

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. NC2021/0007442**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“COMPUESTOS DE 1,3,4-OXADIAZOLONA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN, COMO INHIBIDORES DE LA CINASA PIM”**.

Solicitante: **NIPPON SHINYAKU CO., LTD.**

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. 10793** notificado en junio 29 de 2023, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Reivindicaciones relativas a un uso

Teniendo en cuenta la objeción elevada a las reivindicaciones 13 y 14 por referirse a materia que corresponde a un uso en Colombia, amablemente señalamos que dichas reivindicaciones 13 y 14 (nuevas reivindicaciones 18 y 19) han sido modificadas con el fin de referirse a materia patentable. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 14 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 DE 1,3,4-OXADIAZOLONA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN, COMO INHIBIDORES DE LA CINASA PIM".

Teniendo en cuenta las anteriores 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.

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 20 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada.

Se han agregado nuevas reivindicaciones independientes y dependientes para enumerar compuestos específicos, con el fin de garantizar la protección de un producto en desarrollo para su lanzamiento al mercado. Así mismo, se han modificado las reivindicaciones para darle claridad a la invención y superar las objeciones realizadas por el examinador. Las reivindicaciones han sido reenumeradas y las dependencias se han modificado de acuerdo con los cambios realizados.

La Reivindicación 1 se modifica para eliminar el lenguaje "R13 es un átomo de hidrógeno o alquilo" porque la misma materia ya se menciona en las dos líneas anteriores (a saber, "R¹¹, R¹³ y R¹⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo"). Además, la Reivindicación 1 se modifica para recitar, después de la cláusula "(e) cuando L es L-1," que "A es un grupo heterocíclico no aromático ~~o un grupo carbocíclico no aromático~~, un grupo carbocíclico no aromático, o un grupo carbocíclico aromático." El soporte en la descripción se puede encontrar, por ejemplo, en la página 10, las dos últimas líneas, hasta la primera línea de la página 11 y en la página 38, las tres últimas líneas, de la traducción al inglés de la especificación PCT.

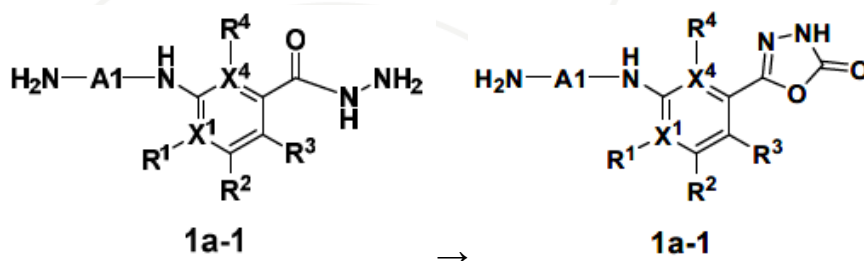
Así mismo, indicamos que la descripción ha sido modificada debido a que contenía varios errores tipográficos y de escritura. Sin embargo, es importante resaltar que dichas modificaciones no corresponden a nueva materia.

4. Descripción

La descripción se modifica para corregir varios errores tipográficos y de escritura que se cometieron involuntariamente, sin intención de engañar, al preparar la descripción original en japonés de esta solicitud de etapa nacional o su traducción al inglés. Cualquier persona con habilidad en el arte que lea la descripción en su conjunto reconocería todos esos errores como errores tipográficos o de escritura a partir del texto circundante y los esquemas de reacción química.

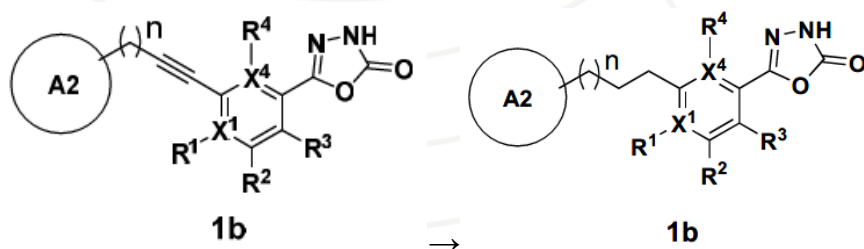
En particular, la Tabla 1 que aparece en la página 74 de la Descripción se modifica de la siguiente manera.

- La fórmula química del Compuesto 1a-1 presentada bajo el encabezado "Proceso de preparación a-1" se modifica de la siguiente manera.



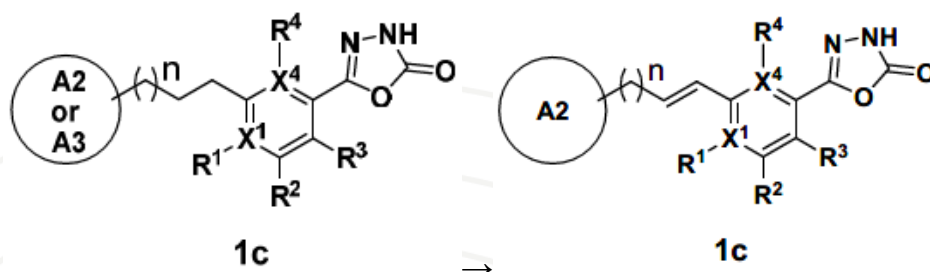
Se puede encontrar soporte para esta modificación, por ejemplo, en la página 91, línea 1 a página 92, línea 8 y la página 93, línea 3 a línea 10 de la descripción de la presente solicitud, que muestran el Compuesto 6a-1 y luego el esquema de síntesis de 6a-1 → 7a-1 → 1a-1.

- La fórmula química del Compuesto 1b presentada bajo el encabezado "Proceso de preparación b" se modifica de la siguiente manera.



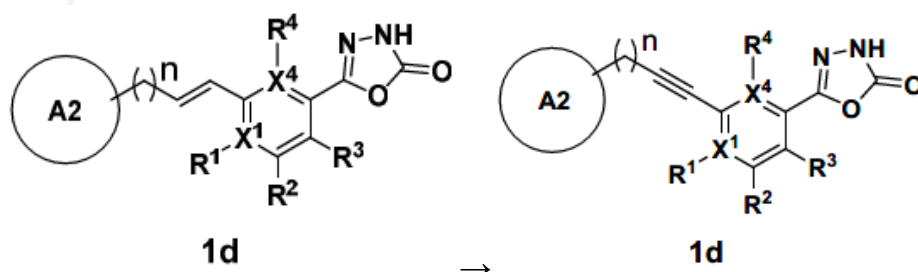
El soporte para esta modificación se puede encontrar, por ejemplo, en la página 91, línea 1 a página 92, línea 8 y la página 93, línea 3 a línea 10 de la descripción de la presente solicitud, que muestra el Compuesto 6b y luego el esquema de síntesis de 6b → 7b → 1b.

- La fórmula química del Compuesto 1c presentada bajo el encabezado "Proceso de preparación c" se modifica de la siguiente manera.



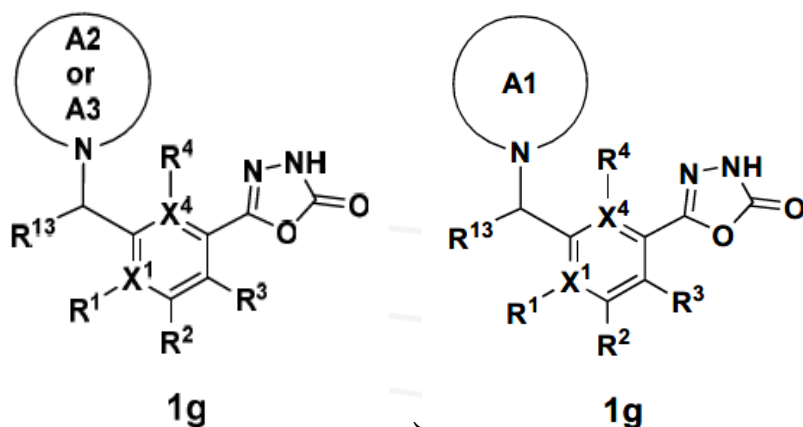
El soporte para esta modificación se puede encontrar, por ejemplo, página 92, línea 9 a página 93, línea 2 y la página 93, línea 3 a línea 10 de la descripción de la presente solicitud, que muestra el Compuesto 6c y luego el esquema de síntesis de 6c → 7c → 1c.

- La fórmula química del Compuesto 1d presentada bajo el encabezado "Proceso de preparación d" se modifica de la siguiente manera.



El soporte para esta modificación se puede encontrar, por ejemplo, en la página 91, línea 1 a página 92, línea 8 y la página 93, línea 3 a línea 10 de la descripción de la presente solicitud, que muestra el Compuesto 6d y luego el esquema de síntesis de 6d → 7d → 1d.

- Por último, la fórmula química del Compuesto 1g presentada bajo el encabezado "Proceso de preparación g" se modifica de la siguiente manera.



El soporte para esta modificación se puede encontrar, por ejemplo, en la página 110, línea 6 a línea 19 de la descripción de la presente solicitud, que muestra el esquema de síntesis del Compuesto 1g, es decir, 4-1 → 6g → 7g → 1g.

Además, el esquema de reacción química [Chem. 10] que aparece en la página 103, línea 5 a línea 18 de la descripción se modifica para corregir el átomo de flúor "F" unido en la posición del polo sur del Compuesto 2-2 (el compuesto inicial) a "R2", como se muestra en los compuestos posteriores.

Además, el esquema de reacción química [Chem. 14] que aparece en la página 119, línea 19 a página 120, línea 17 de la descripción se modifica para corregir el sustituyente "A4" a "A2 o A3", como se introduce por el Compuesto 14d en el paso 1.

Ninguna nueva materia se introduce mediante ninguna de las modificaciones realizadas en la descripción.

5. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

Con respecto a las objeciones realizadas a las reivindicaciones 1, 3, 4, 6, 7, 8 y 10 por no ser concisas, amablemente indicamos que dichas reivindicaciones han sido modificadas de manera que se ha especificado el número de átomos y heteroátomos y el tipo de heteroátomos para cada sustituyente. Por lo tanto, las objeciones a este respecto se deben tener por superadas.

Por otro lado, considerando la objeción elevada a la reivindicación 2 por no ser clara ya que se define que " X^2 es un átomo de carbono" pero en la reivindicación 1 no se encuentra ninguna definición para X^2 , atentamente señalamos que había un error tipográfico, así las cosas, se ha reemplazado X^2 por X^4 . Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Por su parte, teniendo en cuenta la objeción realizada a la reivindicación 10 por no ser clara, indicamos que dicha reivindicación 10 contiene el "*dihaloalquilo*" superfluo para R¹. De esta forma, se ha corregido para que sea "*dihaloalcoxi*". Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Finalmente, con respecto a la objeción realizada a la reivindicación 12 por no ser clara, señalamos amablemente que amablemente se ha modificado para recitar un excipiente farmacéuticamente aceptable como un ingrediente adicional de la composición. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y modificaciones realizadas al nuevo pliego reivindicatorio, es claro que el mismo cumple con los lineamientos y disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6. Novedad

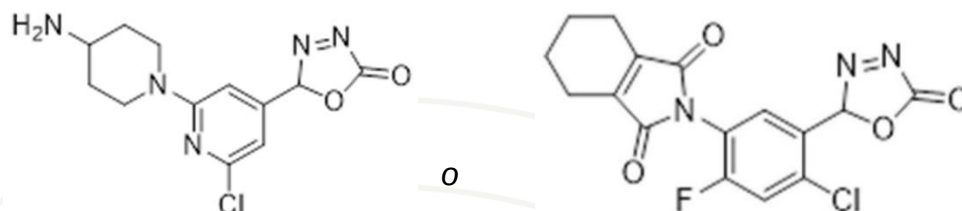
La materia de invención recitada en la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de novedad frente a un documento del estado de la técnica de la siguiente manera:

- Reivindicación 1: Novedad frente al documento WO2005026149 (D1).

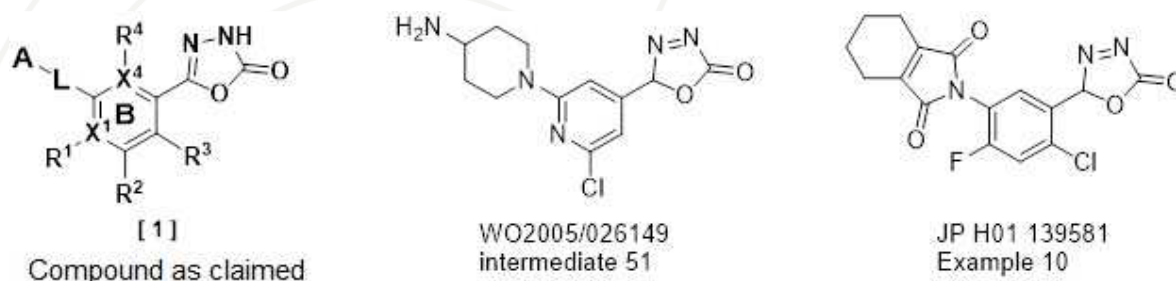
Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es novedosa frente al documento citado. Veamos:

D1 ha sido citado previamente por el Examinador Europeo en la Opinión de Búsqueda Europea (ESO), y el Examinador negó la novedad de las reivindicaciones basadas en un compuesto específico revelado en D1, es decir, "Intermedio 51". Para abordar la objeción, se ha excluido el compuesto de las reivindicaciones, por ejemplo, incorporando la condición en la reivindicación 1

siempre que el compuesto no tenga la siguiente fórmula:



Además, también se ha eliminado el compuesto específico revelado en el Ejemplo 10 de la Publicación de Patente Japonesa (JP H10-139581), que también fue citado por el Examinador Europeo en la ESO y planteó una cuestión en cuanto a la novedad.



Por lo tanto, las reivindicaciones tal como han sido modificadas no se encuentran divulgadas en el documento D1 y por lo tanto, la presente invención es novedosa frente a D1.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es novedosa, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

7. Nivel Inventivo

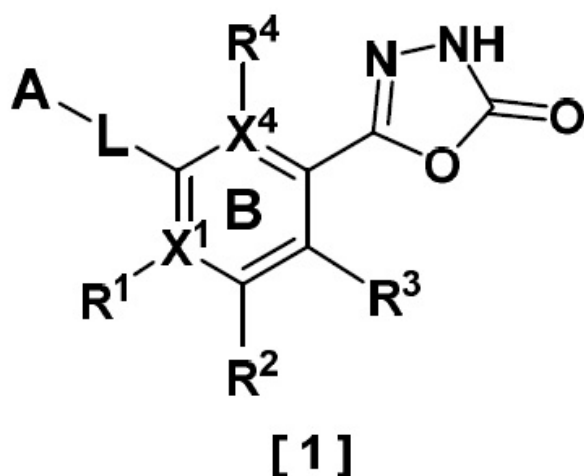
La materia de invención recitada en la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de nivel inventivo frente a un documento del estado de la técnica de la siguiente manera:

- Reivindicaciones 2 a 12: Nivel inventivo frente al documento WO2012129338 (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 inventiva frente al documento citado. Veamos:

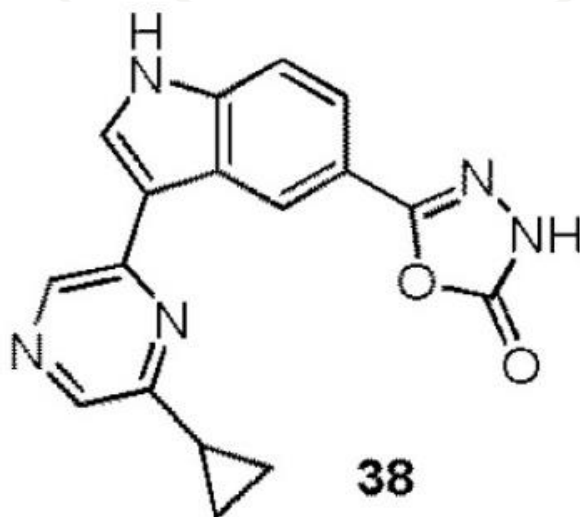
El Solicitante respetuosamente no está de acuerdo con la posición del Examinador por las siguientes razones.

La reivindicación 1 actualmente registrada se refiere a un compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de fórmula [1]:



Como se establece en los párrafos [0011] y [0013] de la descripción, el compuesto de la fórmula [1] o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato tiene un efecto inhibidor de la cinasa PIM, y por lo tanto es útil como agente terapéutico para enfermedades en las que participan las cinasas PIM.

El Examinador citó D2 y se refiere específicamente al Compuesto 38 en D2, que está representado por la siguiente fórmula:



Como se puede observar en la fórmula estructural mostrada anteriormente, la presente invención reivindicada difiere de D2 en el anillo oxadiazol y el grupo L-A unido en posición meta al anillo B de 6 miembros. Por lo tanto, el problema técnico objetivo subyacente de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto con actividad inhibidora de la cinasa PIM.

El problema técnico mencionado anteriormente en la presente invención se ha resuelto mediante la provisión de un compuesto de la fórmula anterior [1], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tal como se reivindica actualmente. Como se puede ver en los resultados de evaluación en las Tablas 56 a 65, los compuestos reivindicados actualmente exhibieron una actividad inhibidora de la cinasa PIM.

La estructura química general de los compuestos revelados en D2 es considerablemente diferente de la del compuesto actual de la fórmula [1]. Por lo tanto, incluso si una persona experta en la materia se refiriera a D2, no habría podido llegar al compuesto reivindicado, ya que no hay ninguna enseñanza clara o indicación en D2 que habría incitado a la persona experta a modificar los compuestos revelados con la expectativa de resolver el problema técnico subyacente.

Esta deficiencia en D2 no puede superarse con los demás documentos citados, ya que D1 no proporciona ningún incentivo para cambiar las estructuras de los compuestos de D2 para llegar a los compuestos actualmente reivindicados con el anillo oxadiazol y el grupo L-A unidos en posición meta al anillo B de 6 miembros.

En ausencia de cualquier indicación en la dirección de modificar los compuestos del estado de la técnica y sin utilizar conocimientos previos inadmisibles, una persona experta en la materia que busque resolver el problema técnico objetivo de la invención reivindicada no habría llegado a la materia de la presente invención reivindicada, incluso si se considerara la combinación de D1 y D2. Esta no obviedad de los compuestos actuales está claramente respaldada por las pruebas experimentales presentadas en la solicitud, que demuestran una excelente actividad inhibidora de la cinasa PIM de los compuestos actuales, lo que no se podría esperar del estado de la técnica citado que solo describe compuestos sustancialmente diferentes.

A la luz de lo anterior, es evidente que una persona experta no habría llegado a la presente invención mediante una mera consideración del arte previo. Por lo tanto, se debe reconocer el paso de la invención.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es inventiva, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

8. 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.

9. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones
- Descripción modificada

Señor Director,



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

P5592/sg



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0007442
Recibo: 23-225931
Fecha: 08/11/2023

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Pago PSE No: 890935
CUS: 264584950

Patente PCT
COMPUESTO DE 1,3,4-OXADIAZOLONA Y FÁRMACO

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000