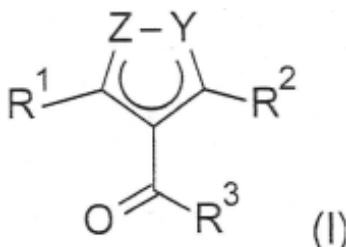


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



caracterizado porque

Z-Y representa N-O;

R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo A, o un grupo piridilo opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo A;

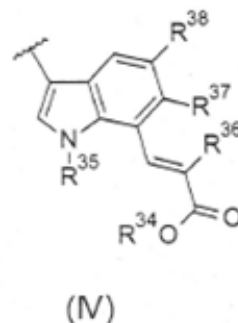
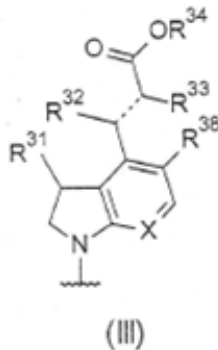
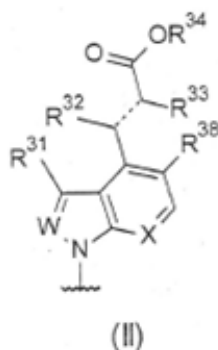
R² representa (i) -NR²¹R²², (ii) un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, o un grupo tert-butilo cada uno opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo B, (iii) un grupo cicloalquilo o un grupo ciclobutilo cada uno opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo C, o (iv) un grupo oxetanilo, un grupo azetidilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolino, un grupo piperazinilo, o un grupo piridilo en donde cada grupo opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del siguiente grupo C, y

una estructura puenteada se enlaza opcionalmente dentro del anillo piperidina, o un anillo ciclopropilo es opcionalmente unido al anillo piperazinilo por la vía de un enlace espiro;

R²¹ y R²² cada uno independientemente representa un grupo metilo o un grupo etilo;

R³ representa cualquiera de las siguientes fórmulas (II) a (IV):

[Fórmula 2]



en donde

R³¹ representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo metilo o un grupo etilo cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, (iv) un grupo ciclopropilo, o un grupo metilcarbonilo;

R³² representa un átomo de hidrógeno, o

R³¹ y R³² opcionalmente de manera conjunta forman un anillo de ciclohexano,

R³³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o

R³² y R³³ opcionalmente de manera conjunta forman un anillo de ciclopropano,

R³⁴ representa un átomo de hidrógeno,

R³⁵ representa un grupo metilo,

R³⁶ representa un átomo de hidrógeno,

R³⁷ representa un átomo de hidrógeno, o

R³⁶ y R³⁷ opcionalmente de manera conjunta forman un anillo de benceno,

R³⁸ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

X representa un átomo de nitrógeno o CH,

W representa un átomo de nitrógeno o CH, y

la línea discontinua representa un enlace individual o un enlace doble;

el grupo A consiste de un átomo de halógeno, un grupo metilo y un grupo metoxilo;

el grupo B consiste de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxilo, un grupo metoximetilo, un grupo metilamino, y un grupo dimetilamino ,

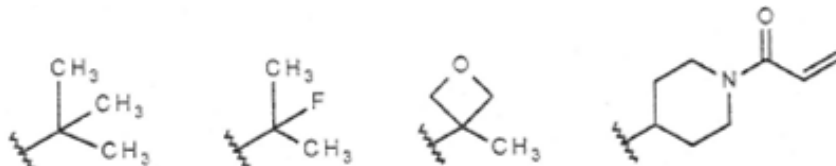
el grupo C consiste de un grupo vinilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxilo, un grupo metoximetilo, un grupo aminometilo, un grupo amino, un grupo dimetilamino, un grupo dimetilaminometil, un grupo dimetilaminocarbonilo, -C(=O)R²¹³, y -SO₂R²¹³;

R^{213} representa un grupo vinilo o un grupo etinilo.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque en la fórmula (I):

R^2 representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

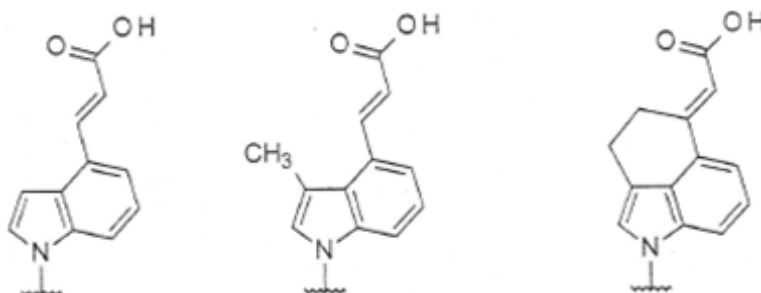
[Fórmula 3]



3. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque en la fórmula (I),

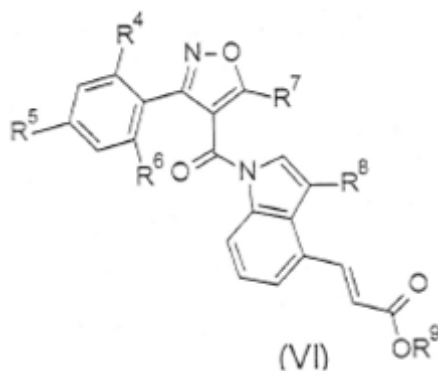
R^3 representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 5]



4. Un compuesto representado por la fórmula general VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 6]

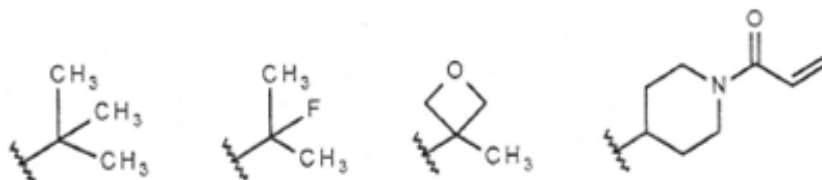


caracterizado porque

R^4 , R^5 , y R^6 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R^7 representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 7]

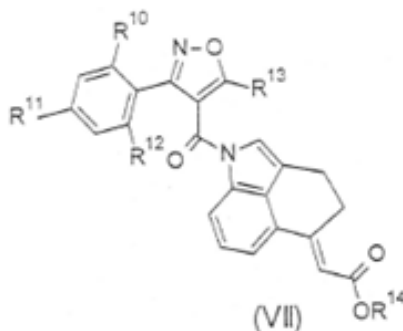


y

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R⁹ representa un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto representado por la fórmula general VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 8]

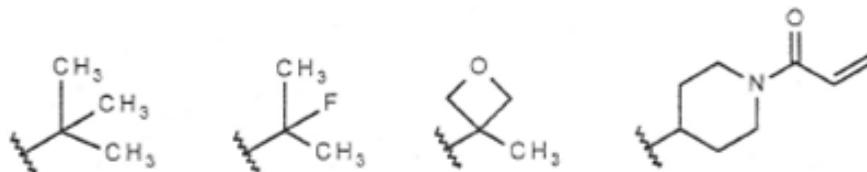


caracterizado porque

R¹⁰, R¹¹, y R¹² cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R¹³ representa cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 9]



y

R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno.

6. Un compuesto seleccionado del siguiente grupo o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo:

ácido (2E)-3-(1-{[5-(3-metiloxetan-3-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[5-(ter-butyl)-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-1H-indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-5-(2-fluoropropan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1indol-4-il)prop-2-enoico

ácido (2E)-3-(1-{[3-(2,4-diclorofenil)-5-(2-fluoro-propan-2-il)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1indol-4-il)-prop-2-enoico

ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidro-benzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

ácido (2E)-3-(1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prcp-2-enoico

ácido (2E)-[1-{15-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2, 4-dicloro-6-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidro-benzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidro-benzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico

ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidrobenzo[cd]-indol-5(1H)-iliden]etanoico.

7. Ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Sal de ter-butilamina del ácido (2E)-3-(1-{[5-(2-fluoropropan-2-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]-carbonil}-3-metil-1H-indol-4-il)prop-2-enoico.

9. Ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidro-benzo-[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Sal de ter-butilamina del ácido (2E)-[1-{[5-(1-acriloilpiperidin-4-il)-3-(2,4,6-triclorofenil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-3,4-dihidro-benzo[cd]indol-5(1H)-iliden]etanoico.

11. Un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa 1 mutante, caracterizado porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

12. Un inhibidor de producción de D-2-hidroxiglutarato, caracterizado porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

- 13.** Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.
- 14.** Un agente antitumoral contra un tumor que tiene una mutación de gen de isocitrato deshidrogenasa 1, caracterizado porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.
- 15.** Un agente antitumoral de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el tumor es tumor de cerebro (que incluye glioma), leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, tumor mieloproliferativo, linfoma de célula T periférico, condrosarcoma, osteosarcoma, cáncer del ducto biliar, tumor neuroectodérmico primitivo, linfoma linfoblástico de célula B, melanoma maligno, cáncer de próstata, cáncer colorrectal o cáncer de tiroides.

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

REF: Expediente No. **NC2017/0003969**, solicitud de patente de invención a favor de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED** y **NATIONAL CANCER CENTER**.
Título: **DERIVADO DE ISOXAZOL COMO INHIBIDOR DE ISOCITRATO DESHIDROGENASA 1 MUTANTE**.

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. 7774 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 25 de junio de 2018.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios de la señora Examinadora a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos de la Señora Examinadora:

1. Capítulo reivindicatorio

En primer lugar, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

- Se eliminan las reivindicaciones 2, 3, 5 del capítulo reivindicatorio modificado;
- Se modifica la reivindicación 1 con el fin de limitar la definición de los sustituyentes Z-Y, R², la estructura punteada, R²¹, R²², R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, el grupo A, el grupo B, el grupo C, R²¹³, lo cual tiene sustento a lo largo de la Memoria Descriptiva de la invención y en los ejemplos de la misma. Además, se eliminan las definiciones de sustituyentes como R²³, R²¹¹, R²¹², y el grupo D;
- Se modifica la definición de los sustituyentes R⁸ y R⁹ en la antigua reivindicación 7 (nueva reivindicación 4) y ahora se especifica que R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R⁹ representa un átomo de hidrógeno. Lo anterior tiene sustento en las páginas 15 y 31 del Capítulo Descriptivo de la Solicitud y en los ejemplos;

- Se modifica la definición de R¹⁴ de la antigua reivindicación 8 (nueva reivindicación 5) para especificar que R¹⁴ representa únicamente un átomo de hidrógeno. Lo anterior tiene sustento en las páginas 15 y 31 del Capítulo Descriptivo de la Solicitud y en los ejemplos;
- Se modifica la enumeración y dependencia de las reivindicaciones de conformidad con las modificaciones previamente mencionadas.

Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio no corresponden a una ampliación de la materia originalmente reclamada, por el contrario, corresponden a una limitación de la materia reclamada. Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad de las Reivindicaciones

i) En relación con el señalamiento de la Examinadora en cuanto a que el capítulo reivindicatorio de la solicitud corresponde a una generalización de carácter especulativo y que además involucra una extrapolación a un elevado número de compuestos de la evidencia técnica exhibida por un grupo limitado de agentes ensayados, me permito resaltar en primer lugar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para **la totalidad del concepto inventivo desarrollado**, sin importar cuan amplio sea el mismo. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera, enmarcando la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, limitar las reivindicaciones únicamente a aquella materia ejemplificada y ensayada, reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho.

Sin embargo, y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de manera tal que se han limitado las definiciones de sustituyentes como R⁸, R⁹, R¹⁴, R²¹, R²², R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, el grupo A, el grupo B, el grupo C, R²¹³, lo cual tiene sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la invención y en los ejemplos de la misma. Para dar un ejemplo, los heterociclos han sido claramente definidos como oxetanilo, azetidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, piridilo a lo largo del pliego reivindicatorio. Además, de igual forma me permito resaltar que definiciones como R²³, R²¹¹, R²¹², y el grupo D han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

Así, en este punto es importante mencionar que la presente solicitud reivindica compuestos que encuentran pleno sustento en la memoria descriptiva de la solicitud, especialmente en los ejemplos de la misma, por lo que, contrario a los señalamientos de la Examinadora, la materia aquí reivindicada no corresponde a una extrapolación de los compuestos ensayados, ni tampoco a una generalización de carácter especulativo, sino a materia puntual que se refiere directamente a compuestos de fórmula general (I) con

sustituyentes específicos, compuestos y sales concretas, inhibidores de isocitrato deshidrogenasa 1 mutante o de producción de D-2-hidroxiglutarato, composiciones farmacéuticas y agentes antitumorales, que corresponden a la totalidad del concepto inventivo desarrollado por el inventor.

Específicamente, el capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de manera tal que ahora define de forma más clara, concisa y específica cada una de las modalidades de la invención, cubriendo así un **concepto inventivo global** que abarca diferentes modalidades ligadas por un efecto técnico común que delimita el alcance de la invención. Por lo anterior, de manera atenta solicito a ese Despacho, se consideren las modificaciones del capítulo reivindicatorio y se retire la objeción a este respecto.

Finalmente, nos llama la atención el hecho de que su despacho no haya encontrado arte previo en vista del alcance inicialmente reivindicado y que fue objeto estudio por parte de su despacho. Al no haberse encontrado arte previo, entendemos que el alcance inicialmente reivindicado era lo suficientemente claro para efectos del estudio de novedad y nivel inventivo y que su alcance estaba debidamente sustentado en la descripción inicialmente presentada.

ii) En relación con el término “*opcionalmente*” me permito resaltar que contrario a lo expuesto por la Señora Examinadora, este término es completamente claro y preciso en el contexto de la presente invención, además de ser totalmente necesario para proporcionar una protección adecuada a la misma. Por ejemplo, dentro de la reivindicación 1, al definir el sustituyente R¹ se menciona la siguiente frase “*un grupo fenilo opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyente*”, la cual se refiere a que dicho sustituyente R¹ puede representar un grupo fenilo sin o con 1 a 3 sustituyentes. De hecho, tanto el grupo fenilo con dichos sustituyentes, como el grupo fenilo sin los sustituyentes se encuentran ejemplificados en la memoria descriptiva de la presente invención. Lo mismo, ocurre para las referencias como “*un grupo piridilo opcionalmente que tiene 1 a 3 sustituyente*”, “*cada uno opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyente*”, “*cada grupo opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes*”, “*un anillo ciclopropilo opcionalmente unido al anillo piperazinilo por la vía un enlace espiro*”, “*cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno*”, “*R³¹ y R³² juntos opcionalmente forman un anillo ciclohexano*”, “*R³² y R³³ opcionalmente de manera conjunta forman un anillo ciclopropano*” y “*R³⁶ y R³⁷ opcionalmente de manera conjunta forman un anillo benceno*”.

Así, me permito llamar la atención de la Señora Examinadora, en el hecho que, dentro del concepto inventivo desarrollado por el inventor, se contemplan modalidades en las que los compuestos de interés pueden o no incluir dichos sustituyentes, por tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia podría entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué modalidades incluyen sustituciones y cuáles no.

Adicionalmente, me permito llamar la atención de la Señora Examinadora en el hecho que el uso de dicho término es ampliamente conocido en el área técnica de la presente solicitud, ya que indica la posibilidad de obtener la invención en diferentes modalidades. De hecho, como bien se sabe, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un conceptivo inventivo global con diferentes materializaciones. Por lo anterior, me permito resaltar que términos como el objetado y análogos, en lugar de restarle claridad a la materia reivindicada, conducirían a una persona medianamente versada en la materia establecer un punto de comparación para distinguir la presente invención del arte previo, así como a entender el alcance de cada una de las modalidades expuestas. Por lo tanto, considerando que el término “*opcionalmente*” hace parte del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera respetuosa solicito el retiro de la objeción a este respecto.

Así las cosas, y en vista de 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 los lineamientos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

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