

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CC

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139153-00008-0000

Fecha: 2012-12-04 16:19:33

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 6

Re: PI.-ASTRAZENCA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES
METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO DERIVADOS DE OXADIAZOL".-
Clase C07D 413/14.-Expediente número 09-139.153.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 11 de Septiembre de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **15890**, en relación con la Claridad del Título y del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentados, y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador señala que este se refiere al uso de los compuestos de la invención, lo cual no es una característica patentable.

A este respecto me permito señalar que el solicitante ha cambiado la redacción del título de la solicitud tomando en consideración la sugerencia hecha por el Señor Examinador. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

**"POTENCIADORES DE LOS RECEPTORES METABOTRÓPICOS DE GLUTAMATO
DERIVADOS DE OXADIAZOL".**

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la presente invención superando así la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otra parte, en relación con el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no sería claro ni conciso dado que no definiría de forma correcta los radicales sobre la fórmula general, y se estaría reclamando un gran número de compuestos que no estarían sustentados por la descripción.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al anterior, el cual hace referencia a realizaciones preferidas de la invención, en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito resaltar que este nuevo capítulo reivindicatorio no corresponde a una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se refiere de manera particular a un compuesto preferido de la invención según se enseña en la descripción de la presente solicitud.

Es así como la Nueva Reivindicación 1 hace referencia al compuesto correspondiente al Ejemplo 1 de la página 9 de la descripción de la solicitud, tal como era reclamado en la reivindicación 10 actualmente presentada, y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

De otra parte, la Nueva Reivindicación 2 reclama las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la reivindicación 1, en concordancia con la reivindicación 11 actualmente presentada.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **2 reivindicaciones**, las cuales reclaman de forma clara y concisa las realizaciones preferidas de la invención.

Con respecto a dicho nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que este no incluye ninguna expresión considerada como indefinida, y por lo tanto dicho capítulo supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

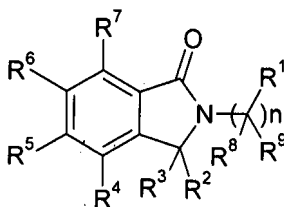
Finalmente, el Señor Examinador considera que los compuestos reclamados por la presente solicitud resultarían obvios a la luz de las enseñanzas de los documentos

WO2007021309 (D1), WO2006020879 (D2), en combinación con las revelaciones del documento **Moreira, L. et al, Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 23-49 (D3)**.

En conexión con lo anterior el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente obtener los compuestos reclamados por la presente solicitud, tomando como base los compuestos de D1 o D2 y realizando remplazos bioisostéricos de acuerdo con lo revelado en D3.

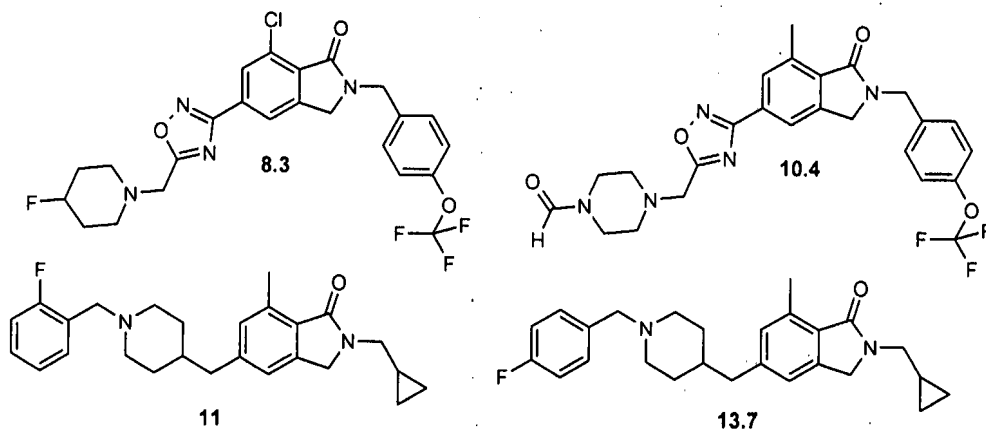
A este respecto **me permito resaltar que las enseñanzas los citados documentos no podrían conducir de manera indefectible al compuesto que es objeto del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, y a partir de dichos documentos no sería posible predecir la actividad mejorada de dicho compuesto.**

De esta forma, los documentos D1 y D2 se refieren a compuestos que se cobijan bajo la fórmula general:



Lo que hace que dichos documentos se refieran de manera general a una elevada cantidad de compuestos. Así mismo, D1 y D2 revelan de forma particular un gran número de moléculas, (40 D1 y más de 100, D2) y de ninguna manera sus enseñanzas conducen a que la persona versada en la materia seleccione en particular los sustituyentes que serían necesarios para obtener la estructura del compuesto que es ahora reclamado por la presente solicitud.

Más aún, dichos documentos muestran compuestos con estructuras distintas, y los compuestos que poseen la estructura más cercana a la de la molécula de la presente invención, no necesariamente poseen la mejor actividad:



De esta forma, **el ejemplo 10.4 de D1 que posee una estructura muy cercana al compuesto de la presente invención tiene la actividad más baja detectada, esto es, 230 nM.** Consecuentemente, estas revelaciones al contrario alejarían a la persona versada en la materia del compuesto de la presente invención.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar las moléculas reveladas en D1 y D2 y realizar un remplazo bioisostérico como los indicados en D3 y así obtener el compuesto objeto de la presente invención.

A este respecto me permito señalar que aún si la persona versada en la materia realizara dicho remplazo bioisostérico sobre las moléculas de D1 y D2 no podría de ninguna manera predecir el efecto que tendría dicho remplazo en la actividad del compuesto, toda vez que, como lo señala el mismo documento D3:

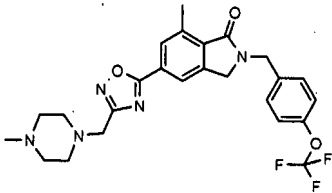
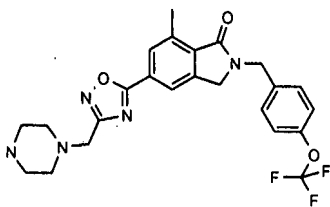
*"Sin embargo, remplazos bioisostéricos que ocurren exitosamente en una serie de compuestos que actúan como un tipo de bioreceptor, **no necesariamente serán exitosos** en otra serie terapéutica actuando a través de otros receptores."* (Página 7, 1ra columna, 2do párrafo, D3, resaltado fuera de texto).

De esta forma, si bien la estrategia de realizar remplazos bioisostéricos es una alternativa empleada en el campo técnico de la invención para buscar nuevas moléculas con alta actividad terapéutica, la persona versada en la materia reconocería que dichos remplazos no son predecibles y que no existe una regla exacta que permita tener certeza absoluta de la influencia del remplazo en la actividad de la molécula, tal como lo señala por ejemplo el documento "Foye's Principles of Medicinal Chemistry", documento de consulta común para la persona versada en la materia, el cual indica que los remplazos bioisostéricos son altamente impredecibles:

*"Lo que puede ser un remplazo bioisostérico exitoso para una molécula dada interactuando con un receptor particular muy a menudo **no tiene ningún efecto o elimina cualquier actividad biológica en otra.** Así, el uso de remplazo bioisotérico (clásico o no clásico) en el diseño de medicamentos es altamente dependiente del sistema biológico que está siendo investigado. **No existen reglas invariables para determinar qué remplazo bioisostérico va a funcionar en una molécula dada.**"* (Página 54, 1er párrafo, parte I, 7ma edición, 2013, resaltado fuera de texto).

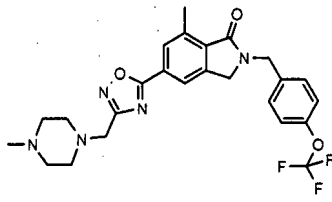
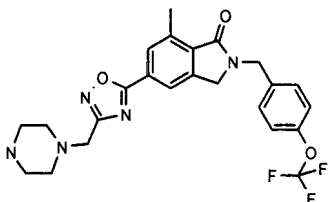
Consecuentemente, ni las revelaciones de los documentos D1 y D2, ni la sugerencia de posibles remplazos bioisostéricos de D3 pueden conducir a que la persona versada en la materia busque seleccionar las características estructurales específicas que conllevarían a la molécula que es reclamada ahora por el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.

Así mismo, me permito señalar que el solicitante ha comprobado de manera sorprendente que si se compara la actividad del compuesto de la presente invención con la molécula estructuralmente más cercana de D1, es decir el compuesto 12.2 de dicho documento, claramente se obtiene una actividad mejorada para el compuesto de la invención:

	 Compuesto 12.2 de D1	 Compuesto de la Reivindicación 1
mGluR2 Hu GTPyS FW +veMod CR Promedio EC50 (nM)	429	243
mGluR2 Hu GTPyS FW +veMod CR Efecto superior promedio (%)	96	89
Peso molecular	501.5	487.5
mGluR5 FLIPR PM EC50	9.00E-06	3.00E-05
Solubilidad M	1.80E-05	7.30E-05
hERG Hu CHO IF EPhs CR Promedio IC50 (M)	7.20E-06	1.10E-05
Media Pgp A a B Papp	1	1.7
Relación de flujo Pgp	0.89	5.2

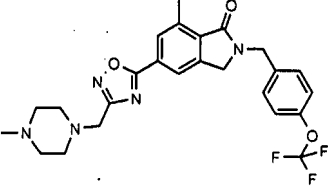
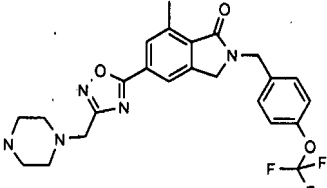
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

	 Compuesto 12.2 de D1	 Compuesto de la Reivindicación 1
CYP3A4 Hu DBOMF Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	0	-3.5
CYP3A4 Hu DBOMF Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	4	3
CYP3A4 Hu BFC Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	29	9
CYP3A4 Hu BFC Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	58	41.5
CYP2D6 Hu AMMC Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	-2	-2
CYP2D6 Hu AMMC Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	6	2.5
CYP1A2 Hu CEC Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	-2	-16.5
CYP1A2 Hu CEC Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	5	-13
CYP2C9 Hu OOMR Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	-36	-17
CYP2C9 Hu OOMR Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	37	35.5

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

	 Compuesto 12.2 de D1	 Compuesto de la Reivindicación 1
CYP2C19 Hu CEC Enz SP Conc (μM): 1 Inhibición media (%)	16	11
CYP2C19 Hu CEC Enz SP Conc (μM): 10 Inhibición media (%)	59	63
Hu Mics CLint (μl/min/mg)	56	4.9
Rat Hep CLint (μl/min/1E6)	45.17	12.13
hERG IC50 (μM)	7.2	11
hERG Efecto (%)	91	83

En este sentido me permito resaltar que el compuesto que es ahora objeto de la presente solicitud es más activo sobre los receptores mGluR2 medidos en un ensayo GTPγS y es menos activo sobre receptores mGluR5 en un ensayo FLIPR comparado con el mencionado ejemplo 12.2 de D1 lo que demuestra un aumento inesperado en la selectividad del compuesto. Así mismo, dicho compuesto de la invención posee una solubilidad mejorada, menor actividad sobre hERG, un mejor perfil PGP y actividad diferencial sobre una variedad de enzimas CYP, lo que lo hace ventajoso con respecto a los compuestos del estado del arte.

Así mismo me permito señalar que este comportamiento mejorado del compuesto de la invención no podría de ninguna manera predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo, toda vez que de ninguna manera estos documentos sugieren esta actividad mejorada.

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados un compuesto como el que es ahora objeto de la reivindicación 1, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos de este compuesto tendría una actividad biológica mejorada, es claro que el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto al arte previo más cercano.

6. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que el nuevo título de la solicitud refleja completamente la materia para la cual se busca protección.

De otra parte, me permito indicar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado adjunto a este memorial, la reclamación es totalmente clara y concisa cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que el compuesto que es objeto de la solicitud en estudio no podría obtenerse de manera evidente a partir de las enseñanzas de estos documentos.

7. Anexo me permito presentar copia de la página **19** que corresponde al **nuevo capítulo reivindicatorio**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **2** reivindicaciones.

5

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

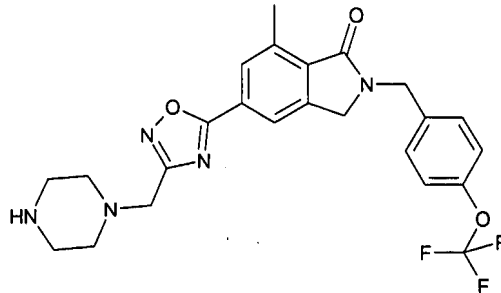
Aotizereca AB

Exp. 09-139.153

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que es:

5 7-Metil-5-(3-piperazin-1-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(4-trifluorometoxi bencil)-2,3-dihidroisoindol-1-ona que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o combinación de dicho compuesto o sal.

20 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o combinación de acuerdo con la Reivindicación 1 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.