

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. **NC2019/0013706**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“COMPUESTOS Y COMPOSICIONES PARA INDUCIR LA CONDROGÉNESIS”**

Solicitante: **NOVARTIS AG**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

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. **19615** notificado electrónicamente el 13 de diciembre de 2021, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción de Patentabilidad

El examinador ha indicado que *“el objeto de las reivindicaciones 15 y 16 no es patentable, toda vez que se relacionan con un método para inducir la producción de cartílago hialino, o un método para inducir la diferenciación de células progenitoras condrogénicas en condrocitos maduros”*. En dicho respecto, el solicitante respetuosamente disiente de la opinión del examinador toda vez que los métodos reclamados son métodos llevados a cabo *in vitro*, tal como se señala en la anterior reivindicación 15 cuando se divulga: *“Un método para inducir la producción de cartílago hialino, o un método para inducir la diferenciación de células progenitoras condrogénicas en condrocitos maduros, que comprende el contacto de células progenitoras condrogénicas in vitro con (...)”*. De modo tal que la objeción en cuestión deviene abstracta.

De esta forma, las nuevas reivindicaciones contienen materia patentable, conforme a las disposiciones de la Decisión 486.

2. Modificación al Título

El examinador ha indicado que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Siguiendo la recomendación del examinador, se informa que el título se ha modificado para recitar: **“COMPUESTOS**

CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co

DERIVADOS DE 5-HIDROXI-3-(PIRIDIN-3-IL)-7-OXABICICLO [2.2.1]HEPTAN-2-CARBOXAMIDA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN”.

3. 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 dieciséis (16) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluye la anterior reivindicación 14.
- Se incluyó la nueva reivindicación 5, la cual se encuentra soportada en la descripción inicialmente presentada y en las reivindicaciones originales.
- Se modificó la anterior reivindicación 1 a fin de:
 - Restringir la definición del radical R²
 - Eliminar la expresión “*alternativamente, R⁵ y R⁶ (...) seleccionados de N, O y S*”.
- Se modificó la anterior reivindicación 3 con el propósito de limitar la definición de R² a “*fenilo, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de cloro, flúor, trifluormetilo, trifluormetoxi, ciano, fenilo sustituido con halo*”.
- Se modificó la anterior reivindicación 3 con el fin de limitar la definición de R² a “*fenilo sustituido con 3,4-dicloro; 2-trifluormetilo; 3-trifluormetilo; 3-ciano-4-cloro; 2-ciano-4-cloro; 3-fluor-4-cloro; 3-trifluormetoxi; 3-fluor-4-trifluormetoxi; o 3-cloro-4-(2-fluorfenilo)*”.
- Se modificó la anterior reivindicación 5 a fin de limitar la definición de R³ a “*piridin-4-ilo no sustituido o sustituido con 2-metilo; 2-trifluormetilo; 2-metoxi; 2-amino; 2-fluor; 2,3-difluor; o 2,5-difluor*”.
- Se reemplazó el enlace gramatical “*donde*” por “*caracterizado porque*”.
- Se eliminó el término “*uno o más*” de la anterior reivindicación 13.
- Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron reenumeradas de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, así como en las reivindicaciones originales.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

4. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

De conformidad con las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, puede establecerse que las nuevas reivindicaciones son claras y concisas. De este modo, la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

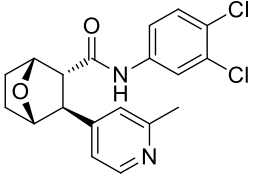
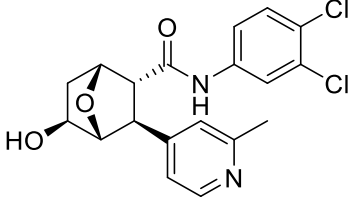
5. Nivel inventivo

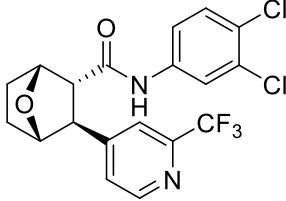
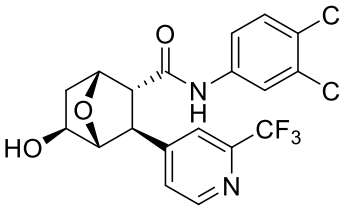
El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 09 de junio de 2017.

En esta oportunidad se han citado los documentos WO2015175487 (D1) y WO0222620 (D2).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es tanto novedosa como inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

El solicitante respetuosamente manifiesta que contrario a la opinión del examinador, la presente invención es inventiva frente al estado de la técnica citado. En dicho respecto, a continuación se presentan datos comparativos con dos ejemplos, que muestran que los compuestos hidroxilados de la presente invención tienen una solubilidad significativamente mayor en comparación con los compuestos no hidroxilados.

		Solubilidad (HT-Eq pH 6.8 (µM))
WO15175487 (D1) (estado de la técnica más cercano)	 Compuesto 69	3
Presente Solicitud		105

	Compuesto 77a	
		5
Presente Solicitud	 Compuesto 145a	90

Dicha ventaja demuestra la existencia de nivel inventivo frente a los compuestos de D1 (documento del arte previo más cercano a la presente invención). En consecuencia, la presente solicitud presenta nivel inventivo.

Adicionalmente, aunque se reconoce que cada jurisdicción tiene la autonomía respectiva para decidir en temas de Propiedad Industrial, sí resulta un antecedente de patentabilidad importante, el hecho de que la presente invención ha sido concedida por la Oficina de Patentes de Cuba.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1 y D2, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 16 presentadas junto con este memorial. Por lo tanto, la invención no es obvia en vista de las divulgaciones de los documentos D1 y D2, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Es de mencionar que las 6 reivindicaciones adicionales a la décima, fueron pagadas mediante recibos No. 19-103730 de 05 de diciembre de 2019 y No. 20-28496 de 28 de abril de 2020.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación. Adicionalmente, se presenta comprobante de pago de tasas oficial correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad.

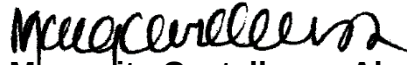
6. Conclusión

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.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por dieciséis (16) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a la solicitud.
- Comprobante de pago en línea por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,

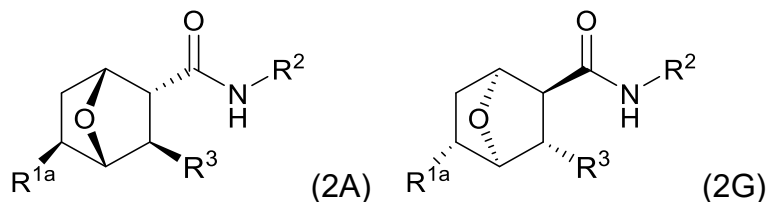

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P5334

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (2A) o (2G), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



caracterizado porque

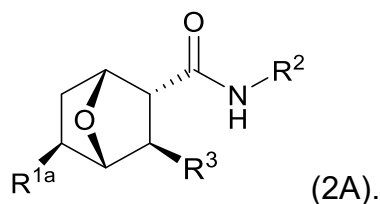
R^{1a} es hidroxilo.

R² es fenilo; donde R² está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con halo; C₁₋₆alcoxi; C₁₋₆alcoxi sustituido con halo; ciano; C₁₋₆alquilosulfonilo; fenilo no sustituido o sustituido con halo o C₁₋₆ alquilo;

R³ es piridilo, no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo sustituido con halo; C₁₋₆alcoxi
-NR⁵R⁶; y

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente hidrógeno o C₁₋₆alquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque dicho compuesto es de Fórmula (2A)



3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R² es fenilo, sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo sustituido con halo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R² es fenilo sustituido con 3,4-dicloro; 2-trifluormetilo; 3-trifluormetilo; 3-ciano-4-cloro; 2-ciano-4-cloro; 3-fluor-4-cloro; 3-trifluorometoxi; 3-fluor-4-trifluorometoxi; o 3-cloro-4-(2-fluorfenilo).

5

5. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R³ es piridilo no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de manera independiente a partir de flúor, trifluormetilo, metilo y metoxi.

10

6. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque R³ es piridin-4-ilo no sustituido o sustituido con 2-metilo; 2-trifluormetilo; 2-metoxi; 2-amino; 2-fluor; 2,3-difluor; o 2,5-difluor.

15

7. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

8. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-3-(2-metilpiridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

9. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-fluorpiridin-4-il)-5-hidroxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

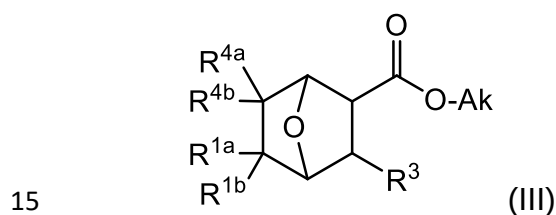
10. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenil)-3-(2-fluorpiridin-4-il)-5-hidroxi-

7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es (1R,2R,3S,4R,5S)-N-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-3-(2-(trifluormetil)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto es (1S,2S,3R,4S,5R)-N-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-3-(2-(trifluormetil)piridin-4-il)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto que tiene la Fórmula (III)



caracterizado porque Ak es C₁₋₆ alquilo;

R³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; donde R³ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilo sustituido con halo, C₁₋₆alcoxi o -NR⁵R⁶;

R^{1a} es hidroxilo;

R^{1b}, R^{4a}, y R^{4b} son hidrógeno;

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

alternativamente, R⁵ y R⁶ junto con átomo de nitrógeno al cual están unidos en -NR⁵R⁶ forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

14.Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable o portadores farmacéuticamente aceptables.

5

15. Un método para inducir la producción de cartílago hialino, o un método para inducir la diferenciación de células progenitoras condrogénicas en condrocitos maduros, caracterizado porque comprende el contacto de células progenitoras condrogénicas *in vitro* con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y opcionalmente, en combinación con un segundo agente terapéutico; de modo de inducir la diferenciación de células progenitoras de condrocitos en condrocitos maduros productores de matriz extracelular de cartílago hialino.

15 16.Un método de la reivindicación 15, caracterizado porque dicha etapa de contacto se produce en una matriz o un andamio biocompatible.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0013706
Recibo: 22-18054
Fecha: 04/03/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 644274
CUS: 1353281216

Patente PCT
COMPUESTOS DERIVADOS DE 5-HIDROXI-3-(PIRIDIN-3-IL)-7-OXABICICLO [2.2.1]HEPTAN-2-CARBOXAMIDA
Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

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	\$ 1,191,500	\$ 1,191,500
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 1,367,500