

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0002630

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE N-(4-OXO-2,3,4,5-TETRAHIDROBENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3-IL)ACETAMIDA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN COMO INHIBIDORES DE RIP1”

Solicitante: RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.

Nuestra Ref.: P2022/000021

RESPUESTA AL OFICIO No. 13524
NOTIFICADO EL 21 DE AGOSTO DE 2025
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente el 04 de marzo de 2022. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 32 y 35 a 43;
- se agrega la nueva Reivindicación 1, la cual corresponde a un listado de compuestos específicos de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 28 a 30;

- las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 33 y 34;
- se ajustan la numeración y las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por

“COMPUESTOS DERIVADOS DE N-(4-OXO-2,3,4,5-TETRAHIDROBENZO[B][1,4]OXAZEPINA-3-IL)ACETAMIDA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN COMO INHIBIDORES DE RIPI”

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

3. a- El Despacho indica que las Reivindicaciones 35 y 37 a 43 no son patentables en tanto reclaman un método de tratamiento. Asimismo, el Despacho señala que la Reivindicación 36 hace referencia a un método caracterizado únicamente por su uso.

b- En respuesta a esta objeción me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite, se eliminaron las Reivindicaciones 35 a 43 objetadas. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas.

4. a- i) El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 a 3, 6, 9 y 11 carecen de concisión ya que las definiciones de los radicales Z, R¹, R², R³, R⁶ y R^{a-f} incluyen número excesivo de alternativas y posibles sustituyentes. En particular, se señala que las posibilidades mencionadas no se definen de forma concreta en aspectos esenciales, como la naturaleza y el tipo de heteroátomos, el número de átomos del ciclo o las características estructurales de grupos como “heterociclilo”, “arilo”, “cicloalifático”, etc. Asimismo, el Despacho señala que esta amplitud genera un sinnúmero de variantes, de las cuales muchas no se encuentran soportadas en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 21 a 23 carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo ya que definen que el sustituyente R¹ puede comprender restos derivados de aminoácidos, incluyendo un listado de aminoácidos de origen natural. Sin embargo, en el Capítulo Descriptivo no se encuentra ningún ejemplo, ensayo o dato experimental que ilustre o respalde el uso de dichos aminoácidos dentro de los compuestos reclamados;
- las Reivindicaciones 30 a 32 carecen de concisión en tanto las mismas son redactadas como reivindicaciones independientes, sin embargo, su contenido técnico no difiere sustancialmente del presente en la Reivindicación 1 y no introducen una categoría diferente de invención frente a la misma. En consecuencia, el Despacho considera que dichas reivindicaciones deberían ser dependientes de la Reivindicación 1 y presentadas concisamente;
- la Reivindicación 32 carece de claridad ya que el preámbulo de la misma reclama “*A compuesto, que tiene una fórmula (...)*”, por lo que es confusa;
- la Reivindicación 34 carece de concisión ya que emplea las expresiones “*un excipiente*”, “*un agente terapéutico*” o “*combinaciones de estos*”, los cuales corresponden a términos funcionales imprecisos que dificultan la comprensión del alcance de la invención.

ii) Asimismo, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla. En especial porque, si bien se reivindican múltiples compuestos con estructuras variables en los radicales Z, R¹, R², R³, R⁶ y R^{a-f}, el Capítulo Descriptivo únicamente ejemplifica en número limitado de compuestos y no se observa evidencia experimental que sustente que al menos las variaciones razonables de los compuestos reclamados compartan una actividad biológica comparable, en especial, su actividad sobre RIP1. En este aspecto, el Despacho menciona que en el área de compuestos

farmacéuticos, la actividad puede variar significativamente con cambios estructurales, por lo que no es posible asumir que todos los derivados propuestos conserven el mismo efecto sin evidencia que lo respalde. Asimismo, se resalta que la amplitud de las definiciones para los radicales mencionados incluye un sinnúmero de alternativas y sustituyentes, sin limitar aspectos esenciales como la naturaleza y tipo de heteroátomos, el número de átomos del ciclo o las características estructurales de grupos como “heterociclilo”, “arilo”, “cicloalifático”, etc.

Finalmente, el Despacho indica que no hay evidencia alguna de síntesis, caracterización o evaluación de compuestos en los que R¹ incluya un resto derivado de aminoácido, así como tampoco se describe concretamente cómo se integrarían tales restos a la estructura química principal. Al respecto, se menciona que la mención genérica de que dicho sustituyente puede derivar de un aminoácido, sin soporte experimental o descripciones específicas, no es suficiente para respaldar el alcance reclamado.

b- i) En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, me permito reiterar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde, en particular, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 32 y 35 a 43, por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas.

ii) Con respecto a la claridad y sustento de la Reivindicación 1, permito llamar la atención a las modificaciones realizadas. Particularmente, y únicamente para facilitar el trámite, me permito llamar la atención al nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la nueva Reivindicación 1 ahora reclama una lista de compuestos específicos y composiciones que los comprenden. Adicionalmente, me permito enfatizar que la materia ahora reclamada se encuentra soportada en las antiguas Reivindicaciones 28 a 30 y en la Tabla 2 del Capítulo Descriptivo, en donde se proporciona información experimental donde se evalúa la actividad contra RIP1 humana y RIP1 murina, evidenciada mediante la concentración mínima inhibitoria (IC₅₀) determinada mediante ensayo de necroptosis celular y, por lo tanto, los compuestos de la Reivindicación 1 presentan actividad inhibitoria sobre RIP1 debidamente soportada en el Capítulo Descriptivo.

De esta manera, la materia reclamada fue drásticamente limitada a una generalización bastante razonable de los ejemplos presentados en la solicitud, y muy restrictiva respecto de la materia reclamada originalmente, de tal forma que para cualquier persona

medianamente versada en la materia resultan claros, restringidos y comprensibles los límites de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

iii) En relación con la objeción sobre la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 34), me permito resaltar que las expresiones objetadas son perfectamente claras para la persona medianamente versada en la materia, ya que su significado y alcance corresponden al usualmente otorgado en el campo técnico, como se establece en el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP) y en la Guía para Examen de Patente de invención y Modelo de utilidad (en adelante, Guía de la SIC)^{1,2}. Lo anterior basado en que la solicitud de patente (Capítulo Descriptivo, Capítulo Reivindicatorio y Figuras) es un documento legal con contenido técnico dirigido a personas con conocimiento general en el campo y que comprenden la terminología empleada. En este caso, las expresiones objetadas no representan un número infinito de posibilidades, ya que su significado en el contexto de composiciones químicas o farmacéuticas es limitado y conocido en el estado de la técnica.

Adicionalmente, de acuerdo con el Artículo 51 de la Decisión 486 la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio no pueden ser únicamente analizadas por las palabras aisladas allí empleadas, sino que es esencial considerar su contexto, la forma en la que tales términos son empleados o lo que está siendo reclamado a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo y el conocimiento general del campo del conocimiento. En este mismo sentido y en caso tal existiera cualquier duda de cómo se debe entender dicho término, las páginas 19 y 141 del Capítulo Descriptivo divulgan el entendimiento de dichas expresiones. Por ello, el Solicitante está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no sólo las modalidades particulares ilustradas en los ejemplos, específicamente teniendo en cuenta las drásticas limitaciones que se han hecho a las reivindicaciones y para expresiones que no son necesarias definir hasta modalidades específicas como lo es un excipiente o un agente terapéutico en una composición.

iv) A la luz de las limitaciones realizadas, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, en especial considerando las drásticas limitaciones realizadas, de tal forma que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia, la cual podría reproducir la

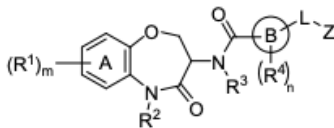
¹ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 4.6.1

² Guía para examen de patente de invención y modelo de utilidad. 2014. Sección 2.6.5.3

invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

5. a- Por otro lado, el Despacho afirma que la presente solicitud carece de novedad a la luz de las enseñanzas de NC2020/0015156 (D1), NC2020/0015153 (D2), WO2014125444 (D3) y WO2017136727 (D4).

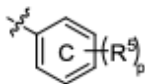
i) Sobre ello, se indica que D1 anticipa lo divulgado en las Reivindicaciones 1 a 17, 19 a 23 y 25 a 27. En particular, porque dicho documento divulga



un compuesto de Fórmula (I) () en donde B puede tener una

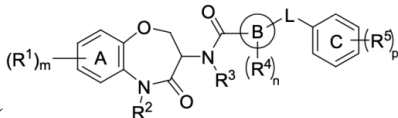


estructura que cumpla con una Fórmula , en donde al menos un W es nitrógeno y cada W restante se selecciona independientemente de carbono; L, al igual que R², es R^a y R^a

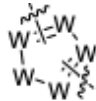


es una cadena alifática C₁₋₁₀; Z es ; R¹ es halógeno; m es 1; R³ es R^a y R^a es H; y R⁴ es R^e y R^e es halógeno y alquilo C₁₋₆. Adicionalmente, en D1 se menciona que B puede ser pirazolilo; Z puede ser arilo arilo, cicloalquilo, ciclopropilo, fenilo, alquilo C₁₋₁₀; además el radical equivalente a R⁵, puede ser alquilo C₁₋₄; el radical análogo a R³ puede ser H; el equivalente a R^{2,4} en la solicitud puede ser alquilo C₁₋₆; el equivalente a L es -CH₂-; el segmento -L-Z- puede tomar la forma fenoxi; y el grupo R¹ puede ser alifático o alquínilo C₂₋₁₀.

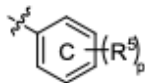
ii) Por otro lado, se observa que D2 anticipa lo divulgado en las Reivindicaciones 1 a 5, 8, 12 a 17, 20 a 24 y 27. En particular, porque dicho documento



divulga un compuesto de Fórmula (I) () en donde B puede



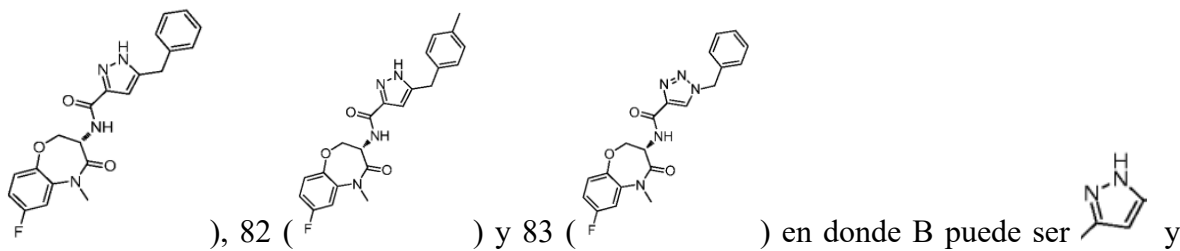
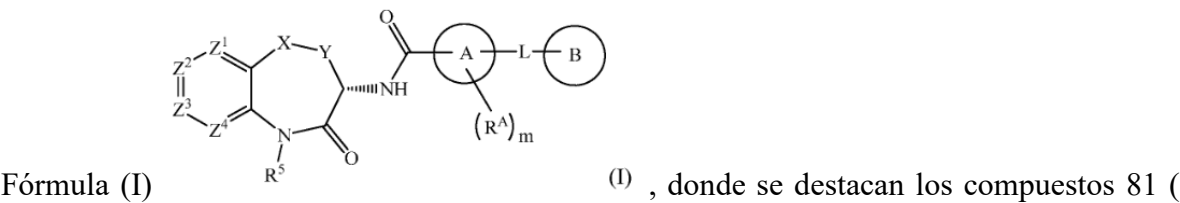
tener una estructura que cumpla con una Fórmula , en donde al menos un W es nitrógeno y cada W restante se selecciona independientemente de carbono; L, al igual que



R², es una cadena alifática C₁₋₁₀; Z es ; R¹ es halógeno; m es 1; R³ es H; y R⁴ es

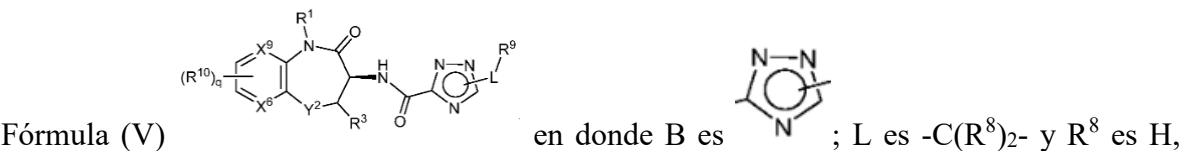
halógeno. Además, D2 menciona que B puede ser triazol; Z puede ser arilo o fenilo; el radical equivalente a R⁵ puede ser alquilo C₁₋₄; el radical análogo a R³ puede ser H; el equivalente a R^{2,4} en la solicitud puede ser alquilo C₁₋₆; el equivalente a L es -CH₂-; el segmento -L-Z- puede tomar la forma bencilo; el grupo R¹ puede ser heterociclilo; espiro-heterociclilo de 8 a 12 miembros o alquinilo C₂₋₁₀

iii) Adicionalmente, se menciona que D3 anticipa la materia reclamada en las Reivindicaciones 2 a 19. En especial porque dicho documento divulga un Compuesto de



 ; L, al igual que R² es -CH₂-; Z es  ; R¹ es -F; y R³ es H. Asimismo, D3 menciona que el anillo correspondiente a B puede ser heteroarilo de 5 a 6 miembros o pirazolilo; el anillo correspondiente a Z puede ser arilo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo; el radical equivalente a R⁵ puede ser alquilo C₁₋₄; el radical correspondiente a R³ puede ser H; el equivalente a R^{2,4} en la solicitud puede ser alquilo C₁₋₆; el radical equivalente a L puede ser -O- o -CH₂-; el anillo correspondiente a Z puede ser ciclopentilo así como también alquilo C₃₋₆ cuando -L-B- se toman juntos en D3.

iv) Finalmente, el Despacho considera que D4 anticipa lo divulgado en las Reivindicaciones 1 a 18. En especial, ya que dicho documento divulga un compuesto de



; L es -C(R⁸)₂- y R⁸ es H, opcionalmente alquilo C₁₋₆, el radical equivalente a Z es arilo; el equivalente a R¹ es halógeno; el equivalente a R² es alquilo C₁₋₆; y el equivalente a R³ es H. Asimismo, D4 menciona que el anillo correspondiente a B puede ser pirazolilo; el anillo correspondiente a Z puede ser arilo, cicloalquilo, ciclopropino o fenilo; el radical equivalente a R⁵ puede ser

alquilo C₁₋₄; el radical correspondiente a R³ puede ser H; el equivalente a R^{2,4} en la solicitud puede ser alquilo C₁₋₆; L es -CH₂-; y el anillo correspondiente a Z puede ser ciclopentilo.

b- En lo referido a la novedad, es importante reiterar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, particularmente la drástica limitación realizada en el alcance reclamado. Enfatizando que ahora únicamente se reclaman una lista de compuestos específicos y composiciones que los comprenden, y que las Reivindicaciones 1 a 17, 19 a 23 y 25 a 27 objetadas fueron eliminadas.

Sin perjuicio de las modificaciones realizadas, me permito resaltar que, de acuerdo con el MAP, *“para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen antecedentes en el estado de la técnica que contengan todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica”*³. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la *“divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”*⁴ (Subrayado añadido). Por tanto, y dada la limitación realizada, los documentos citados no divulga todas las características técnicas esenciales de los compuestos aquí reclamados y le solicito respetuosamente al Despacho, que reconozca la novedad de la lista de compuestos que ahora se reclaman.

6. a- Por otro lado, el Despacho declara que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D3 y WO2018154520 (D5).

En primer lugar, el Despacho declara que la D3 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 28, ya que divulga compuestos inhibidores de RIP1 quinasa, que comparten el mismo propósito terapéutico: modular procesos de necroptosis, apoptosis y señalización inflamatoria, útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Al respecto, se considera que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D3 yace en detalles específicos de la estructura de los compuestos reclamados, los cuales presentan una disposición especial de

³ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 10.5.

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

los heteroátomos en el anillo central (posición B), así como un grupo alquínilo como sustituyente R¹ en el sistema bicíclico tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina.

No obstante, el Despacho menciona que no hay evidencia de que la diferencia antes descrita proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al proporcionado por los compuestos de D3. En especial, el Despacho resalta que D3 reporta múltiples compuestos con potentes valores de inhibición de RIP1, alcanzando inhibiciones del 91% con solo 10 mg/kg (Ej. 45, Tabla 2, Pág. 202) y otros con valores por encima del 80% en dosis similares o menores (Ej. 161, 50 mg/kg, 82% de inhibición). Asimismo, se evidencian perfiles de eficacia robustos en modelos *in vivo* (TNF/zVAD) y en modelos TNF solo, incluyendo el compuesto del Ej. 12 con 93% de inhibición a 30 mg/kg. Además, no se evidencia que las modificaciones estructurales propuestas en la presente solicitud aporten una mejora sustancial en términos de estabilidad, pureza, biodisponibilidad o ventana terapéutica frente a lo reportado en D3, cuyas formulaciones mostraron purezas superiores al 95% y AUC favorables en sus ensayos.

En consecuencia, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención puede ser formulada como “¿Cómo modificar la estructura de los compuestos inhibidores de RIP1 divulgados en D3, con el fin de obtener compuestos alternativos con el mismo propósito terapéutico y eficacia comparable?”.

Sin embargo, la inclusión de un grupo alquínilo o la definición de la configuración del heterociclo central, ya se encuentra divulgado en D5, el cual se refiere a compuestos inhibidores de la quinasa RIP1 que comprenden estructuras heterocíclicas sustituidas en diferentes posiciones del anillo central. Además, dicho documento enseña compuestos en los cuales uno de los sustituyentes puede ser un grupo alquino, estando presente en una posición análoga a la descrita en los compuestos de la Reivindicación 28 de la presente solicitud. Al respecto, el Despacho destaca que es de conocimiento general en la química medicinal que los grupos alquino son bioisómeros versátiles y frecuentemente utilizados en la optimización estructural de compuestos bioactivos. En particular, se ha demostrado que la introducción de grupos alquino puede mejorar propiedades como la afinidad al blanco terapéutico, la biodisponibilidad o la estabilidad metabólica. El uso de alquinos como sustituyentes bioisómeros y su utilidad como herramientas en el diseño racional de fármacos es de amplio conocimiento.⁵

⁵ Wallace, E. M., Moliterni, J. A., Moskal, M. A., Neubert, A. D., Marcopulos, N., Stamford, L. B., Trapani, A. J., Savage, P., Chou, M., & Jeng, A. Y. (1998, abril 23). Design and synthesis of potent, selective inhibitors of

A la luz de lo anterior, el Despacho señala que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a definir heteroarilos particulares como anillo central, y a incluir un grupo alquino en la posición equivalente del compuesto divulgado en D3, a partir de las enseñanzas de D5, para llegar al objeto de la Reivindicación 28. Por lo cual, dicha Reivindicación se considera obvia.

Adicionalmente, D3 menciona que se pueden obtener composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos juntos con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por otro lado, el Despacho menciona que las Reivindicaciones 29 a 34 dependientes no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a la Reivindicación 28. Por lo tanto, dichas reivindicaciones también carecen de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 de la presente solicitud ahora reclama un listado específico de compuestos de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 28 a 30.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito destacar que el patrón de sustitución y los sustituyentes, en particular los equivalentes a R¹ en la Fórmula (I) originalmente reclamada, no son divulgadas o siquiera sugeridas en D3 y D5. Adicionalmente, y tal como lo reconoce el Despacho en su análisis, dichas variaciones específicas no implican que cualquier tipo de sustitución resultaría en una molécula que posea una actividad biológica favorable. De hecho, es ampliamente conocido en el ámbito de las patentes, que cuando se consideran modificaciones en compuestos farmacéuticamente activos, es esencial apreciar que, a primera vista, pequeñas modificaciones a núcleos existentes pueden generar un efecto drástico en la actividad relacionada.

De hecho, cuando se analiza el nivel inventivo de compuestos farmacológicamente activos, no es esencial determinar si una subestructura particular de un compuesto puede ser reemplazada por un equivalente isostérico, sino en si existe información disponible sobre el impacto de tal sustitución sobre la actividad farmacológica del conjunto específico de

endothelin-converting enzyme. Journal of Medicinal Chemistry. Recuperado de <http://doi.org/10.1021/jm970787c>

compuestos implicados. Así, es necesario notar que los grupos específicos correspondientes al radical R¹ de las moléculas de la presente invención no son divulgadas ni sugeridas, bien sea directamente o como un potencial reemplazo para los grupos divulgados en D3. La persona medianamente versada en la materia no habría recibido enseñanzas a partir de D3 o D5 sobre el impacto de usar los grupos de R¹ sobre la actividad farmacológica de las moléculas ahora reclamadas.

ii) Adicionalmente, me permito señalar que, contrario a la opinión del Despacho, el uso correcto del bioisosterismo exige parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales, cuidadosamente analizados para predecir modificaciones, en términos, por ejemplo, de acción farmacológica (p. ej., interacción con receptores). Cualquier reemplazo bioisostérico debe ser precedido rigurosamente por un análisis cuidadoso de lo siguiente:

i. tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos, y consideraciones sobre el grado de hibridación, polaridad, ángulos de enlace y efectos inductivos y mesoméricos;

ii. grado de solubilidad lipídica y acuosa, para permitir la predicción de alteración de propiedades fisicoquímicas, como logP y pKa;

iii. reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas, para predecir alteraciones significativas en la biotransformación, incluyendo cambios de toxicidad;

iv. factores conformacionales, incluyendo capacidad diferencial para formar enlaces de hidrógeno intermoleculares o intramoleculares.

Asimismo, las modificaciones bioisostéricas pueden alterar la actividad biológica de una molécula. Como se muestra en Patani, et al⁶, cuando el grupo fenilo de la penicilina G es reemplazado con el grupo β-aminooxipropionilo la potencia contra bacterias grampositivas y gramnegativas fue reducido aproximadamente un 50% (ver Página 3162, columna izquierda, Párrafo 2). De forma similar, la sustitución del metileno con un átomo de azufre u oxígeno en sustituciones isostéricas divalentes en el sistema pirazino[2,1-a][2]benzacepina dio como resultado análogo con una potencia reducida en comparación con el análogo carbocíclico (ver Página 3159, columna izquierda, Párrafo 2).

⁶ Patani, G. A., et al. 1996. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chemical Reviews; 96(8): 3147-3176. Recuperado de <https://doi.org/10.1021/cr950066q>

De hecho, el documento complementario citado por el Despacho enseña inhibidores ECE-1 selectivos que contienen arilacetileno, los cuales no son sólo completamente diferentes de los compuestos de la presente invención, sino que también se dirigen a dianas biológicas diferentes. En consecuencia, los compuestos allí divulgados no pueden ser comparados con los compuestos aquí reclamados.

En el presente caso, el conocimiento en sustituciones bioisostéricas para sistemas cíclicos no guía de forma inmediata y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención con los efectos específicamente conseguidos. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero de ninguna manera guían a la persona medianamente versada en la materia a obtener de forma inmediata la materia aquí reclamada. En otras palabras, la persona medianamente versada en la materia habría tenido que recurrir a experimentación adicional excesiva para determinar el efecto de cualquier cambio particular en la estructura sobre la actividad biológica de los compuestos resultantes.

iii) Lo anterior se soporta también en lo establecido en el MAP, donde las invenciones en el campo de la química (farmacéutica) tienen nivel inventivo cuando tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷(énfasis y resaltado añadido). De manera similar, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*” (énfasis y resaltado fuera del texto)⁸. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia no habría podido llegar al patrón de sustitución específicamente reclamado, incluso combinando las enseñanzas de D3 y D5, porque las enseñanzas de D5, de hecho, no complementan aquellas de D3. Por lo tanto, los compuestos reclamados poseen una estructura inesperada a la luz del arte previo citado.

⁷ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

⁸ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

iv) Adicionalmente, resulta relevante notar que el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara.

Es decir, el Despacho simplemente combinó las características aisladas previamente mencionadas de D3 y D5 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar de manera integral las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Las conclusiones del Despacho simplemente intentan hallar las características esenciales de los compuestos reclamados en porciones fragmentadas del arte previo, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara.

En el presente caso, la mera y no relacionada mención de posibles sustituyentes en el arte previo, no guía inmediatamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con las características y efectos técnicos específicamente conseguidos. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener de manera inmediata y sin ambigüedades la materia aquí reclamada. En este aspecto, el Despacho afirma que la persona medianamente versada en la materia habría estado motivada por D5 a incluir los sustituyentes específicos de R¹ en los compuestos de D3, junto con las modificaciones rutinarias y su conocimiento general como se menciona en el documento complementario, para llegar a la materia de la Reivindicación 1. Sin embargo, el Despacho no puede explicar por qué la persona medianamente versada en la materia habría decidido arbitrariamente incluir precisamente un sustituyente R¹ como el de la presente invención sobre D3 a partir de las estructuras divulgadas en D5 o el documento complementario, si ninguno de estos documentos menciona específicamente los mismos sustituyentes como los de los compuestos aquí reclamados.

En consecuencia, las características particulares de los compuestos reclamados no habrían sido obvias para la persona medianamente versada en la materia a la luz de D3 en

combinación con D5, en especial, cuando ninguno de los tres documentos citados por el Despacho menciona o siquiera se refiere a tales patrones de sustitución específicos.

v) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos aquí reclamados, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

7. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificaciones a las reivindicaciones.