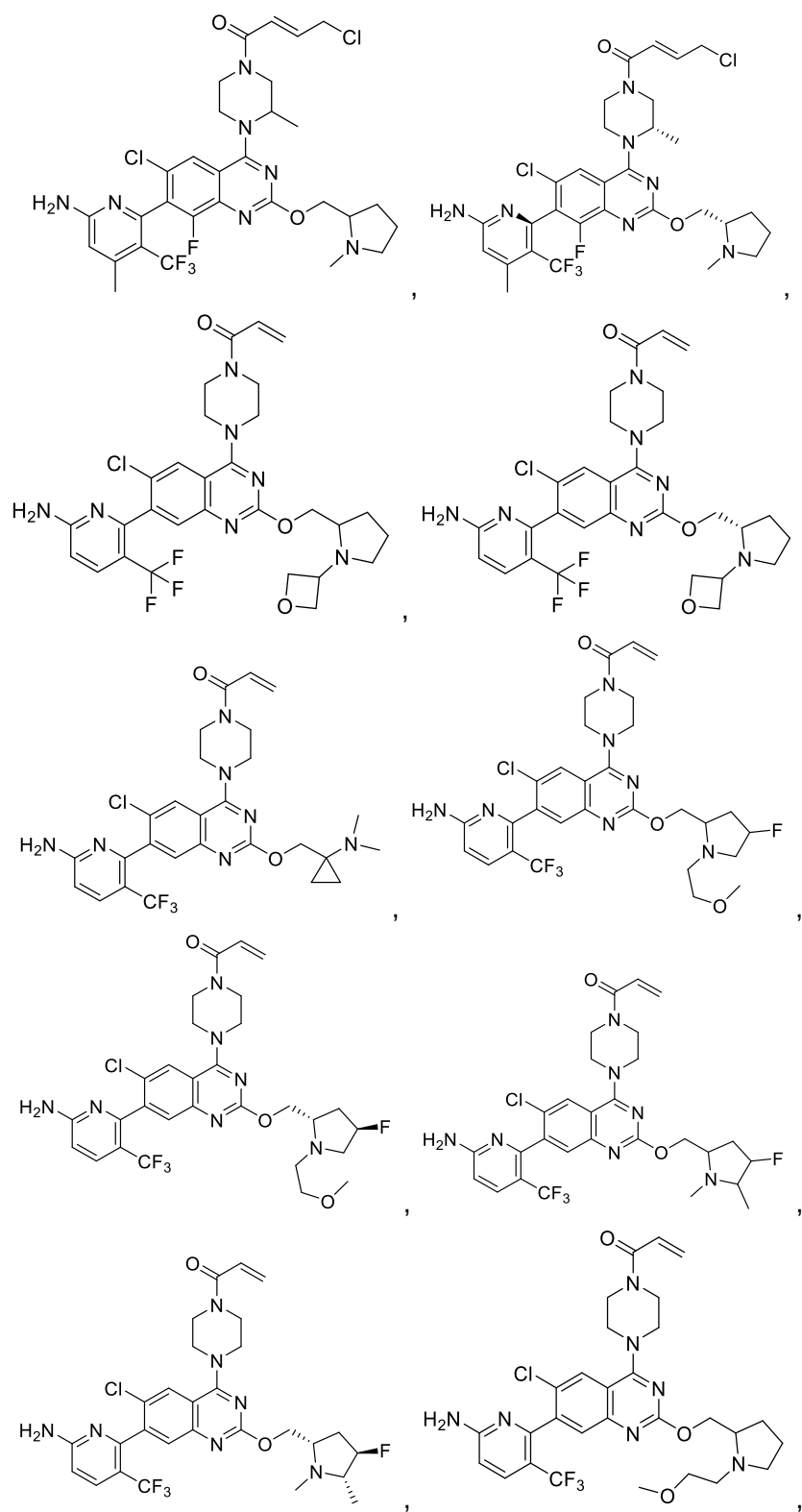




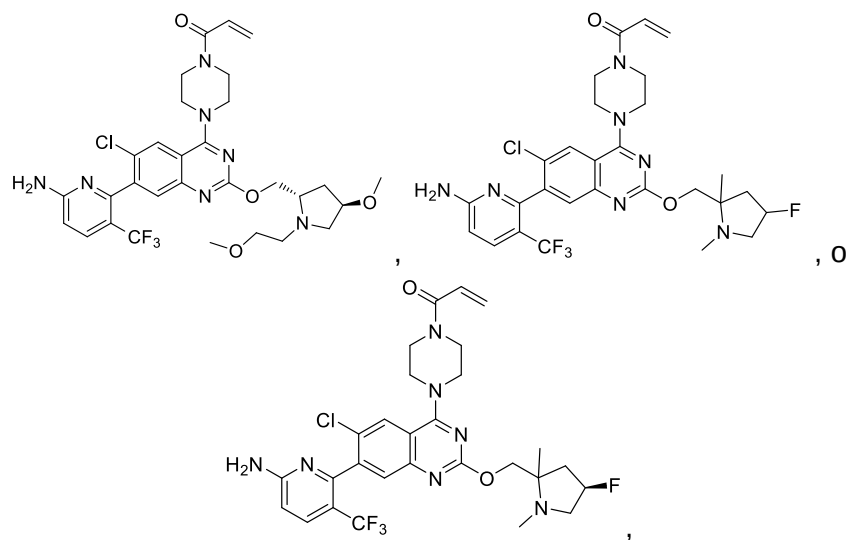






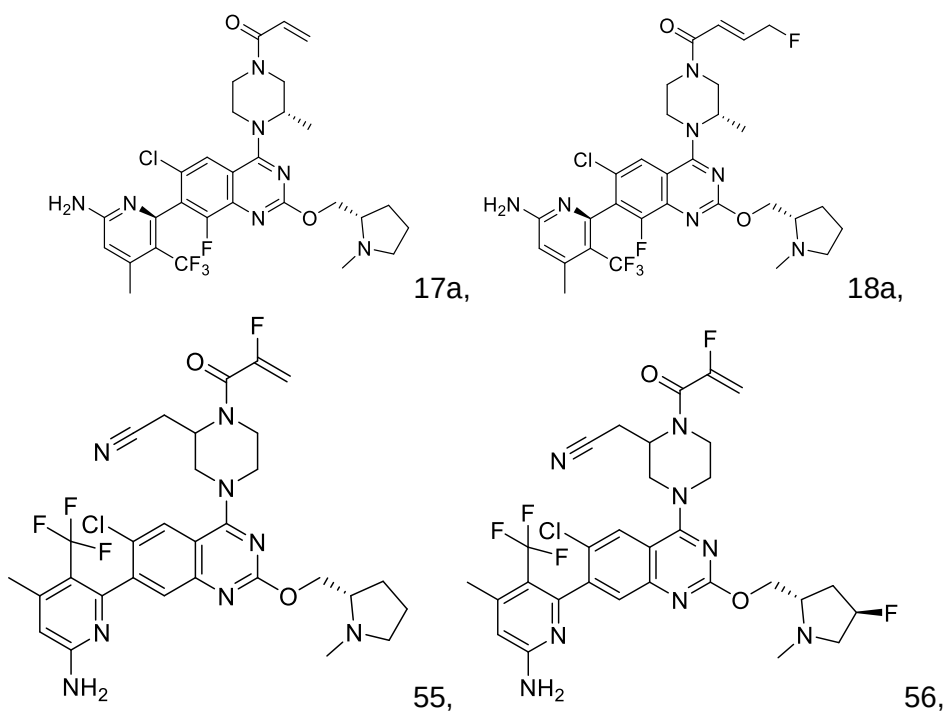


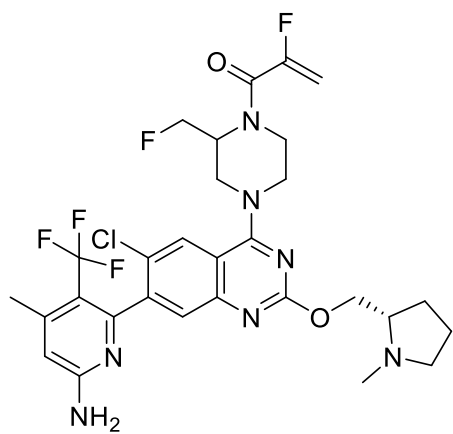




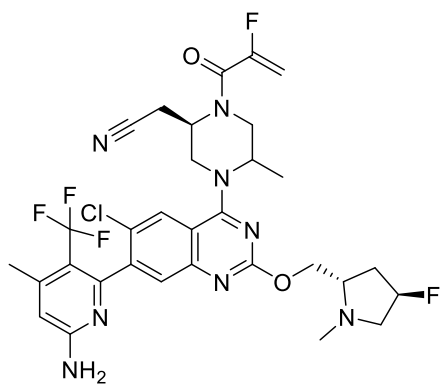
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:

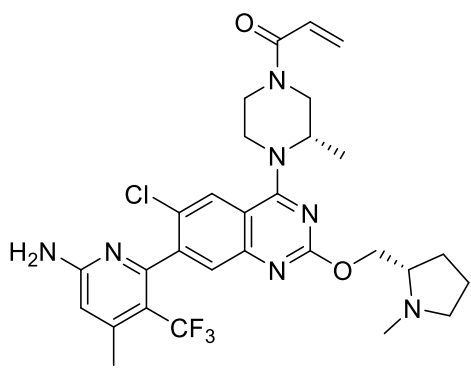




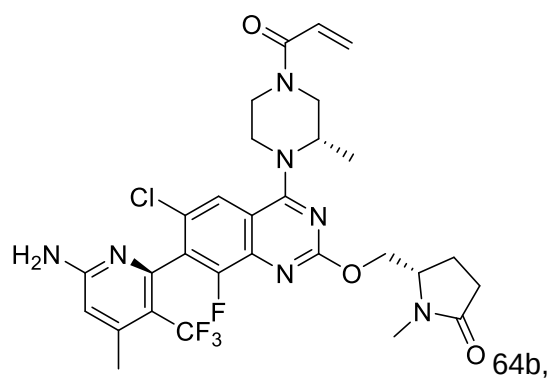
57,



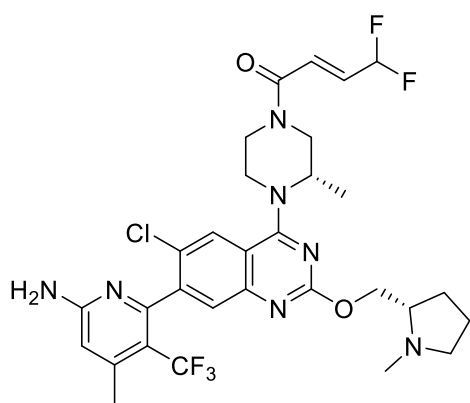
58,



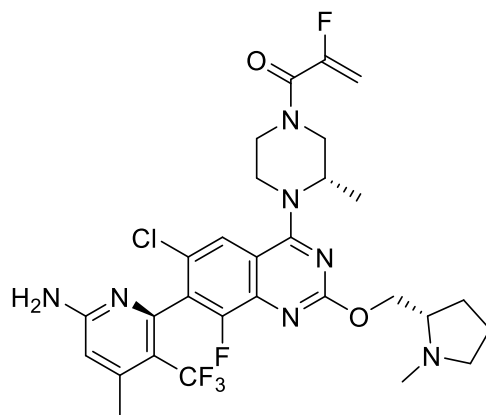
61,



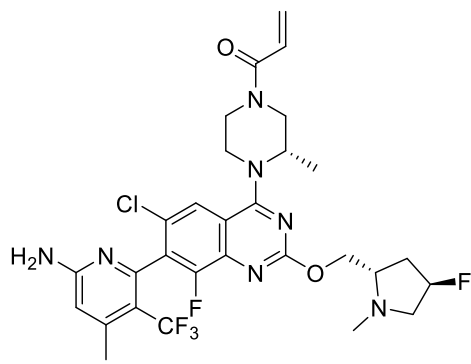
64b,



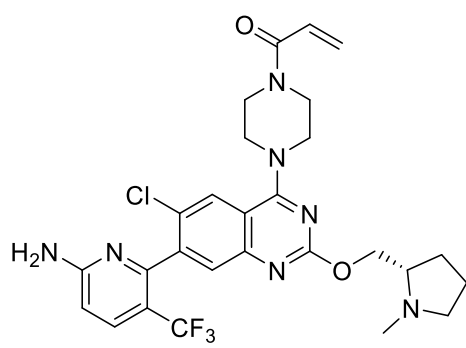
65,



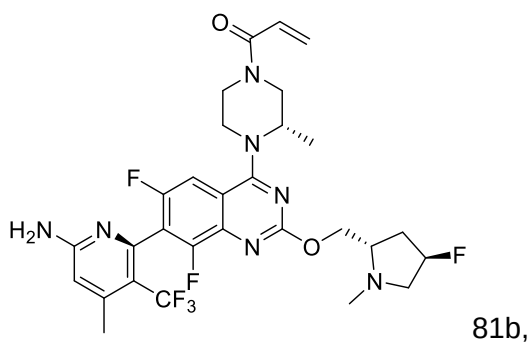
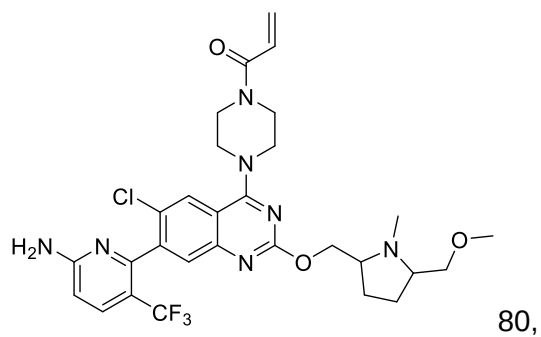
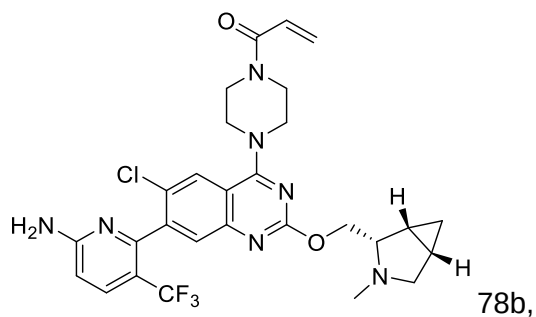
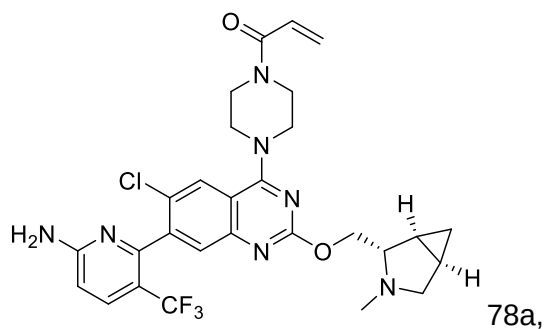
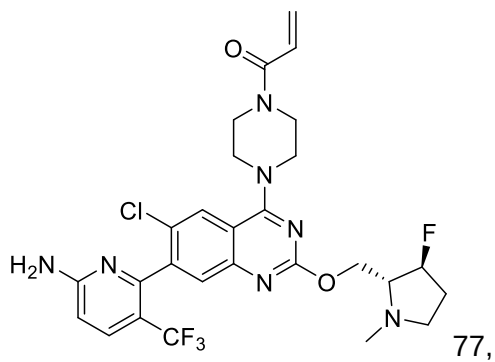
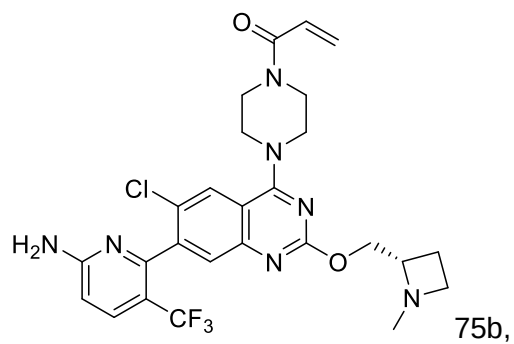
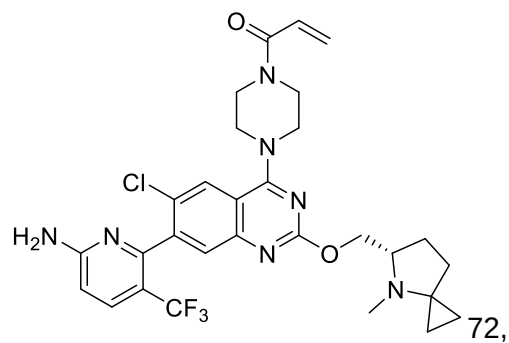
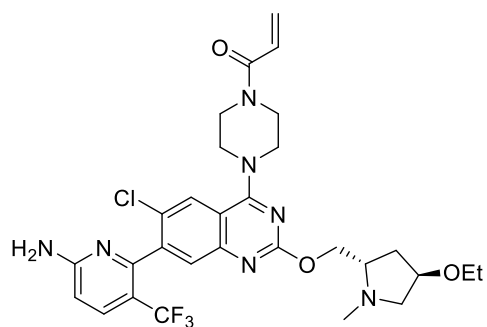
68a,

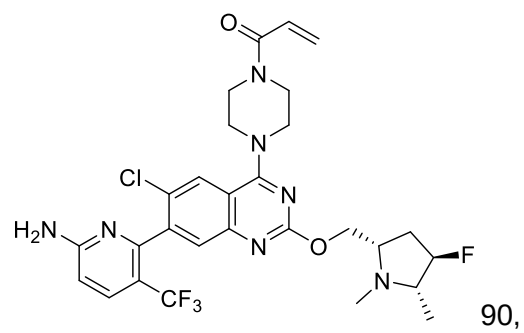
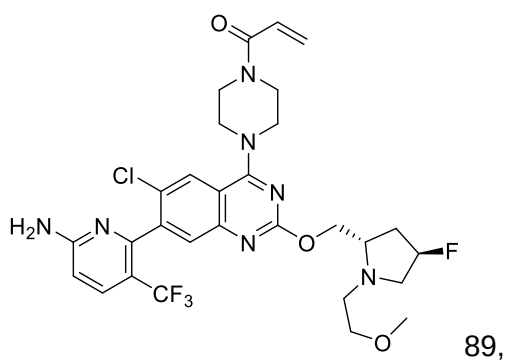
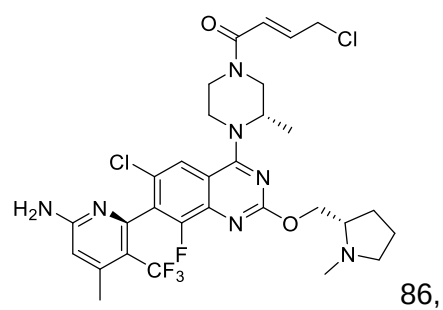
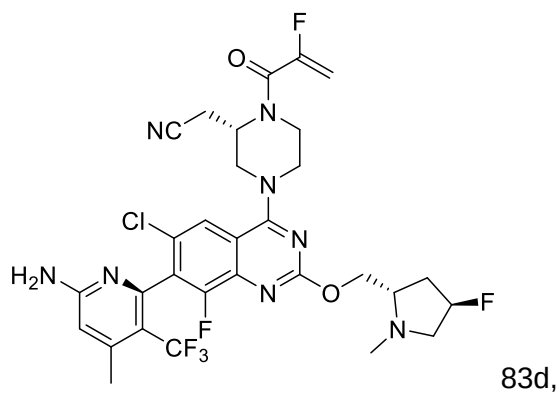
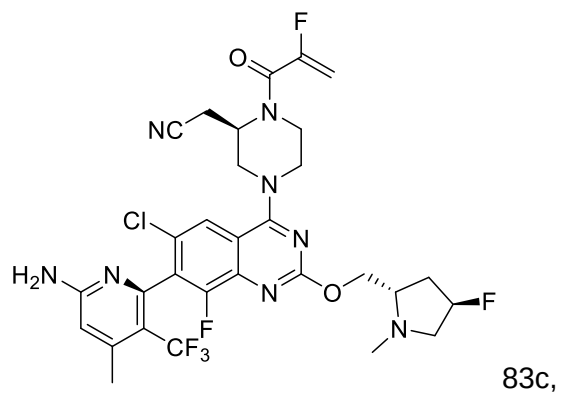
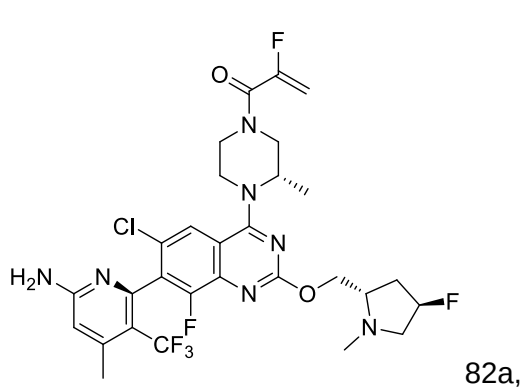


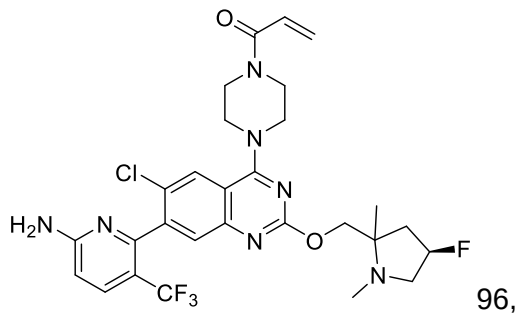
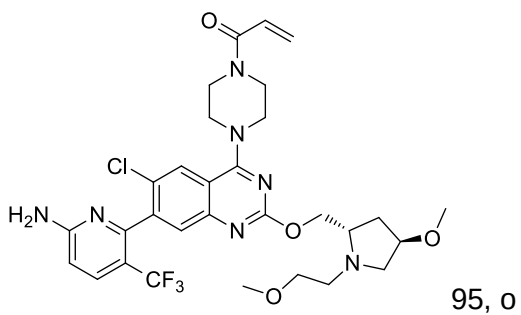
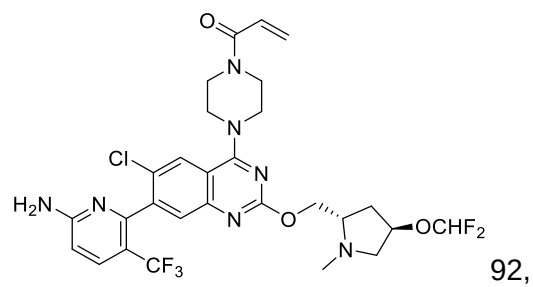
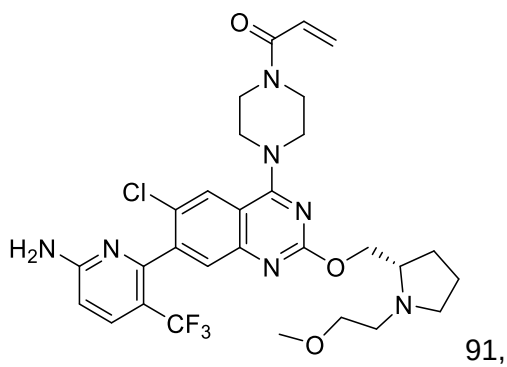
69,



70,

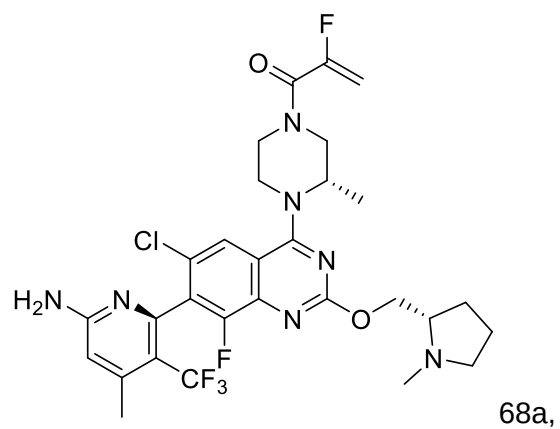
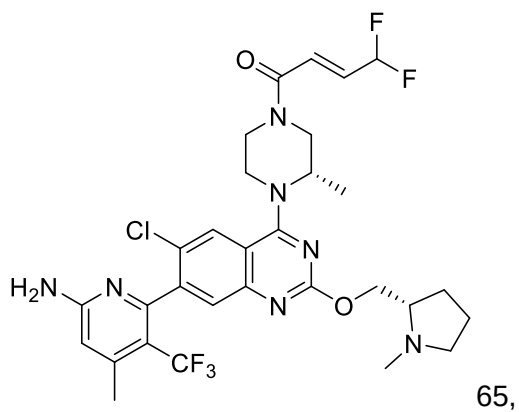
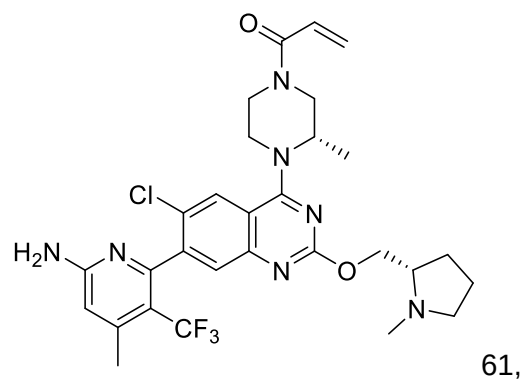
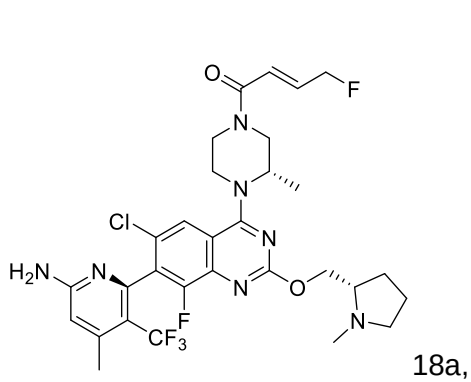


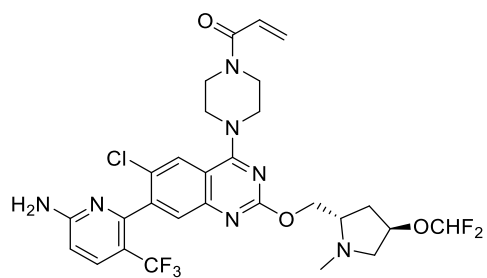
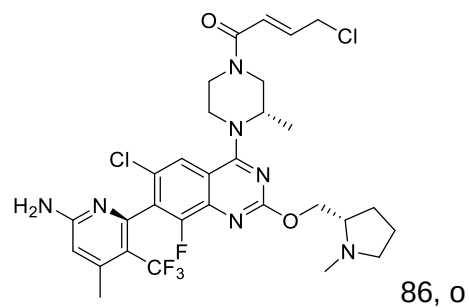
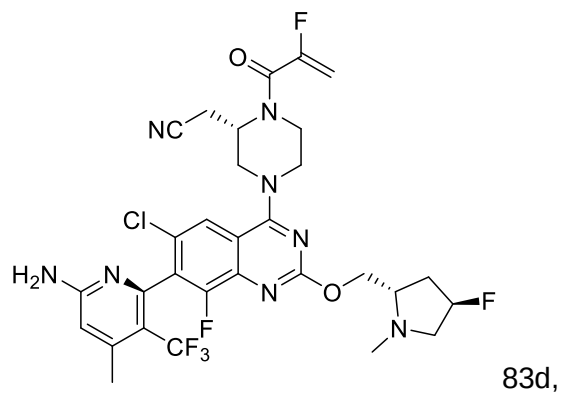
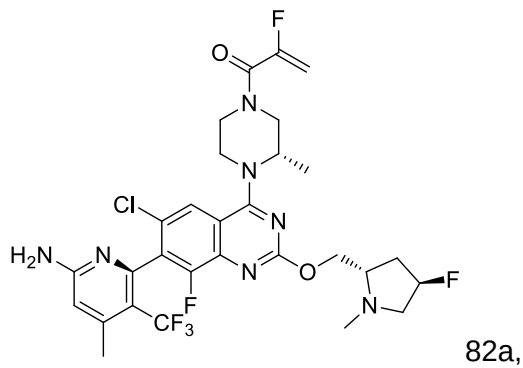
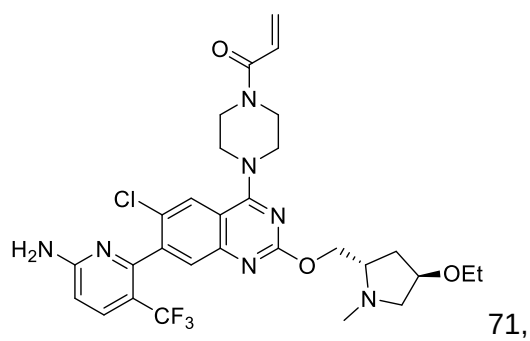
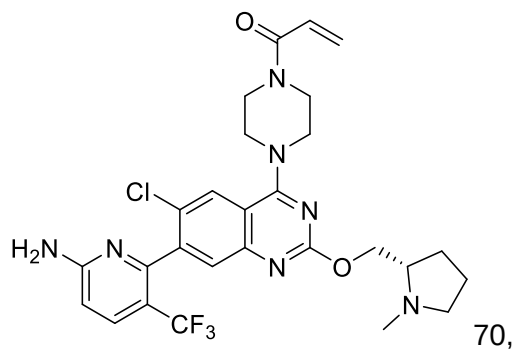
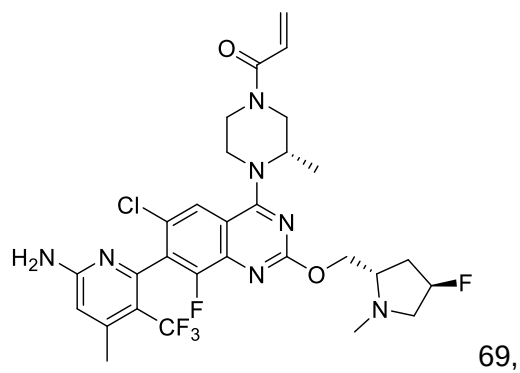




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

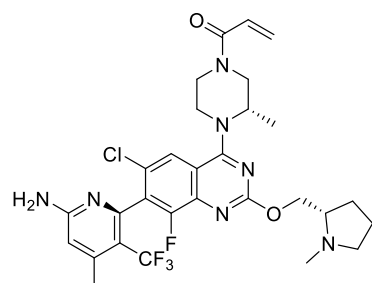
18. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



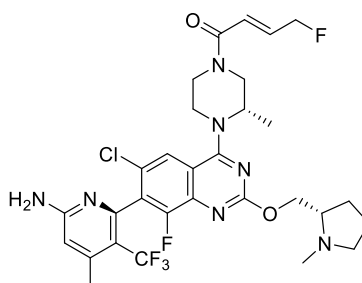


92, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

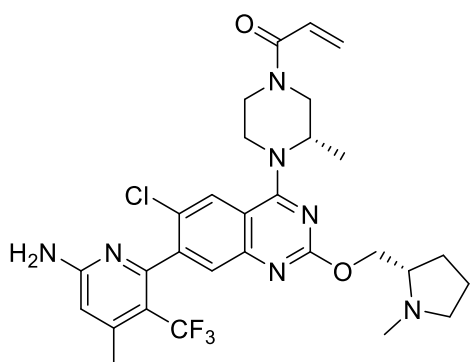
19. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



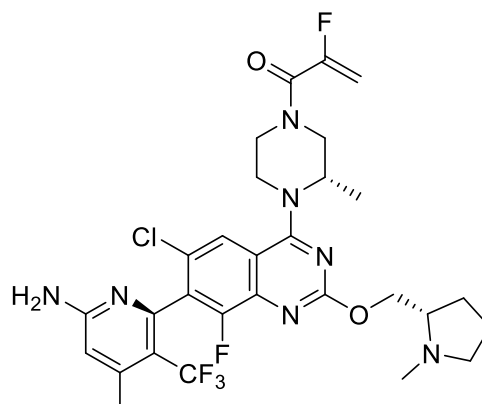
17a,



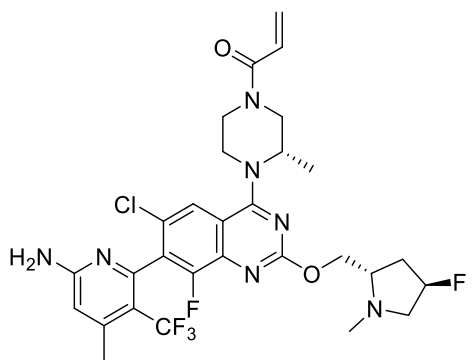
18a,



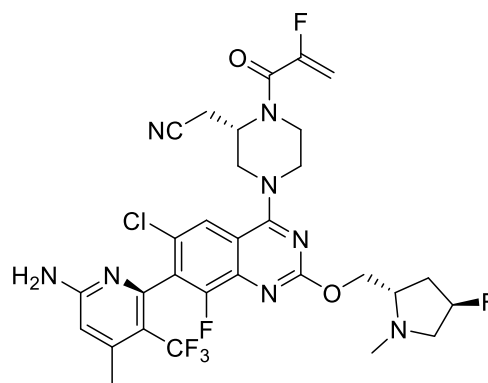
61,



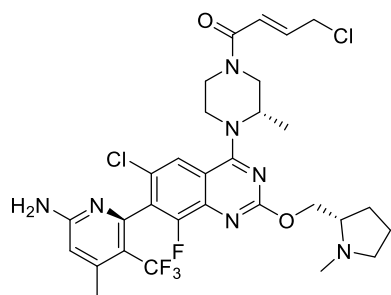
68a,



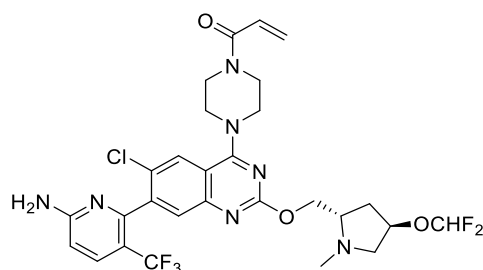
69,



83d,



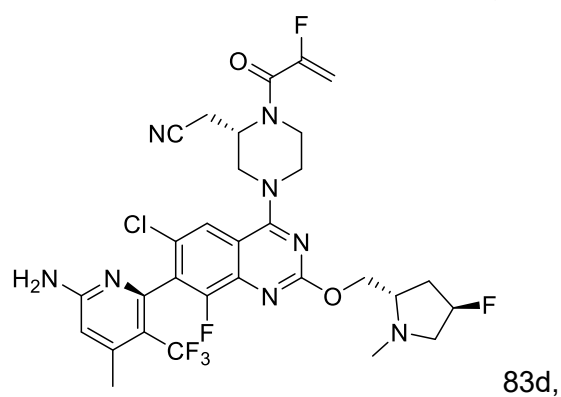
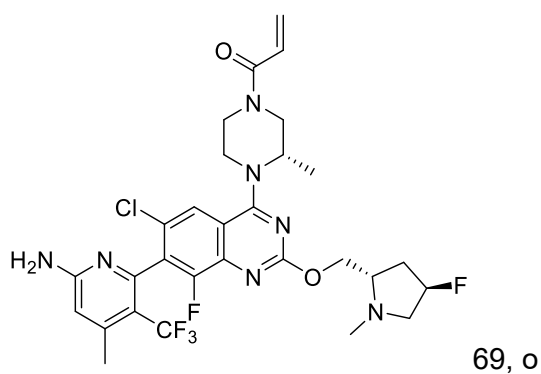
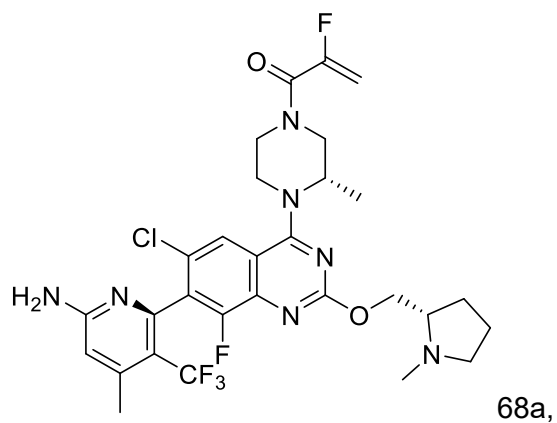
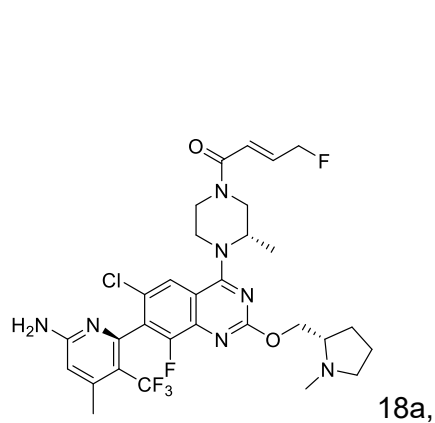
86, o



92,

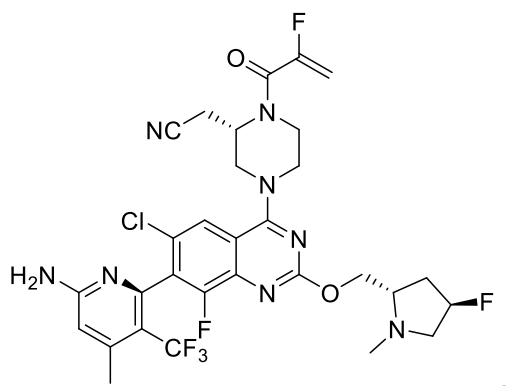
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



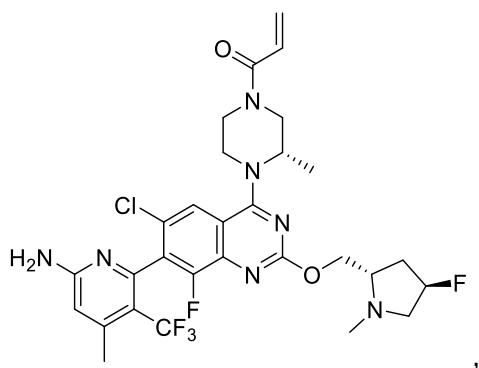
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



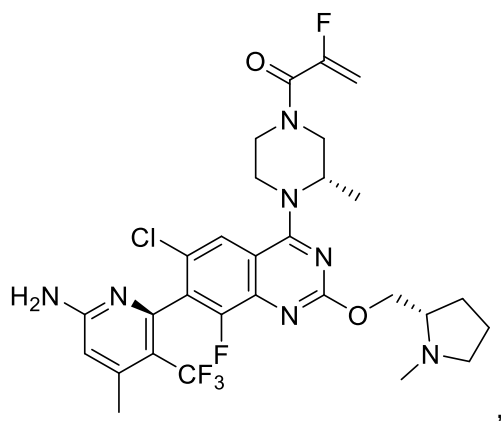
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



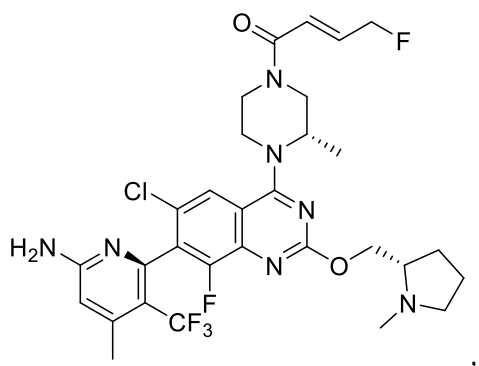
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



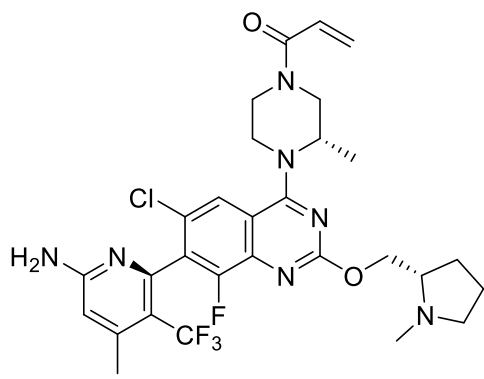
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



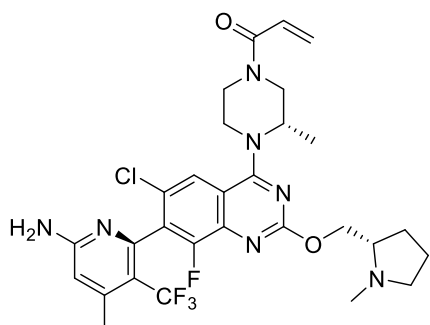
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto caracterizado porque tiene la formula:

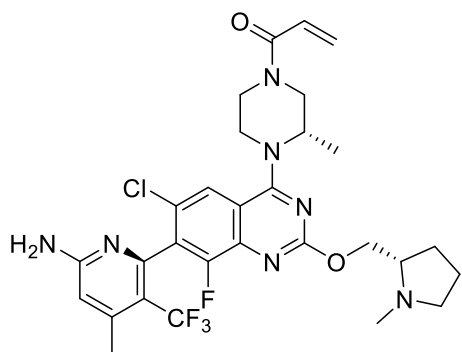


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

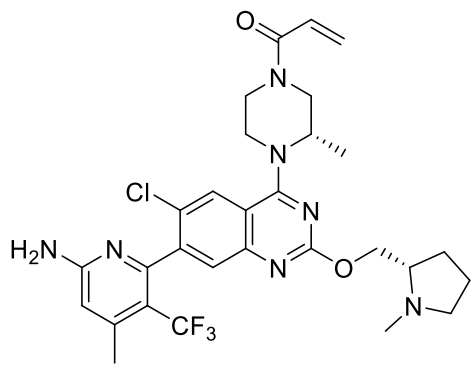
26. El compuesto de la reivindicación 25, caracterizado porque tiene la formula:



27. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 25, caracterizado porque tiene la fórmula:

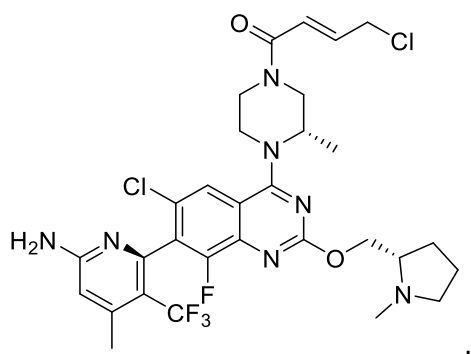


28. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



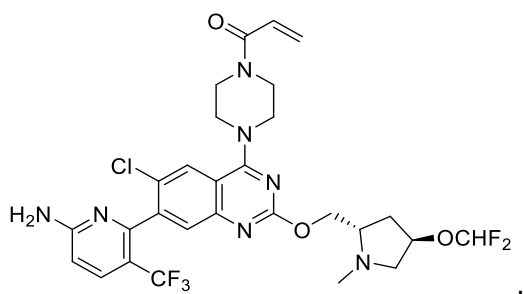
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la formula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.