

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. **NC2021/0004279**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“COMPUESTOS DERIVADOS DE HETEROCICLIL/HETEROARIL/AMINOÁCIDO-(5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL) COMO INHIBIDORES DE LA INTEGRINA AVB6 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”**

Solicitante: **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. 16760** notificado el 13 de octubre de 2023, y para el cual solicité oportunamente prórroga el pasado 12 de diciembre de 2023, 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 150 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- Se ha revisado el contenido a lo largo de las reivindicaciones, a fin de traducir todos los términos que anteriormente se encontraban en inglés.

- El contenido de la reivindicación independiente 1 ha sido restringido para reflejar más fielmente los compuestos ejemplificados en la Figura 1 y la Figura 2.
- No se incluye las anteriores reivindicaciones 4 y 102-103.
- Las anteriores reivindicaciones 127 a 140 han sido ajustadas para introducir limitaciones que hacen referencia a en qué reivindicación se define cada sustituyente.
- Las anteriores reivindicaciones 2, 5, 9, 17, 42-44, 54, 59, 65, 74-75, 79, 86-88, 92-100, 107-112, 114-118, 120-122, 141-142, y 145-151 han sido modificadas en función de las reivindicaciones de las que dependen, a fin de corregir errores tipográficos menores y/o para actualizar sus dependencias.
- No se ha adicionado materia nueva.

Estas modificaciones no amplían el objeto inicialmente solicitado y se encuentran debidamente soportadas en la Descripción, según se allegó inicialmente.

2. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

2.1. Idioma

Las reivindicaciones son objetadas por carecer de claridad y concisión, al contener términos en un idioma diferente al castellano.

En respuesta a esta objeción y de acuerdo con lo indicado anteriormente, se ha realizado una revisión general del texto de las reivindicaciones, ajustando las traducciones pertinentes. Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones no presentan términos en inglés.

2.2. Reivindicación 1

La reivindicación 1 es objetada porque enumera una infinidad de compuestos que no encuentran respaldo en la Descripción.

En este sentido, respetuosamente expresamos nuestro desacuerdo con la opinión el Examinador. Apreciamos la sugerencia de delimitar los sustituyentes, pero los

ejemplos en la solicitud tal como se presentó respaldan una gama más amplia de sustituyentes en comparación con los sugeridos por el Examinador.

Sin embargo, a fin de acelerar el trámite, sin aceptar los méritos de la objeción, y de acuerdo con las indicaciones del Examinador, la reivindicación independiente 1 ha sido restringida conforme a los compuestos ejemplificados en la Figura 1 y la Figura 2, permitiendo abarcar una generalización razonable de los ejemplos.

En todo caso, es importante señalar que solicitud tal como fue presentada incluye 365 compuestos que ejemplifican numerosos grupos sustituyentes diversos y datos biológicos (ver, por ejemplo, la Figura 1 y la Figura 2). La solicitud presentada también ejemplifica esquemas generales y procedimientos sintéticos que se pueden aplicar para preparar los compuestos enumerados, así como compuestos adicionales que caen dentro del alcance completo del género. Véanse, por ejemplo, los párrafos [0146], [0149], [0151]-[0152] y [0164]-[0198] en la Descripción tal como se presentó en fase internacional.

Por lo tanto, las presentes reivindicaciones están debidamente soportadas por la solicitud tal como fue presentada y no carecen de claridad o concisión.

2.3. Múltiples reivindicaciones independientes

El pliego reivindicatorio ha sido objetado por incluir múltiples reivindicaciones independientes.

A este respecto, se desea indicar que la legislación aplicable, es decir la Decisión 486 no establece un límite en el número de reivindicaciones independientes por categoría. El único requisito establecido en la legislación es el de mantener la unidad de invención, permitiendo que una invención o un grupo de invenciones puedan ser reclamadas en una solicitud, siempre y cuando estén cobijadas por un único concepto común inventivo, lo que sucede en el presente caso.

Tal como puede establecer una persona medianamente versada en la materia, las reivindicaciones según se presentan hacen referencia a diferentes modalidades de la invención, debidamente soportadas por la Descripción y cobijadas por un único concepto común inventivo.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones independientes presentadas cumplen con los requisitos establecidos en la legislación y resultan aceptables.

2.4. Sobre las reivindicaciones 127-140

Se objetó el contenido de las reivindicaciones 127-140 por contener sustituyentes que no están definidos.

En respuesta a esta objeción y de acuerdo con lo indicado anteriormente, se ha modificado el contenido de las reivindicaciones 127 a 140, a fin de introducir limitaciones que hacen referencia a la reivindicación en la que se define cada sustituyente. En consecuencia, las reivindicaciones resultan más claras y concisas.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, se establece que la presente invención cumple con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Descripción

Se agradece la observación del Examinador frente al uso de la unidad de medida “nm” la cual corresponde realmente a “nM”, para los ejemplos biológicos.

En respuesta a esta observación se ha modificado la Descripción, corrigiendo esta unidad en los ejemplos biológicos respectivos, según aplica. Es importante indicar que algunas medidas sí corresponden a “nm” cuando se refiere a medidas de señal.

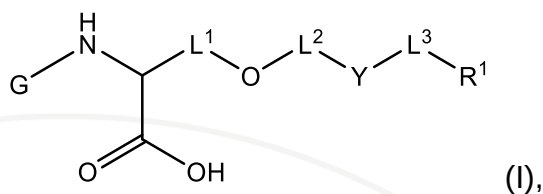
De otro lado, en virtud de lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486, se ha corregido la nomenclatura de algunos compuestos, reemplazando “(1r,3r)” o “(1r,3R)” con “(1R,3R)”; “(1r,3s)” o “(1r,3S)” con “(1R,3S)”; “(1s,3r)” con “(1S,3R),” y “(1s,3s)” o “(1s,3S)” con “(1S,3S)”.

En vista de que estas modificaciones no amplían la divulgación inicial, se solicita atentamente tener en cuenta la Descripción modificada.

4. Nivel Inventivo

El Examinador afirma que las enseñanzas contenidas en el documento D1: WO2018049068 afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

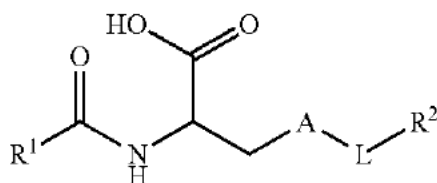
Respetuosamente expresamos nuestro desacuerdo con la opinión del Examinador. La presente reivindicación 1 enumera un compuesto de Fórmula (I) (reproducido a continuación) que abarca un éter intracadena entre L1 y L2:



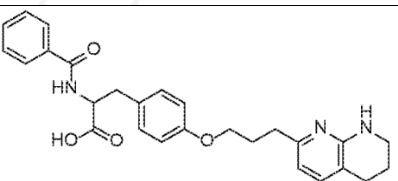
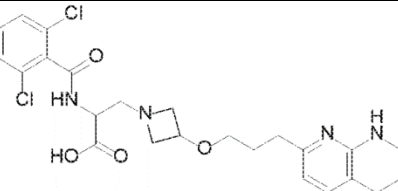
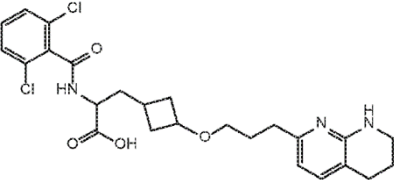
en donde, en parte, L^1 es C_2 - C_4 alquileo sustituido o no sustituido por R^4 , L^2 es un enlace o C_1 - C_3 alquileo sustituido o no sustituido por R^4 , L^3 es C_2 - C_4 alquileo, Y es un enlace o C_4 cicloalquileo, y en donde R^4 es como se define en las reivindicaciones.

Ahora bien, el documento D1 divulga un compuesto de Fórmula (I) (reproducido a continuación) que enumera distintos grupos (designados por A y L) en la posición correspondiente al éter intracadena en las presentes reivindicaciones, donde -A-L- es - A^1 - L^1 -, - A^2 - L^2 -, o A^3 . A^1 es C_3 - C_8 cicloalquileo, C_3 - C_8 cicloalquilenilo, C_6 - C_{14} arileno, heteroarileno de 5 a 10 miembros o heterociclileno de 3 a 12 miembros, en donde cada grupo está independientemente y opcionalmente sustituido por R_{10} . A^2 es C_3 - C_8 alquileo o C_3 - C_8 alquilenilo, en donde cada grupo está independientemente opcionalmente sustituido por R^9 . A^3 es C_5 - C_{10} alquileo o C_5 - C_{10} alquilenilo, en donde cada grupo está independientemente y opcionalmente sustituido por R^9 .

Como tal, el enlazador en D1 requiere un grupo cíclico (por ejemplo, - A^1 - L^1 -), un enlazador de 3 a 8 carbonos que contiene además un grupo cíclico (por ejemplo, - A^2 - L^2 -) o un enlazador de 5 a 10 carbonos (por ejemplo, A^3), entre el carbono alfa y el oxígeno. **Ninguno de estos grupos de D1 se superpone con los grupos citados en la posición correspondiente en las presentes reivindicaciones**, según lo reconoce el Examinador (la diferencia entre las reivindicaciones y D1 incluye “las posibilidades que se generan con las sustituciones de los enlazadores L_1 , L_2 , L_3 e Y”).



Además, el género de D1 no requiere un éter intracadena y, si un éter intracadena está presente en una especie, cualquier éter intracadena debe estar separado del carbono sustituido con ácido carboxílico del género mediante un anillo y, más específicamente, C₃-C₈ cicloalquileo, C₃-C₈ cicloalquileo, C₆-C₁₄ arileno, heteroarileno de 5 a 10 miembros o heterociclono de 3 a 12 miembros (véase, por ejemplo, D1, [0053]-[0083], al menos Compuestos 1-18, 23, 25, 27-46, 55-64, 70-75 en la Tabla 1, y el Compuesto 99 en la Tabla 2, algunos de los cuales se han reproducido a continuación como referencia).

No. Compuesto en D1	Estructura
1	
28	
70	

Distintamente, las presentes reivindicaciones mencionan el éter intracadena separado del carbono sustituido con ácido carboxílico del género por un grupo etileno.

El Examinador sostiene que las modificaciones en los enlazadores son conocidas por una persona con conocimientos habituales en la técnica y realizar cambios estructurales en los enlazadores da como resultado cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionados con su actividad o con el efecto técnico que se puede esperar.

Respetuosamente expresamos nuestro desacuerdo con este acercamiento.

Tal como puede establecer una persona medianamente versada en la materia, D1 no sugiere deficiencia alguna de los compuestos allí descritos, ni sugiere modificaciones estructurales adicionales, y mucho menos modificaciones que

llegarían a los compuestos reivindicados. Incluso si una persona con conocimientos habituales en la técnica modificara el género de D1 (*lo cual no se sugiere en D1*), primero necesitaría identificar el enlazador entre varias otras posiciones para modificar, sin indicación alguna y para seleccionar el enlazador sobre cualquier otro de los otros sitios potenciales para modificar, luego seleccionar una modificación específica del enlazador implementando numerosas posibilidades, ninguna de las cuales se sugiere en D1, para llegar al enlazador como se describe en las presentes reivindicaciones.

Incluso si una persona con conocimientos habituales en la técnica modificara el género de D1 (*lo que no haría*), los compuestos ejemplificados y los datos correspondientes en D1 se desviarían del género reivindicado. D1 describe más de 120 compuestos (ver D1, Tabla 1) como **inhibidores de la integrina $\alpha V\beta 1$** , ninguno de los cuales contiene un éter intracadena que esté separado del carbono sustituido con ácido carboxílico por un grupo etileno como se indica en las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, una persona con conocimientos habituales en la técnica no estaría motivada a modificar los compuestos de D1 introduciendo un éter intracadena que esté separado del carbono sustituido con ácido carboxílico por un grupo etileno para llegar a los compuestos de las presentes reivindicaciones, que tienen actividad **tanto de $\alpha V\beta 1$ como de $\alpha V\beta 6$** .

Además, el Examinador sostiene que *“el solicitante no presentó argumentos que permitan identificar cuál es la ventaja técnica de los compuestos de las tablas TABLA B-1 y TABLA B-2 del capítulo descriptivo, frente a los compuestos del documento D1, específicamente en las tablas TABLA B-1 y TABLA B-2 puesto que los datos de actividad mostraron ser prácticamente iguales”*.

Respetuosamente expresamos nuestro desacuerdo con esta opinión.

La Tabla B-1 en el Ejemplo B1 de la Descripción presentada demuestra valores de IC₅₀ para numerosos compuestos. La Tabla B-2 proporciona valores de IC₅₀ para numerosos compuestos en el Ejemplo B1, Ejemplo B2 y Ejemplo B3. La Figura 1 y la Figura 2 en la Descripción demuestran la actividad **tanto de $\alpha V\beta 1$ como de $\alpha V\beta 6$** para numerosos compuestos que no se incluyeron en la Tabla B-1.

La Tabla B-1 y la Tabla B-2 de D1 **simplemente describen compuestos con actividad $\alpha V\beta 1$** . D1 no identifica específicamente compuesto alguno que tenga actividad **tanto de $\alpha V\beta 1$ como de $\alpha V\beta 6$** . Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia que parta desde D1 no sabría qué modificaciones, si las

hubiera, realizar en los compuestos para dar como resultado, compuestos que tengan actividad **dual $\alpha\text{V}\beta 1$ y $\alpha\text{V}\beta 6$** .

Por lo tanto, se establece que las enseñanzas en el documento D1 no resultan suficientemente claras y dirigidas a derivar de forma obvia los compuestos reivindicados, por parte de una persona medianamente versada en la materia. De otro lado, los compuestos reivindicados sí tienen un efecto técnico inesperado sobre lo enseñado por D1, contrario a lo indicado por el Examinador.

En consecuencia, la presente invención es inventiva, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Conclusión

En vista de 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.

6. Anexos

- Nueva Descripción.
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 150 reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

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

P5590/jms



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0004279
Recibo: 24-11295
Fecha: 20/02/2024

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 931898
CUS: 465763763

Patente PCT
COMPUESTOS DERIVADOS DE
HETEROCICLIL/HETEROARIL/AMINOÁCIDO-(5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL) COMO
INHIBIDORES DE LA INTEGRINA ?V?6 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN

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	\$ 215,000	\$ 215,000
TOTAL					\$ 215,000