

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121065- -00014-0000

Fecha: 2014-07-25 16:49:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **10.121.065**
Asunto : Solicitud de patente: "DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILO-
1,5-DIHIDRO-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4-ONA Y SU
USO COMO MODULADORES DE LA PDE9A"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha de solicitud : 30 de Septiembre de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **3414** notificado por fijación en lista el 18 de Marzo del 2014.

2. Mediante oficio No. **3414** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 19 en vista de los documentos **D1**: WO2004099210 y **D2**: WO2004018474.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se modificó la reivindicación 1, con el objetivo de limitar materia con el alcance que es soportada en los ejemplos. Además, los ejemplos se han limitado a que Hc es tetrahidropiraniolo y IC50 = 1-100 nM.
- Se eliminaron las reivindicaciones 2 a 7. Lo anterior no puede ser considerado como un desistimiento de la materia allí revelada y mi representada se reserva el derecho de volver sobre la misma durante el trámite de la presente solicitud de patente.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, se deben tener por superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos con respecto a la falta claridad del Pliego Reivindicatorio

Siguiendo las sugerencias realizadas por el señor Examinador a la reivindicación 1, ésta fue modificada de tal forma que se limitara la materia a reclamar. En este caso se especificaron los grupos sustituyentes y se restringió la solicitud a tipo de compuestos activos.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se

solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.3 Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El Examinador concluye que las reivindicaciones 1 a 19 del anterior pliego reivindicatorio carecían de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento D1. Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea poner de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

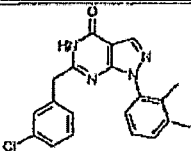
Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Teniendo en cuenta que el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida, se debe considerar que D1 cubre pirazolopiirimidinonas como inhibidores de PDE9 en donde R2 se define como fenilo o heteroarilo que son sistemas de anillos aromáticos. Los compuestos de la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud difieren estructuralmente de los de D1 en que el correspondiente sustituyente: Hc, se define como tetrahidropiranilo que es un heterociclo saturado. Las diferencias tienen el efecto técnico de que los compuestos de la presente invención son inhibidores de PDE9 con un perfil selectivamente favorable sobre otros miembros de la familia de PDE.

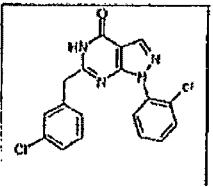
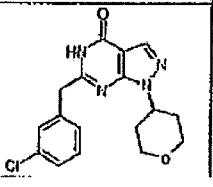
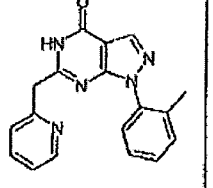
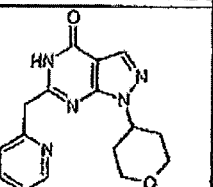
Por lo tanto, el problema técnico objetivo por resolver era proporcionar inhibidores PDE9 con un perfil selectivo favorable sobre otros miembros de la familia PDE (Ver WO2009121919 página 5, Líneas 5-7 y página 126, Líneas 5 a 9). La información que se presentará a continuación permite demostrar que el problema técnico ha sido resuelto.

La siguiente tabla permite para una comparación de la selectividad de inhibición de IC_{50} PDE1C vs IC_{50} PDE9, expresada como IC_{50} PDE1C/ IC_{50} PDE9-selectividad, de los compuestos de la presente solicitud y compuestos estructuralmente relacionados de D1. La descripción experimental se proporciona en la solicitud de patente.

Referencia	Estructura	PDE9 IC_{50} (nM)	PDE1C IC_{50} (nM)	Selectividad
Ejemplo 2 de D1		50	200	4

CAVELIER

A B O G A D O S

Ejemplo 21 de D1		<30 (13 nM Experimento propio)	75	5.7
Ejemplo 39 de la presente invención		3	64	21
Ejemplo 17 de D1		178	1600	9
Ejemplo 51 la presente invención		65	1160	17.8

Los compuestos de la presente invención son más potentes en el objetivo primario PDE9 y muestran una mayor selectividad sobre PDE1C fuera del objetivo cuando se compara con los compuestos correspondientes de D1. El ejemplo 2 de D1 tiene una relación $IC_{50} \text{ PDE1C} / IC_{50} \text{ PDE9}$ de 4, es decir, que el ejemplo 2 es 4 veces más potente con PDE9 en comparación con PDE1C. El ejemplo 21 de D1, que difiere del ejemplo 2 de D1 en la naturaleza de R2, tiene una proporción similar de $IC_{50} \text{ PDE1C} / IC_{50} \text{ PDE9}$ (5,7 veces más potente con PDE9 en comparación con PDE1C). En contraste, el ejemplo correspondiente 39 de la presente invención que presenta un sustituyente tetrahidropiraniilo es 21 veces más potente con PDE9 en comparación con PDE1C. La misma observación se hizo cuando se compara el ejemplo 17 de D1 con el ejemplo 51 de la presente invención. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención muestran una mejora de la seguridad y del perfil de tolerabilidad en comparación con los compuestos de D1.

No hay ningún indicio en D1 que la sustitución de sistemas de anillos aromáticos R2 de pirozolopirimidinones de fórmula genérica (I) en D1 con los anillos de tetrahidropirranilo (Hc), tal como se utiliza en la invención daría lugar a compuestos que tienen un perfil de selectividad favorable sobre otros miembros de familias de PDE.

Por lo tanto, una persona versada en la materia no podría haber modificado compuestos de D1 mediante la sustitución de los sustituyentes aromáticos de R2 con anillos tetrahidropirranilo (que no son revelados en D1) con el objetivo de llegar a los inhibidores PDE9 que tienen un perfil favorable de selectividad sobre otros miembros de la familia PDE. En consecuencia, el objeto de la presente solicitud si presenta nivel inventivo.

Además, D2 no describe o hace alusión a los heterociclos en posición R2 y, por tanto, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no llevan a la persona experta en la materia a la presente invención.

Con respecto a D2, éste cubre los pirazolopirimidinones como inhibidores de PDE9 en la que R2 es definido como pentan-3-ilo o cicloalquilo. Los compuestos de la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud difieren estructuralmente de los de D2, en la que el sustituyente correspondiente Hc, se define como tetrahidropirranilo que es un heterociclo saturado. Las diferencias tienen el efecto técnico de que los compuestos de la presente invención son inhibidores de PDE9 presentado un perfil de selectividad favorable frente a otros miembros de la familia de PDE y una estabilidad metabólica mejorada en comparación con los compuestos de D2. Por lo tanto, el problema técnico objetivo a ser resuelto era proporcionar inhibidores de PDE9 con un perfil favorable de selectividad sobre miembros de la familia PDE y la mejora de la estabilidad metabólica (Consulte WO2009121919 página 4, líneas 24 a 26, y en la página 126, líneas 5 a 9). La información proporcionada permite ver que el problema técnico ha sido resuelto.

La siguiente tabla muestra la relación de la selectividad de inhibición de IC50 PDE1C vs IC50 PDE9, expresada como selectividad de IC50 PDE1C/IC50 PDE9, entre

los compuestos de la presente solicitud y compuestos estructuralmente relacionados de D1, y la relación de estabilidad metabólica en los seres humanos. La descripción experimental para la selectividad se proporciona en la solicitud de patente.

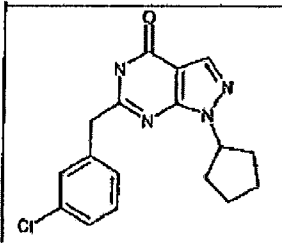
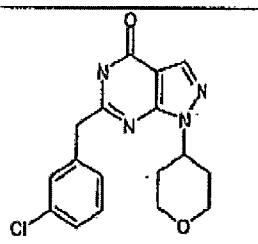
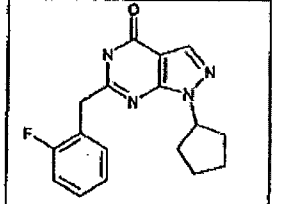
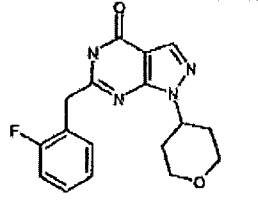
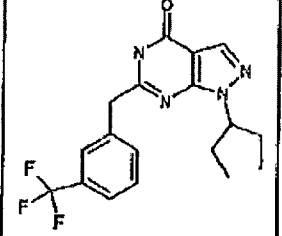
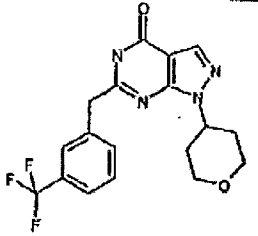
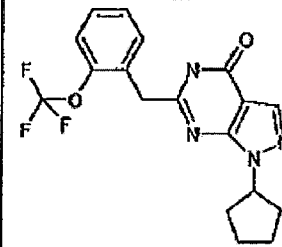
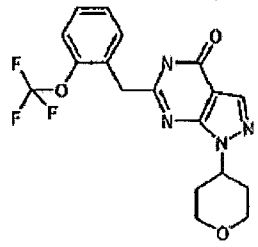
Descripción Experimental estabilidad metabólica en los seres humanos:

La degradación metabólica del compuesto probado se ensaya a 37°C con agregados de microsomas hepáticos humanos. El volumen final de incubación de 100µl por punto de tiempo contiene un buffer TRIS de pH 7,6 a temperatura ambiente (0,1 M), cloruro de magnesio (5 mM), la proteína microsomal (1mg/ml) y el compuesto probado a una concentración final de 1µM. Tras un breve periodo de preincubación a 37°C, las reacciones se iniciaron mediante la adición de fosfato de beta-nicotinamida adenina dinucleotido, en forma reducida (NADPH, 1 mM) y terminado mediante la transferencia de una alícuota en el disolvente después de diferentes puntos de tiempo. Además, la degradación de la NADPH-independiente se controló en incubaciones sin NADPH, terminado en el último punto de tiempo. Las incubaciones inactivas se sedimentan por centrifugación (10.000 g, 5 min). Una alícuota del sobrenadante se ensayó mediante LC-MS/MS para la cantidad de compuesto de origen. La vida media ($t_{1/2}$ IN VITRO) se determina por la pendiente de la gráfica semi-logarítmica del perfil de concentración-tiempo.

D2	Presente Invención	<u>Relación de Selectividad</u>	<u>Relación de Estabilidad</u>
		Selectividad: Inhibición PDE1C vs. Inhibición PDE9. Relación=Valor de selectividad del compuesto de la invención dividido por el valor de selectividad del compuesto de D2	Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos. Relación= Medio tiempo de la vida del compuesto de la invención dividido por medio tiempo de vida del compuesto de D2

CAVELIER

ABOGADOS

Ejemplo 1 	Ejemplo 39 	8	2,5 por más longitud
Ejemplo 2 	Ejemplo 141 	2,7	>12 por más longitud
Ejemplo 11 	Ejemplo 44 	7,8	6,4 por más longitud
Ejemplo 14 	Ejemplo 138 	0,86	>15 por más longitud

Los compuestos de la presente invención (ejemplificados por ejemplos 39, 141, 44, 138) son inhibidores de PDE9 siendo, al menos, tan selectiva o más selectiva sobre PDE1C fuera del objetivo en comparación con los compuestos de D2 (ejemplificados por los ejemplos 1, 2, 11, 14). Además, los compuestos de la presente invención muestran un aumento de la estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos en comparación con los compuestos de D2. Así entonces, es claro el efecto mejorado de los compuestos acá reivindicados frente a los conocidos en el estado de la técnica

lo cual es un indicio del nivel inventivo de una invención y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Además, no hay ningún indicio en D2 que la modificación estructural para reemplazar el lipófilo pentan-3-il de cicloalquilo (R2) de pirazolopirimidinones de la fórmula genérica (I) en D2 con los anillos de tetrahidropiraniolo (Hc) como es utilizado en la presente invención, daría lugar a compuestos que tengan un perfil favorable de selectividad sobre otros miembros de la familia PDE y una mayor estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos.

Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría modificado compuestos de D2 reemplazando los sustituyentes pentan-3-ilo o cicloalquilo de R2 con anillos tetrahidropiraniolo con el objetivo de llegar a que los inhibidores PDE9 tengan un perfil favorable de selectividad sobre otros miembros de la familia PDE y un aumento de la estabilidad metabólica en microsomas de hígado humano. En consecuencia, el objeto de la presente solicitud sí contiene el inventivo.

Adicionalmente, D1 no revela heterociclos saturados en la posición R2 y además la combinación de las enseñanzas de D2 y D1 no permitirían que una persona versada en la materia llegara a la presente invención.

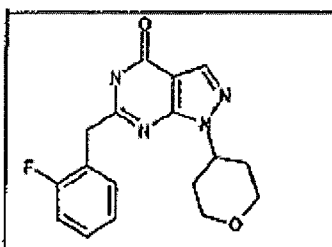
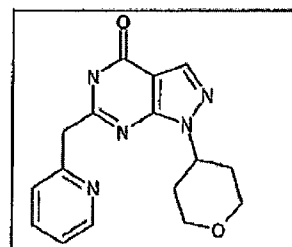
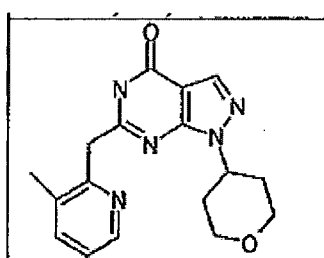
Ahora, los datos adicionales que subrayan las propiedades del sistema nervioso central de los compuestos de la presente solicitud se presentan a continuación:

Medición de la penetración en el cerebro y la evaluación de la relación cerebro/plasma:

El fármaco se administró por vía intravenosa o por vía oral a ratas en ayunas. Una muestra de sangre fue tomada 30 minutos después de la aplicación, el animal se sacrificó y una muestra cerebral fue tomada. Las muestras de sangre se anticoagularon y se centrifugaron, se homogeneizaron muestras del cerebro. La concentración de analitos-el

fármaco administrado y/o metabolitos-se cuantificaron en las muestras de plasma y extracto de tejido.

La relación del cerebro al plasma se calcula como cociente de la concentración del cerebro con la concentración plasmática.

	Penetración del Cerebro (Relación Cerebro/Plasma)
Ejemplo 141 	0.6
Ejemplo 51 (Selectividad IC50 PDE1C/IC50 PDE9A: 20) 	0.2
Ejemplo 56 (Selectividad IC50 PDE1C/IC50 PDE9A: 57) 	0.21

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de PDE9 que muestran una penetración en el cerebro que se requiere para medicamentos del SNC eficaces.

Por consiguiente, teniendo en cuenta que una persona versada en la materia conociendo las enseñanzas de D1 y D2 no llegaría a la solución del problema técnico que aquí se propone, la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se le conceda el privilegio solicitado.

4.9 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 3414, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada

contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones

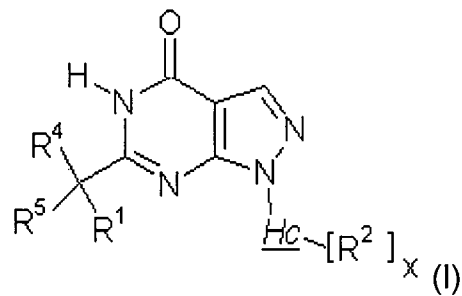
Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

 COLO-09255-0841-151-5
CPT\CPT\ID-269246\WPCL9255
No. M-2014-269246\CPT

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula general I



en la que

Hc es un grupo tetrahidropiraniilo;

R¹ se selecciona del grupo de cicloheptil, fenil, iso-butil, propil, ciclopentilmetil, etil, ciclobutilmetil, ciclohexil, ciclobutil, ciclopropil, 2-piridil, ciclopentil, 2-propil, 2-butil, 3-pentil,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, metil, metoxi, F₃CO, F₃C, etoxi, iso-propil-O-, ciclopropilmetil-O-, tetrahidrofuranilo-O-, tetrahidropiraniilo-O-, N-acetil-piperidin-4-yl-O-, ciclopentil-O-;

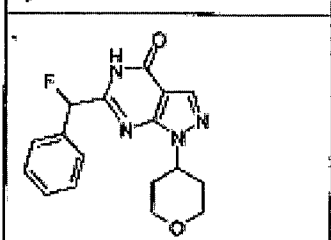
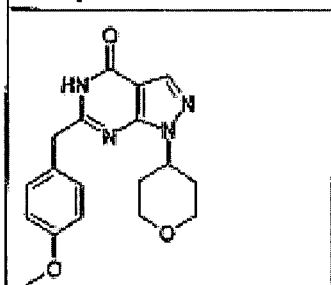
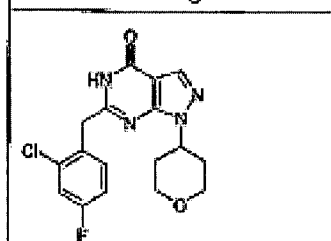
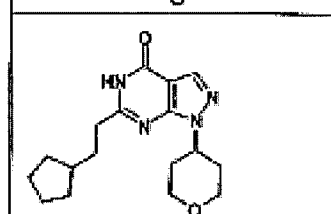
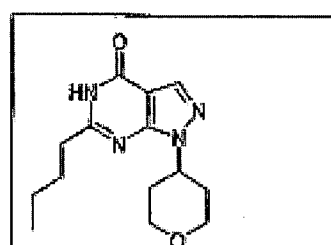
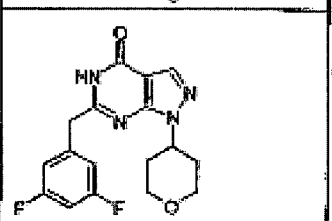
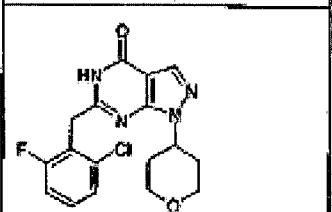
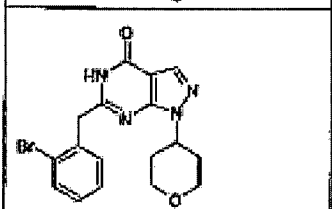
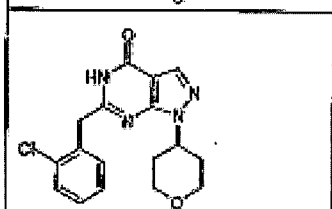
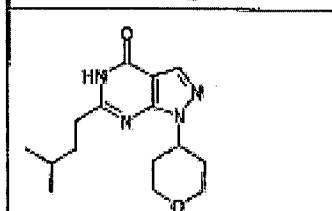
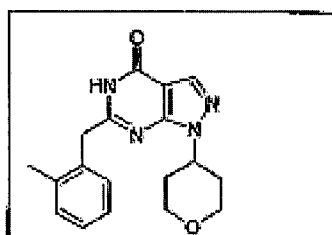
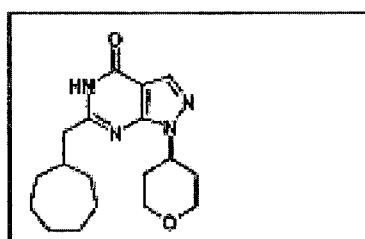
R² independientemente de cualquier otro **R²** se selecciona del grupo de H- y metil:

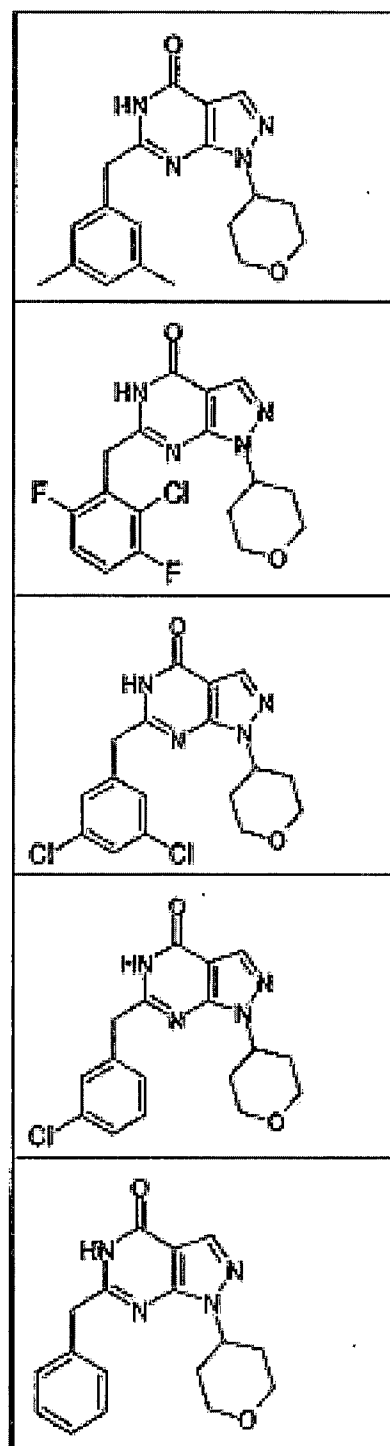
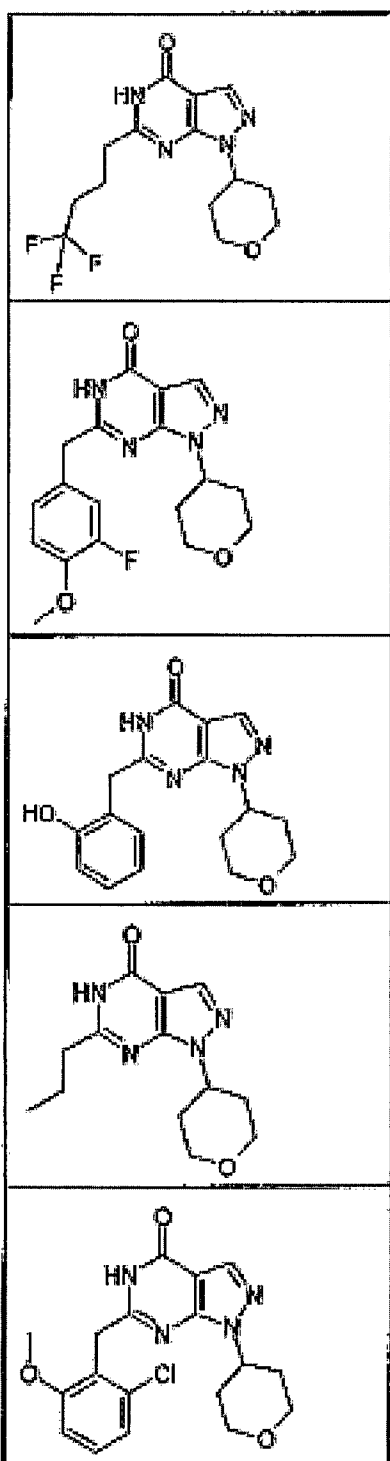
R⁴ y **R⁵** independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H- y flúor;

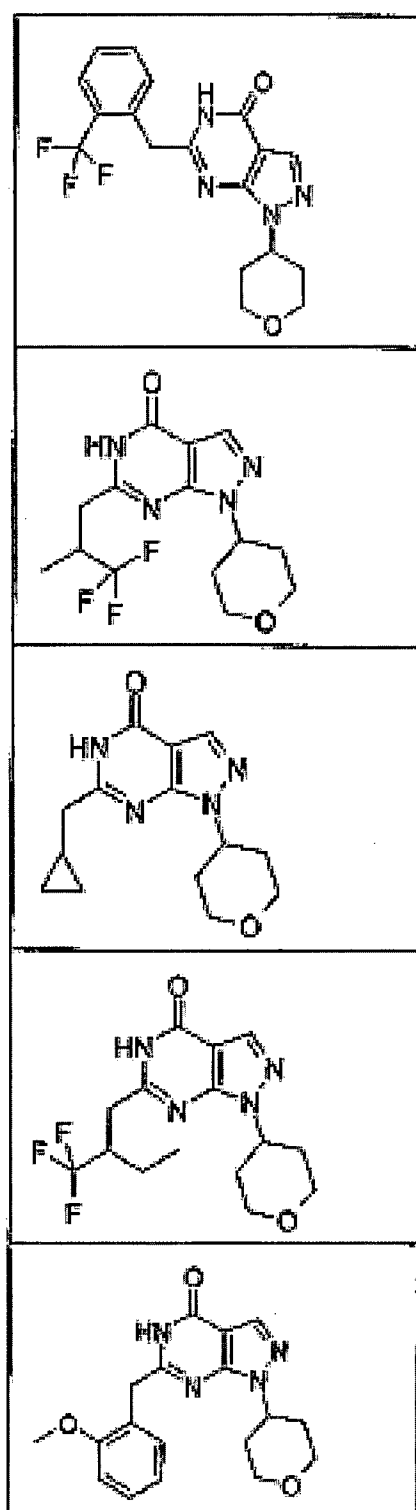
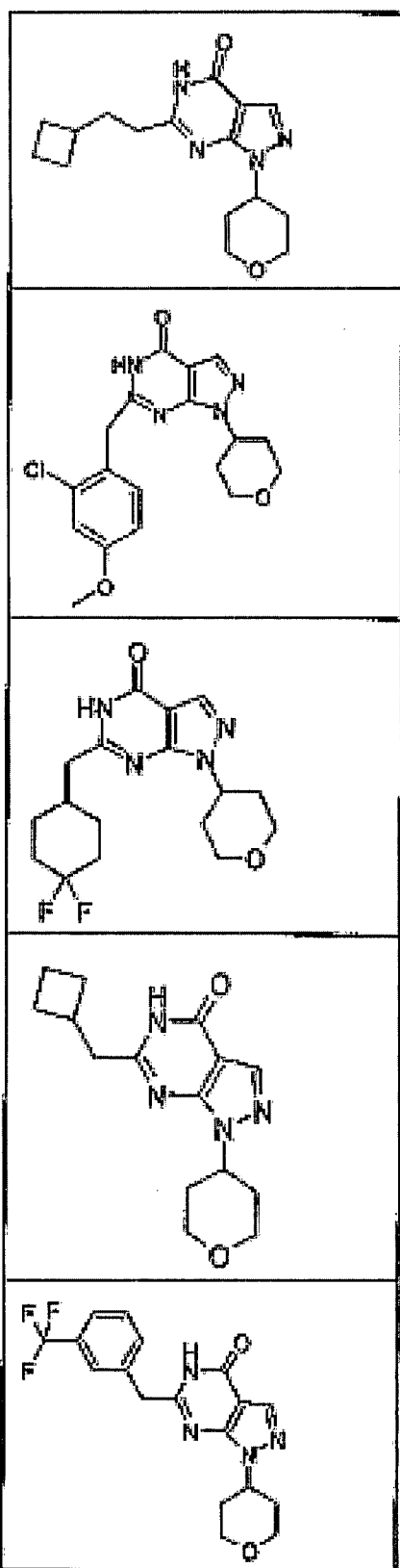
x es, o 1;

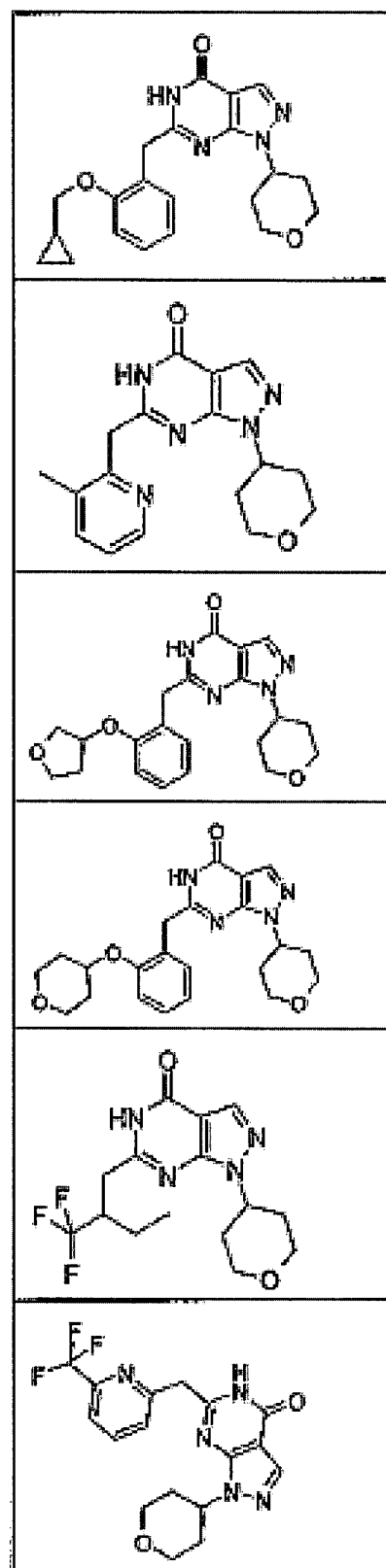
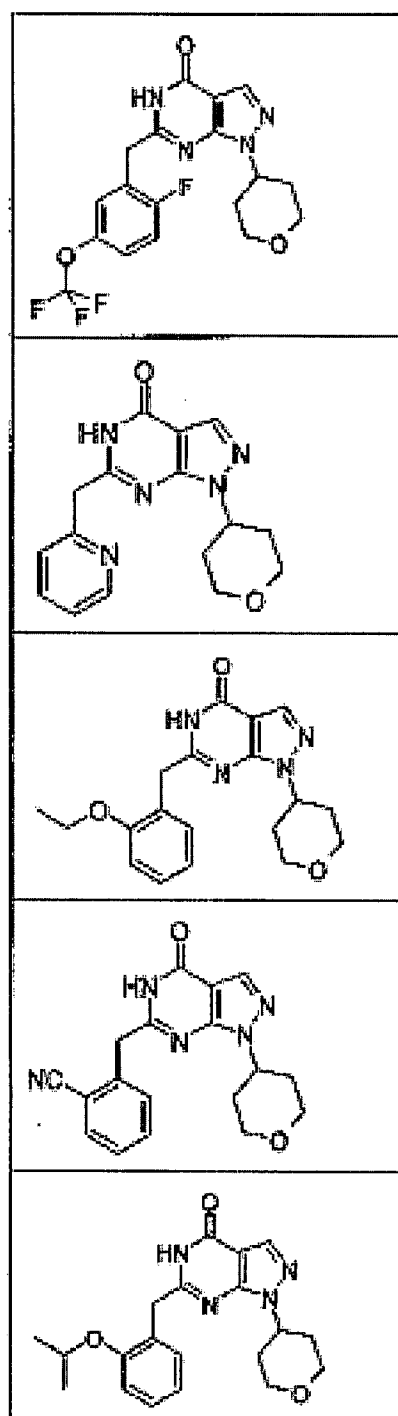
y sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos.

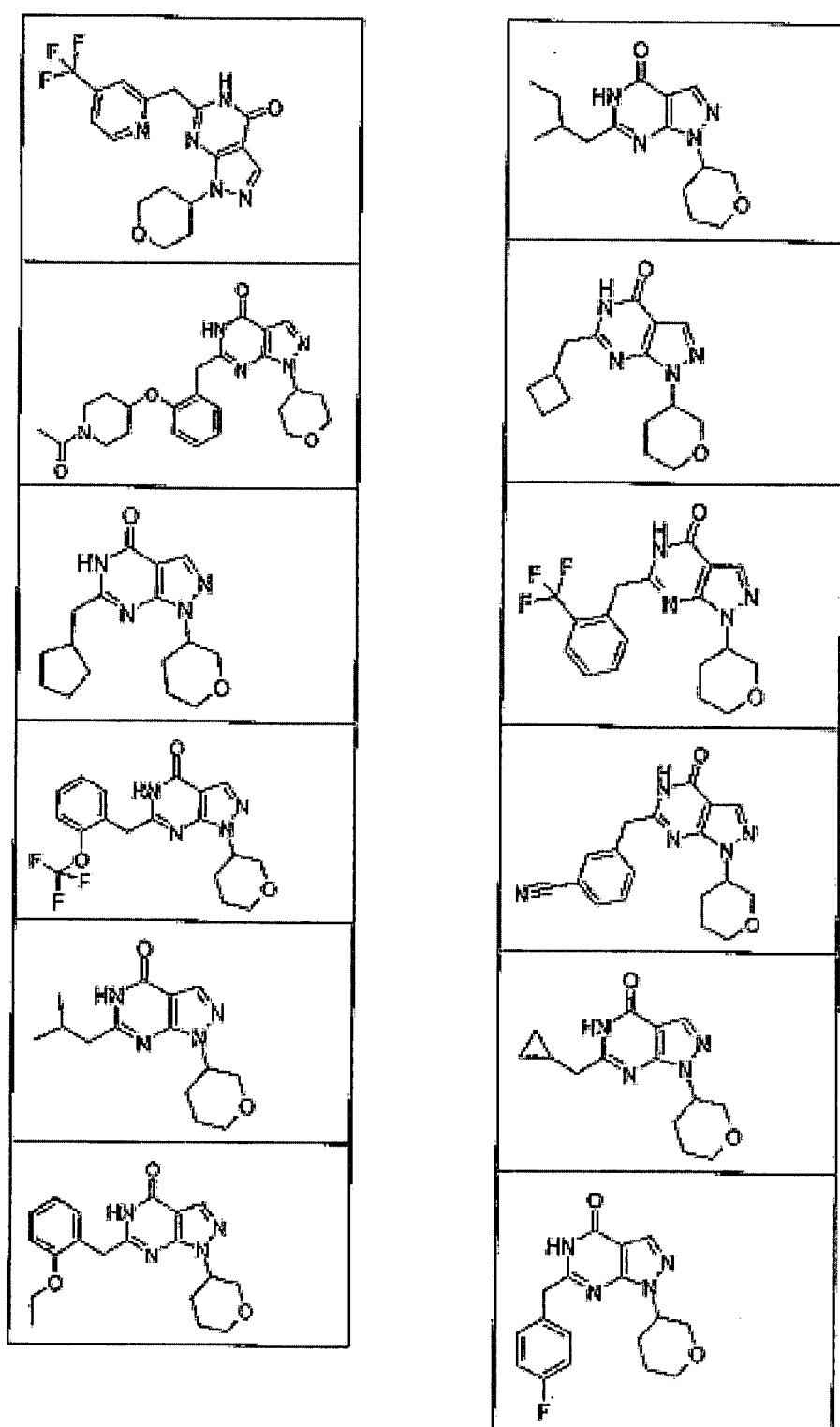
2. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo de

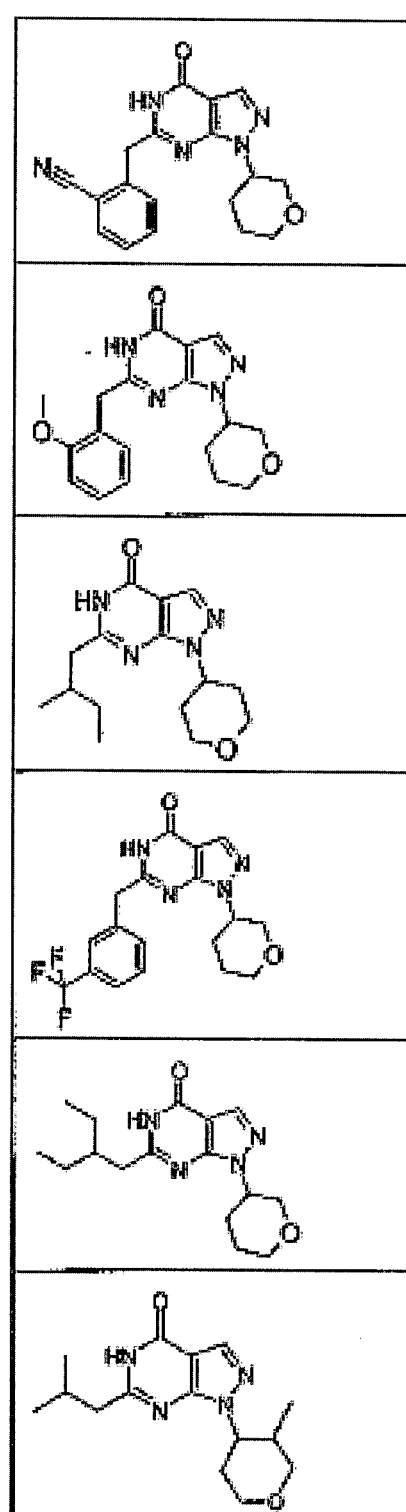
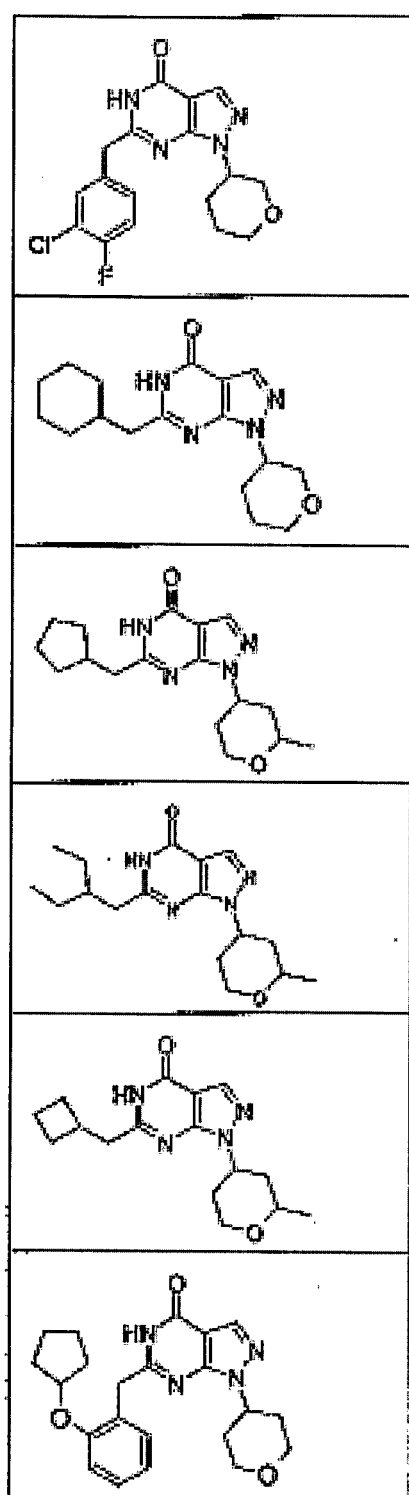


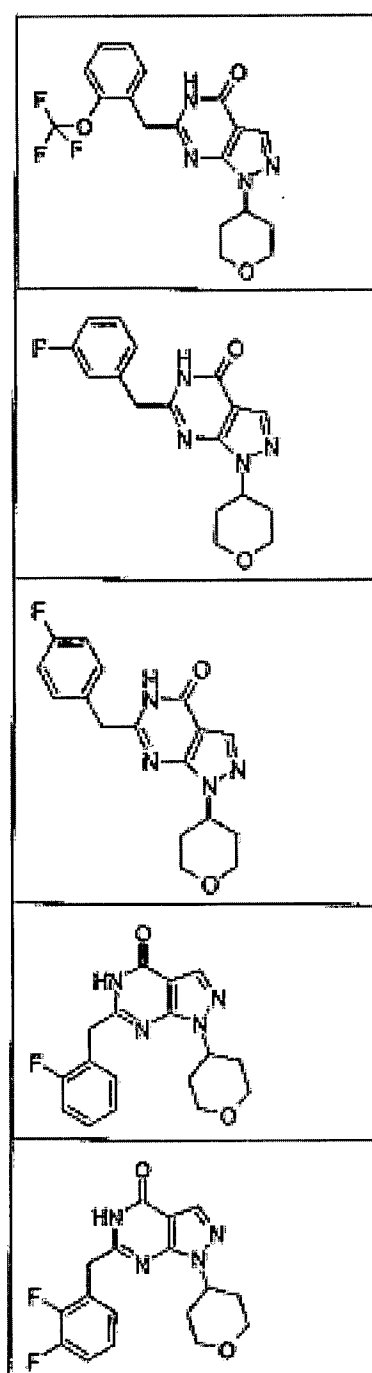
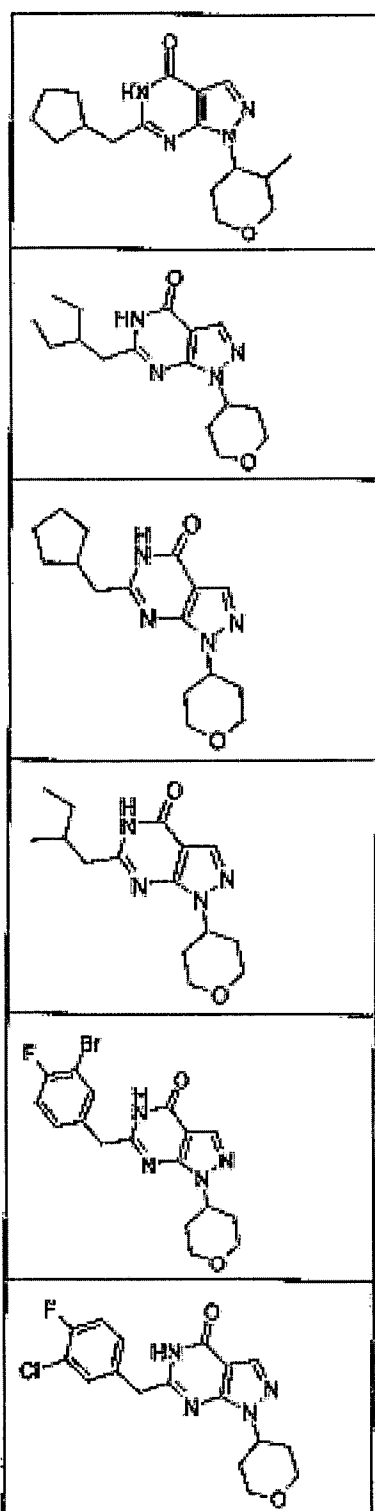


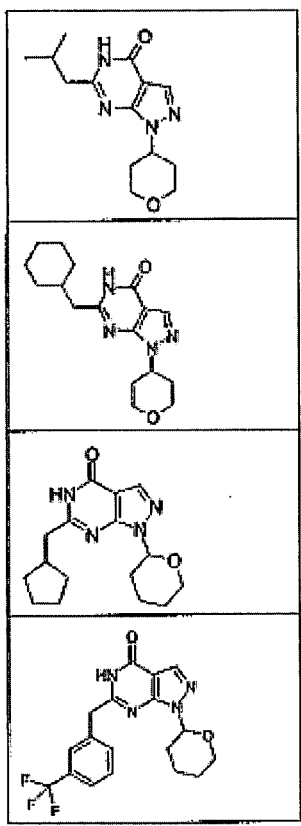








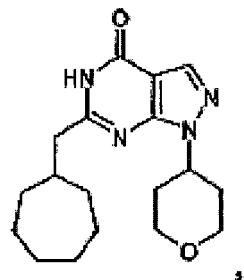




y los estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los mismos.

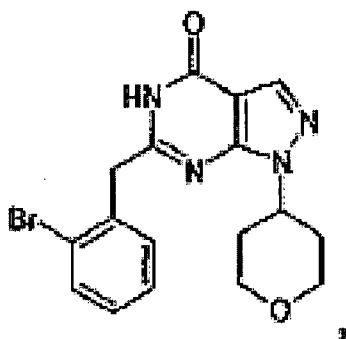
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéutico.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



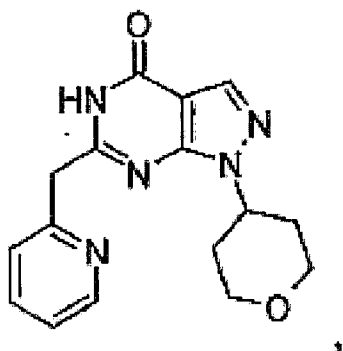
o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

CPT\CPT\ID-269245\WPCL9255