

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2020/0011085**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“COMPUESTOS DERIVADOS DE (5,6,7,8-TETRAHIDRO1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)-BUTIL)-AMINO)-ÁCIDO BUTANOICO SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA INTEGRINA AVB6”**

Solicitantes: **PLIANT THERAPEUTICS, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 14939** notificado en septiembre 23 de 2021, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 69 reivindicaciones y se pone de presente lo siguiente:

- Las reivindicaciones 1 a 10, 12, 13, 15, 16, 18, 20, 22 a 24, 29, 32, 33, 59, 61, 62 y 64 a 69 se han redactado de tal forma que ahora son claras y concisas.
- El examinador objetó las reivindicaciones 1 a 10, 12, 13, 15, 16, 18, 20, 22, 23, 24, 29, 32, 33, 59, 61, 62, 65, 66, 67, 68 y 69 por falta de claridad debido a que incluían el término "opcionalmente". A este respecto, se pone de presente que las reivindicaciones 1-10, 12, 13, 15, 16, 18, 20, 22, 23, 24, 29, 32, 33, 59, 61, 62, 65, 66, 67, 68 y 69 han sido redactadas de tal forma que dicha expresión ha sido reemplazada por "sustituido o no sustituido" y/o "sustituidos o no sustituidos" dependiendo del contexto.
- Las reivindicaciones 7, 8, 9, 29, 32, 62, 64 y 65 han sido redactadas de tal forma que ahora explícitamente indican la condición de la reivindicación 1 de que cualquier átomo de carbono [de R2]unido directamente a un átomo de nitrógeno no está sustituido o sustituido por una fracción distinta a un halógeno.

- Asimismo, vale la pena resaltar que en la descripción de la presente solicitud se ejemplifican casi 800 compuestos, con grupos sustituyentes muy diversos que caen dentro del alcance de los compuestos reivindicados en la presente solicitud y en consecuencia, consideramos que una delimitación únicamente a los ejemplos correspondería a una delimitación indebida por cuanto el alcance del nuevo pliego reivindicatorio comprende compuestos estructuralmente y funcionalmente similares a los ejemplificados y deberían poder mantenerse en las reivindicaciones.

Teniendo en cuenta las anteriores modificaciones y aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Título

De acuerdo con las sugerencias del Examinador, se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera: "COMPUESTOS DERIVADOS DE (5,6,7,8-TETRAHIDRO1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)-BUTIL)-AMINO)-ÁCIDO BUTANOICO SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA INTEGRINA AVB6".

3. Nivel inventivo

El Examinador concluye que la materia de invención reivindicada en las reivindicaciones 1 a 69 de la presente solicitud de patente carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos WO2018009501 (D1) y US20020010176 (D2). Sin embargo, se pone de presente que no se comparte la afirmación del Señor Examinador por las siguientes razones:

Mientras que los compuestos de las presentes alegaciones contienen una cadena de hidrocarburos interrumpida por una amina, D1 sólo revela compuestos que contienen una cadena de hidrocarburos interrumpida por una amida (véase D1, párrafo [0006]), en lugar de una amina como sugiere el examinador. Por lo tanto, la modificación de los compuestos de D1 según lo sugerido por el examinador requiere dos cambios: 1) reemplazar la amida con una amina, y 2) agregar un grupo metileno en lugar del grupo amida carbonilo eliminado. Ninguno de estos cambios es sugerido por D1. D1 requiere explícitamente que una amida esté presente en cada compuesto (ver D1, párrafo [0006]), y por lo tanto, no contiene ninguna sugerencia para reemplazar esta amida con otro grupo funcional para obtener los compuestos reclamados en la presente solicitud. Además, la modificación de los compuestos de D1 para obtener los compuestos de las presentes reivindicaciones (es decir, la sustitución de la amida, -NHC(O)-, por una amina, -N(R)-) implica cambiar la longitud de la cadena de hidrocarburos de los compuestos. En contraste, D1 exige explícitamente que todos los compuestos contengan una cadena de hidrocarburos de una sola longitud (véase D1, apartado [0006]).

Con respecto a que una persona versada en la materia estaría motivada por la divulgación de D2 para modificar específicamente los compuestos de D1 de tal manera de obtener los compuestos de la presente solicitud, respetuosamente se pone de presente que tampoco se comparte dicha afirmación. El grupo presentado en D2 contiene una estructura central que contiene 8 posiciones variables de nivel superior diferentes (véase D2, párrafo [0028]), cada una de las cuales puede seleccionarse entre numerosos grupos funcionales ampliamente definidos (véase D2, gráficos de párrafos [0029] a [0369]). No hay nada que lleve específicamente a una persona versada en la materia a modificar los compuestos de D1 en cualquiera de esas posiciones, y mucho menos específicamente a incluir una cadena de hidrocarburos interrumpida por una amina. Además, D2 revela al menos 126 compuestos ejemplares, de los cuales sólo ocho contienen una cadena de hidrocarburos interrumpida por una amina (ver D2, compuestos 10-11 [página 33], 21-2 [página 45], 19 [página 63], 20 [página 64], XI [página 66], XII [página 66] y XXIII [página 67]). Tampoco hay datos biológicos en D2 que llamen la atención sobre ningún compuesto divulgado en particular, y mucho menos sobre estos compuestos en particular, ya que los datos biológicos divulgados en D2 no especifican la actividad de ningún compuesto individual (ver D2, párrafos [1536] y [1537]). Incluso si se tomara estos compuestos como enseñanza de una cadena de hidrocarburos interrumpida por una amina, que no lo hacen, la posición en la que la amina en estos compuestos interrumpe la cadena de hidrocarburos es diferente de la posición en la que la cadena de hidrocarburos de los compuestos de la presente solicitud es interrumpida por una amina. Los compuestos divulgados en D2 contienen 1 grupo CH₂ (ver compuestos D2 21-2, 19 y 20), o 2 grupos CH₂ (ver D2, compuestos 10-11, XI, XII, y XXIII) entre el heterociclo y la amina, mientras que las afirmaciones de la presente solicitud solo incluyen compuestos con 4 grupos CH₂ entre el heterociclo y la amina. Además, si bien D2 revela por separado los compuestos que contienen una cadena de hidrocarburos interrumpida por una amina y los compuestos que contienen una cadena de hidrocarburos terminada por una amina y un ácido carboxílico (como en las reivindicaciones de la presente solicitud), ninguno de los compuestos que contienen una cadena de hidrocarburos interrumpida por una amina contiene también una cadena de hidrocarburos terminada por una amina y un ácido carboxílico. Por el contrario, todos los compuestos de D2 que contienen una amina en la cadena de hidrocarburos tienen la cadena de hidrocarburos terminada con un grupo arilo o heteroarílico y un ácido carboxílico. Por lo tanto, una persona versada en la materia, de hecho, sería alejada por D2 de la preparación de compuestos que contienen una cadena de hidrocarburos interrumpida por una amina, y terminada por una amina y un ácido carboxílico.

De otro lado, se aclara que D1 solo proporciona datos que muestran la eficacia de los compuestos divulgados en el mismo en la unión $\alpha\beta 3$ integrinas (ver D1, Tabla 1), y guarda silencio sobre el uso de los compuestos en D1 para inhibir $\alpha\beta 6$ integrinas. D2 aporta datos que demuestran la eficacia de los compuestos comunicados en el mismo en α de unión $\beta 3$ y $\alpha\beta 5$ integrinas (ver D2, párrafos [1536] y [1537]), pero sólo alega que los compuestos divulgados en el mismo pueden utilizarse como inhibidores α contra $\beta 6$ (véanse los apartados D2 [0002], [1106]) y no proporciona datos que respalden esta alegación. Además, los datos biológicos divulgados en D2 no especifican

la actividad de ningún compuesto individual en la unión α contra β 3 y α contra β 5 integrinas (ver los párrafos de D2 [1536] y [1537])y, por lo tanto, no indican cuál de las numerosas especies posibles abarcadas por el género divulgado podría ser eficaz c/inhibidores dev β 3 y α v β 5,o α v β 6. Por lo tanto, no habría razón para que una persona en la materia mirara específicamente al subconjunto del género D2 que contiene compuestos con una cadena de hidrocarburos interrumpida por una amina para modificar los compuestos de D1.

Por último, incluso sin tener en cuenta el hecho de que los datos biológicos divulgados en D1 y D2 (con carácter general) se dirigen a la inhibición de α contra β 3 (D1 y D2) (ver el cuadro 1 de D1, y párrafo 1536 de D2),o α contra β 5, los datos divulgados en la presente solicitud demuestran una capacidad superior de los compuestos para unirse a las integrinas en relación con los compuestos de D1 o D2. Muchos de los compuestos divulgados en la presente solicitud presentan un CI50 de <50 nm en un ensayo de unión basado en la proximidad para α contra β 6 (ver los cuadros B-1 y B-2 en el párrafo [0940] de la presente solicitud, compuestos 17, 19 y 21, por ejemplo). Por el contrario, el IC50 más bajo de cualquier especie en D1 para la unión α v β 3 es <100 nM (ver D1, Tabla 1). D2 se limita a afirmar que "se ensayaron compuestos representativos de las presentes reivindicaciones y se constató que se unían a la integrina α v β 3. En general, se encontró que estos compuestos tenían valores de IC50 inferiores a aproximadamente 100 nM en el ensayo SPA" (ver D2, párrafo [1536]) y "Se probaron compuestos representativos de las presentes declaraciones y, en general, se encontró que inhibían $\geq 50\%$ la unión de células expresas de α v β 5 a placas recubiertas con vitronectina a concentraciones de aproximadamente 1 μ M" (ver D2, párrafo [1537]). Por lo tanto, una persona versada en la materia no esperaría razonablemente alcanzar la capacidad de unión exhibida por los compuestos abarcados por las afirmaciones instantáneas seleccionando características específicas de numerosas posibilidades reveladas en D1 y D2 y luego combinando esas características para obtener los compuestos actualmente reclamados.

Teniendo en cuenta que dicha diferencia no es enseñada ni sugerida por los documentos citados por si solos o combinados, es claro que la presente invención SI cumple con el requisito de nivel inventivo del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina frente a las enseñanzas de dichos documentos. En consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

5. Pago por concepto de un nuevo examen de la presente solicitud

Se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad. Se anexa comprobante.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 69 reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones voluntarias
- Comprobante de pago por concepto de solicitud de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg/P5492



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0011085 Recibo: 21-126299 Fecha: 16/12/2021	CASTELLANOS & CO NI: 8.001.746.411 Pago PSE No: 616815 CUS: 1249048822
---	---

Patente PCT
COMPUESTOS DERIVADOS DE (5,6,7,8-TETRAHIDRO1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)-BUTIL)-AMINO)-ÁCIDO
BUTANOICO SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA INTEGRINA ?LFA V ?ETA6

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,160,500	\$ 1,160,500
TOTAL					\$ 1,160,500



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0011085 Recibo: 21-126306 Fecha: 16/12/2021	CASTELLANOS & CO NI: 8.001.746.411 Pago PSE No: 616825 CUS: 1249080420
---	---

Patente PCT
COMPUESTOS DERIVADOS DE (5,6,7,8-TETRAHIDRO1,8-NAFTIRIDIN-2-IL)-BUTIL)-AMINO)-ÁCIDO
BUTANOICO SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA INTEGRINA ?LFA V ?ETA6

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680