

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2022/0005059

Asunto: Solicitud de patente para: DERIVADOS DE 2-ISOINDOL-1,3,4-
OXADIAZOL ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA HISTONA DESACETILASA
6 (HDAC6)

Solicitante: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

Fecha de solicitud: 22 de abril de 2022

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como consta al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de referencia, doy respuesta al Oficio No. 19996 notificado el 12 de noviembre de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, apporto un Capítulo Reivindicatorio Modificado, conformado por 8 Reivindicaciones, en las que se han hecho las siguientes modificaciones:

- La expresión *“sustituido de manera opcional”* es reemplazada en todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado por *“sustituido o no sustituido”* en su totalidad.
- En la Reivindicación 2, ahora se describen de manera detallada los subíndices de la Fórmula (I') de acuerdo con la Reivindicación 1.
- Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Con base en lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado actualmente presentado cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

II. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD

Respecto a la objeción relacionada con la expresión “*sustituido de manera opcional*” y las definiciones de los sustituyentes de la Reivindicación 2, deseo llamar la atención del Examinador en cuanto a las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio en donde se siguieron a cabalidad sus amables sugerencias, por lo cual dichas objeciones deben darse por superadas.

En cuanto a la objeción del Examinador, en la cual se afirma que la Reivindicación 1 no es concisa debido a que las definiciones de los radicales R^1 y R^2 comprenden un número supuestamente excesivo de alternativas estructurales, respetuosamente considero que dicha objeción no resulta fundada desde un punto de vista técnico ni jurídico.

En primer lugar, la amplitud de las definiciones de R^1 y R^2 no implica una falta de concisión, toda vez que cada una de las alternativas incluidas corresponde a familias de sustituyentes claramente definidas, homogéneas desde el punto de vista químico y expresamente sustentadas en la Descripción. En efecto, la Memoria Descriptiva detalla de manera exhaustiva y consistente los grupos cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , (páginas 19 y 20 de la Descripción de la presente invención) heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros y heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros (páginas 21 y 22 de la Descripción de la presente invención)., así como los sustituyentes opcionales permitidos, tales como átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-6} , grupos alcoxi C_{1-6} y grupos ciano (páginas 23 a 31 de la Descripción de la presente invención).

Estas categorías estructurales son convencionales en el campo de la química medicinal y se encuentran ampliamente desarrolladas y soportadas a lo largo del compendio completo de la invención, incluyendo secciones donde se describe su preparación, incorporación al andamiaje molecular reivindicado y su relación con la actividad inhibidora de HDAC6.

En este sentido, ninguna de las alternativas definidas para estos sustituyentes constituye una generalización arbitraria o especulativa, sino que todas ellas derivan directamente del contenido técnico revelado y forman parte de un concepto estructural unitario, orientado a modular la actividad biológica del compuesto reivindicado. Adicionalmente, deseo llamar la atención en cuanto a que la concisión de una reivindicación no se ve comprometida por el hecho de abarcar múltiples alternativas, siempre que estas estén claramente delimitadas, técnica y funcionalmente relacionadas, y debidamente respaldadas por la Descripción, como ocurre en el presente caso.

Así las cosas, resulta pertinente recordar que los ejemplos incluidos en la Descripción cumplen una función meramente ilustrativa y no tienen por finalidad limitar el alcance de la protección únicamente a los compuestos específicamente sintetizados. Restringir la reivindicación a las realizaciones ejemplificadas supondría una limitación injustificada del alcance de protección al que el solicitante tiene derecho, máxime cuando no se ha identificado ningún documento del estado de la técnica que anticipe o ponga en entredicho la novedad de la Reivindicación 1 en su redacción actual.

Por otra parte, la sugerencia de agrupar las alternativas no resulta necesaria en el presente caso, dado que las definiciones de R^1 y R^2 ya se encuentran organizadas en clases químicas claramente reconocibles y mutuamente excluyentes, lo que permite comprender sin ambigüedad el alcance de la protección solicitada. En consecuencia, la Reivindicación 1 presenta un alcance claro, técnicamente coherente y suficientemente delimitado, cumpliendo con los requisitos de claridad y concisión exigidos por el artículo 30 de la Decisión 486, por lo cual esta objeción debe darse por superada.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Tabla 1: Arte previo encontrado antes del 27 de septiembre de 2019

Número	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2019027054	"HETEROCYCLIC COMPOUND"	07 de febrero de 2019
D2	EP3327019	"HETEROCYCLIC COMPOUND"	30 de mayo de 2018

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que el objeto de la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo al estimar que sus características técnicas esenciales se derivan de manera evidente de la combinación de D1 y D2. En particular, el Examinador parte de la premisa de que la única diferencia entre el compuesto reivindicado y los compuestos divulgados en D1 radica en que, en la presente invención, el átomo de nitrógeno porta un sustituyente que comprende dos grupos R¹ y R², mientras que D1 únicamente divulga un sustituyente único en dicha posición, concluyendo que una persona versada en la materia habría estado motivada a incorporar un sustituyente de doble cadena lateral a partir de las enseñanzas de D2. Respetuosamente, disentimos de dicha apreciación, toda vez que se fundamenta en una interpretación extensiva e incorrecta de las enseñanzas técnicas reales de D1 y D2 y en una reconstrucción *ex post facto* de la Reivindicación 1 que no encuentra respaldo en el contenido efectivo del estado de la técnica.

La Reivindicación 1 actualmente en trámite se dirige a un compuesto de fórmula (I) que comprende un núcleo isoindolinona sustituido en la posición 6 por un grupo 1,3,4-oxadiazol y que presenta, de manera crítica, un sustituyente unido al átomo de nitrógeno que contiene dos grupos estructuralmente independientes, R¹ y R², seleccionados cada uno de familias específicas de grupos cíclicos. Esta configuración define la arquitectura tridimensional esencial del compuesto y determina su comportamiento estérico, conformacional y funcional frente al sitio

activo de la histona desacetilasa 6, constituyendo un elemento central de la identidad estructural y del desempeño biológico de los compuestos reivindicados.

Para evaluar correctamente el razonamiento del Examinador, resulta necesario partir del análisis de D1, identificado como el estado de la técnica más cercano. D1 divulga compuestos heterocíclicos con actividad inhibidora de HDAC, incluyendo inhibición de HDAC6, y propone su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. No obstante, en todos los ejemplos y realizaciones de D1, el átomo de nitrógeno se encuentra sustituido exclusivamente por un único grupo, típicamente un grupo alquilo C₁₋₆ o un sustituyente monocíclico simple. D1 no divulga, sugiere ni insinúa en modo alguno la introducción de un carbono terciario unido simultáneamente a dos grupos cíclicos independientes en dicha posición, ni identifica deficiencia técnica alguna asociada a la sustitución simple del nitrógeno que motive una modificación de tal magnitud.

La transformación estructural necesaria para pasar de los compuestos de D1 a los definidos en la Reivindicación 1 no constituye una optimización rutinaria, sino una alteración sustancial de la topología molecular, que afecta directamente la distribución electrónica, las interacciones estéricas, el comportamiento conformacional y el reconocimiento molecular del compuesto en el sitio de unión de HDAC6. La introducción de un sustituyente que comprende dos radicales cíclicos seleccionables de manera independiente genera una configuración tridimensional específica, fundamentalmente distinta de los sistemas lineales o monosustituidos divulgados en D1, y no puede derivarse de manera directa ni previsible a partir de dicho documento sin recurrir al conocimiento retrospectivo de la presente invención.

El Examinador invoca adicionalmente a D2 como arte previo complementario. Sin embargo, D2 pertenece a una familia distinta de compuestos, con un núcleo heterocíclico diferente, una conectividad estructural diversa y una lógica de sustitución que no guarda relación con la arquitectura reivindicada. Aunque D2 divulga diversos sustituyentes cíclicos, estos se describen como sustituyentes individuales y no como dos grupos independientes unidos a un mismo

carbono enlazado al nitrógeno. D2 no aborda la arquitectura estructural ni las implicaciones funcionales de un sustituyente bis-cíclico de este tipo, ni proporciona enseñanza alguna que sugiera que dicha configuración resulte ventajosa o siquiera pertinente para la inhibición de HDAC6.

En consecuencia, incluso considerando D1 y D2 de manera combinada, la persona versada en la materia no habría llegado de manera evidente a los compuestos definidos en la Reivindicación 1. D1 no proporciona motivación técnica alguna para modificar su nitrógeno monosustituido, y D2 no aporta una enseñanza que permita suplir dicha carencia. La combinación propuesta por el Examinador presupone el conocimiento previo de la solución técnica reivindicada y, por tanto, incurre en un razonamiento retrospectivo incompatible con un análisis objetivo del nivel inventivo.

Adicionalmente, la presente solicitud aporta evidencia experimental concreta que demuestra que la configuración estructural definida en la Reivindicación 1 produce efectos técnicos específicos y mejorados que no se desprenden del estado de la técnica. En particular, la Descripción de la presente invención presenta resultados experimentales que evidencian un incremento significativo en la acetilación de tubulina, parámetro funcional directamente asociado a la inhibición selectiva de HDAC6. Tal como se describe en los Ejemplos 1, 3 y 5, los compuestos representativos de la invención, que incorporan el sustituyente unido al nitrógeno que comprende los grupos R^1 y R^2 definidos en la Reivindicación 1, muestran un aumento dosis dependiente de la acetilación de tubulina en cerebro de ratón, tal como se ilustra en las Figuras 1, 2 y 3, respectivamente. Estos resultados confirman que el efecto observado no es aislado ni atribuible a una única realización puntual, sino que se mantiene de manera consistente dentro del alcance reivindicado.

Asimismo, la Descripción establece una correlación funcional entre dicha actividad bioquímica y efectos fisiológicos observables. En particular, los Ejemplos 1 y 3 muestran mejoras en pruebas de comportamiento cognitivo en modelos animales, tal como se desprende de los resultados

ilustrados en las Figuras 4 y 5, donde se evidencia un aumento en el tiempo de exploración relativo de la discriminación de novedad. Estos datos confirman que la modificación estructural reivindicada se traduce en efectos biológicos funcionales relevantes, coherentes con el objetivo terapéutico de la invención, y no se limita a una mejora teórica o meramente especulativa.

Resulta especialmente relevante destacar que ninguno de estos efectos técnicos se encuentra divulgado ni sugerido en D1 ni en D2. D1 no enseña ni anticipa que la introducción de un sustituyente que incorpore dos grupos cíclicos independientes en el entorno del nitrógeno pueda mejorar la inhibición de HDAC6 o incrementar la acetilación de tubulina. Por su parte, D2 no aborda en absoluto la relación entre una arquitectura bis-sustituida en dicha posición y efectos funcionales sobre HDAC6, ni proporciona una expectativa razonable de éxito en este sentido.

En consecuencia, los resultados experimentales descritos en la presente solicitud confirman que la configuración estructural definida en la Reivindicación 1 conduce a efectos técnicos inesperados, directamente atribuibles a la presencia del sustituyente que comprende los grupos R¹ y R². Dichos efectos no eran previsibles a partir del estado de la técnica y refuerzan que la solución técnica reivindicada no constituye una simple alternativa obvia.

Por lo tanto, los compuestos reivindicados no pueden considerarse como modificaciones evidentes de D1, ni de D1 en combinación con D2. El estado de la técnica no divulga ni sugiere los elementos estructurales esenciales de la Reivindicación 1, no proporciona motivación técnica ni expectativa razonable de éxito para las modificaciones requeridas, y no anticipa los efectos técnicos demostrados en la presente solicitud. En consecuencia, la invención reivindicada implica nivel inventivo y cumple con los requisitos de patentabilidad aplicables.

Finalmente, quisiera añadir que, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. Así entonces, el

análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era -posible de obtener-, pues esto haría todas las invenciones obvias y el sistema de patentes inviable. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis no es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad, sino lo que habría hecho teniendo en cuenta sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es -mejor- que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.

V. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que el Capítulo Reivindicatorio actualmente en trámite amerita revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la circular única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VI. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 8 Reivindicaciones; y
2. Pago en línea por modificaciones voluntarias;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P. 114.908