



No. 10-116702-00011-0000

Fecha: 2013-04-26 15:24:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 28

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 10-116.702

Solicitud de Patente de Invención "N-(1H-INDAZOL-5-IL)PIRROLIDINA-3-CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE ERK"

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2010/000123

RESPUESTA AL OFICIO No. 22128, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 449

DE FECHA 11 DE DICIEMBRE DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 17 de febrero de 2011.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 3, 4, 7, 8, 11 y 12;
- en la Reivindicación 1 se realizan las siguientes modificaciones:
 - se elimina el término "solvato";
 - se introduce la limitación de la antigua Reivindicación 8 (R¹ y R²);
 - se limita el significado de R⁵;



- se incluyó el número de átomos de carbono para los términos alquilo(C₁₋₄), alquilen(C₂)-O-alquilo(C_{1-C₂}), alquilen(C_{2-C₄})-O-CH₃, lo cual encuentra soporte en las Páginas 11 y 13 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 3-6 (antiguas Reivindicaciones 5, 6, 9, 10, respectivamente) se limitan de acuerdo al nuevo alcance de la Reivindicación 1;
- se introduce la nueva Reivindicación 7, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 11 y 12;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 8-13, las cuales reclaman los compuestos A6, A8, A10, A25, A31 y A32, respectivamente, lo cual encuentra soporte en la Reivindicación 1;
- se reenumera la antiguas Reivindicación 13 como nueva Reivindicación 14.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que el título de la solicitud es muy general y no permite establecer el objeto o alcance de la presente solicitud.

b- Atendiendo la observación del Examinador, el título de la solicitud ha sido modificado como sigue:

“N-(1H-INDAZOL-5-IL)PIRROLIDINA-3-CARBOXAMIDAS COMO INHIBIDORES DE
ERK”

3. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1, 3 y 5 no son claras ni concisas porque:

- en las definiciones de R¹, R² y R⁵ se se utilizan algunas de las siguientes expresiones: "heteroarilo", "heteroarilo sustituido", "alcoxi" y "-O-alquilen-O-alquilo", "-O-alquilo", "-S-alquilo", "alquilo", "alquilo sustituido", "alquilen-O-alquilo" y "alquilamino" y "dialquilamino" que no definen el número de miembros que componen la cadena o el anillo y ni el número y tipo de heteroátomos que se encuentran incluidos;

- en R^2 se utilizan las expresiones “alquilo C_1-C_6 ”, “alquilo C_1-C_4 ”, “alquilo C_1-C_2 ”, “alquilen- $C_2-C_4-O-CH_3$ ”, “O-alquilo C_1-C_6 ”, las cuales no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo; así como las expresiones “alquilen- C_2-C_4 -alquil-O- C_1-C_6 ” y “alquil-O- C_1-C_2 ”, no definen el número de miembros que contiene el grupo alquil, ni tampoco es claro el grupo al que pertenecen las expresiones “ C_1-C_6 ” y “ C_1-C_2 ”, lo cual va más allá del número de alternativas que se encuentran soportadas en el Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que el término “solvato” de la Reivindicación 1 no encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo.

De otra parte, el Examinador sostiene que la Reivindicación 2 no es clara porque no se definen los valores de Q, R^1 y R^2 .

Finalmente, el Examinador señala que los términos “opcional” y “opcionalmente” son una característica optativa y no limita el alcance de las reivindicaciones.

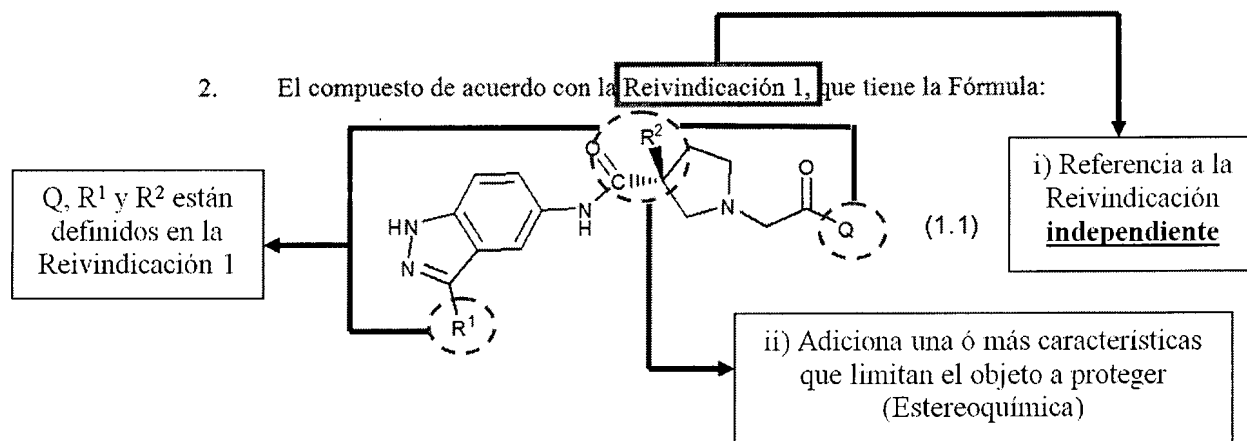
b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas limitaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, orientados por las recomendaciones del Examinador, en la Reivindicación 1 se introdujo la limitación de la antigua Reivindicación 8, es decir, el significado de los radicales R^1 y R^2 fue restringido; se limitó el significado de R^5 a un grupo triazolil-fenil- substituido, así como se incluyó el número de átomos de carbono para los términos alquilo(C_{1-4}), alquilen(C_2)-O-alquilo(C_1-C_2), alquilen(C_2-C_4)-O- CH_3 lo cual encuentra soporte en las Páginas 11 y 13 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, el término “solvato” fue eliminado completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) Ahora bien, en cuanto a los radicales Q, R^1 y R^2 ausentes en la Reivindicación 2, me permito señalar que dicha reivindicación es **dependiente** de la Reivindicación 1. La Reivindicación 1 contiene la definición de dichos radicales, así como su alcance y significado. De acuerdo con las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en una reivindicación dependiente

“todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”¹ y además “contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger”².

En el presente caso la Reivindicación 2 reclama lo siguiente:



En aplicación de lo anterior, me permito señalar respetuosamente que la función de las reivindicaciones dependientes es precisamente evitar la **repetición innecesaria** de la materia reclamada en una reivindicación independiente cuando se quiere limitar o añadir características particulares de la invención. Por tal razón, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador en lo referente a definir nuevamente los términos Q, R¹ y R² en la reivindicación dependiente y considero que el alcance de la Reivindicación 2 es completamente claro y conciso para cualquier persona medianamente versada en la materia.

iii) De otra parte, con respecto a los términos “opcional” y “opcionalmente”, vale la pena señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, como ocurre en el presente caso. Es decir, las reivindicaciones pueden ser tan amplias como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo. Esto es, dentro del concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no incluir dichos sustituyentes, por tanto, cualquier persona medianamente

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

² Ibídem.

versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué modalidades incluyen sustituciones y cuáles no.

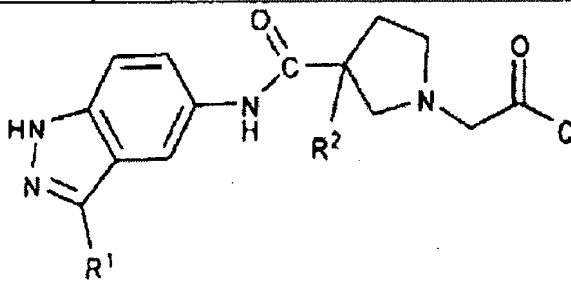
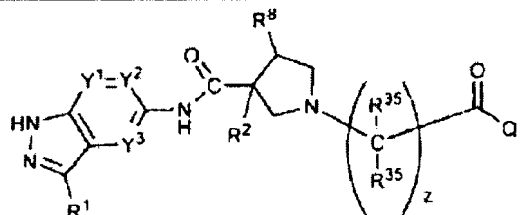
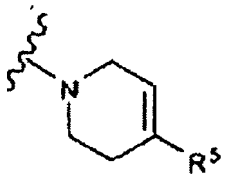
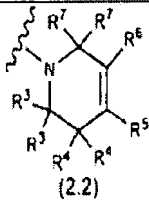
De nuevo, el uso de estos términos y otros análogos que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Así las cosas, insisto respetuosamente que el término “opcionalmente” y términos análogos son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, de tal manera que a la luz del Capítulo Descriptivo es perfectamente claro el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

iv) Así entonces, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por el Examinador, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y del Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- i) El Examinador señala que la patente CO-139231³ (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1 y 2.

El Examinador presenta la siguiente tabla donde compara las características técnicas esenciales de la presente invención con D1, así:

³ Contraparte colombiana de la solicitud internacional WO2008/153858

Características esenciales	D1
Un compuesto de fórmula (1)	Un compuesto de fórmula (1)
	 (página 925) con R ⁸ H (párrafo 4, página 895) y Y1-Y3 es -HC- (página 888, reivindicación 1)
 Donde Q es un grupo	 Donde Q es un grupo (2.2) (página 888, reivindicación 1) y R ³ , R ⁴ , R ⁶ , R ⁷ , son H (Página 903, reivindicación 14)
R ² es O-alquilo, S-alquilo	R ² es OR ²³ (página 892, numeral 10) y R ²³ es alquilo (página 897 párrafo 2), o SCH ₃ (ejemplo 613)
R ¹ se selecciona del grupo que consiste en: heteroarilo y heteroarilo sustituido, donde dicho heteroarilo sustituido se sustituye con 1 a 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: -OH, alcoxi, y -O-alquilen-O-alquilo;	R ¹ es heteroarilo y heteroarilo sustituido (página 541, 542, 544-548)

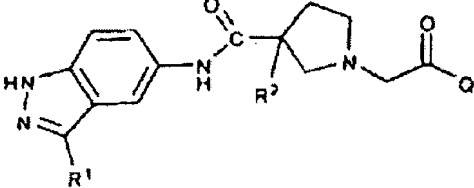
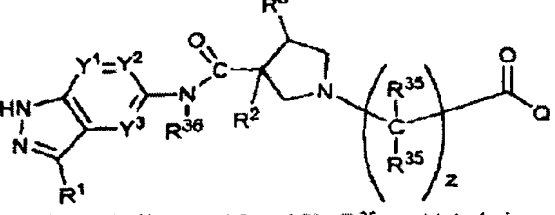
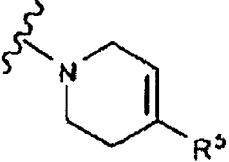
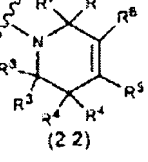
A partir de la anterior tabla, el Examinador concluye que D1 anticipa completamente la materia reclamada de las Reivindicaciones 1 y 2.

ii) El Examinador señala que la patente WO2007/070398 (D2) y el artículo “Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design”⁴ (D3) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador presenta una comparación entre las características técnicas esenciales aquí reivindicadas y la materia divulgada en D2 y D3, como se muestra a continuación:

⁴ Moreira L. Et al “Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design”, Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 23-49

Handwritten mark resembling a stylized '2' or a signature.

Características esenciales	D2
Un compuesto de fórmula (1)	Un compuesto de fórmula (1)
	 (pagina 40, líneas 10 a 13), R^{36} es H (página 53, línea 10), R^8 es H (página 53, línea 14), R^{35} es H (página 56, líneas 4-9), z es preferiblemente 1 (página 40, línea 15), Y^1-Y^3 es $-CH=$ (página 40, línea 14)
 Q es	 Donde Q es un grupo (2 2) (página 40, el grupo 2.2 línea 16) y R^3, R^4, R^6, R^7, son H (Página 64, líneas 5-7)
R^1 heteroarilo, heterorilo sustituido	R^1 arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido (Página 79-84)
R^2 es O-alquilo, S-alquilo	R^2 es OR^{23} (página 48, línea 29) y R^{23} es alquilo (página 55, línea 16), o SCH_3 (ejemplo 613)
R^5 es triazolil-fenil, triazolil-tienil, triazolil-piridil, triazolil-tiazolil, piridazinil-tienil	R^5 es 4-pirimidin-2-il-fenil (compuesto 62, página 222), 5-pirimidin-2-il-piridin-2-il (compuesto 68, página 227), 2-(1,3-tiazol-5-il)pirimidina (compuesto 122, página 237), 2-(piridin)pirimidina (compuesto 192, página 276), fenil-tienil (compuesto 192, página 276), fenil-oxadiazol (compuesto 563, página 429)
D3	
Enseña que el bioisosterismo de la química medicinal para el diseño racional de nuevos medicamentos es una herramienta ampliamente utilizada para obtener compuestos activos a partir de un compuesto base (folios 182, introducción párrafos 1 y 2, página 23) Divulga la ley de desplazamiento de hidruro, que es una regla empírica que indica que la adición de un átomo de hidrógeno con un par de electrones (es decir, hidruro) a un átomo, produce un pseudoátomo presentando las mismas características físicas propiedades como las presentes en el compuesto de la columna de su derecha en la Tabla Periódica. (folios 182, párrafo 2 columna derecha, página 23) Muestra que cualquier átomo que pertenezca a los grupos 4A, 5A, 7A 6A en la Tabla Periódica, puede cambiar sus propiedades mediante la adición de un hidruro, convirtiéndose pseudoátomo isoelectrónico. (folio 182, párrafo 2, columna derecha, página 23) de donde se concluye que el $-CH=$ y $-N=$ son bioisosteros (párrafo 2, columna derecha, página 23), enseña que el fenilo, triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, piridinilo, tienilo, pirrolilo, furanilo son biosisosteros (esquemas 16-18, páginas 32-33).	

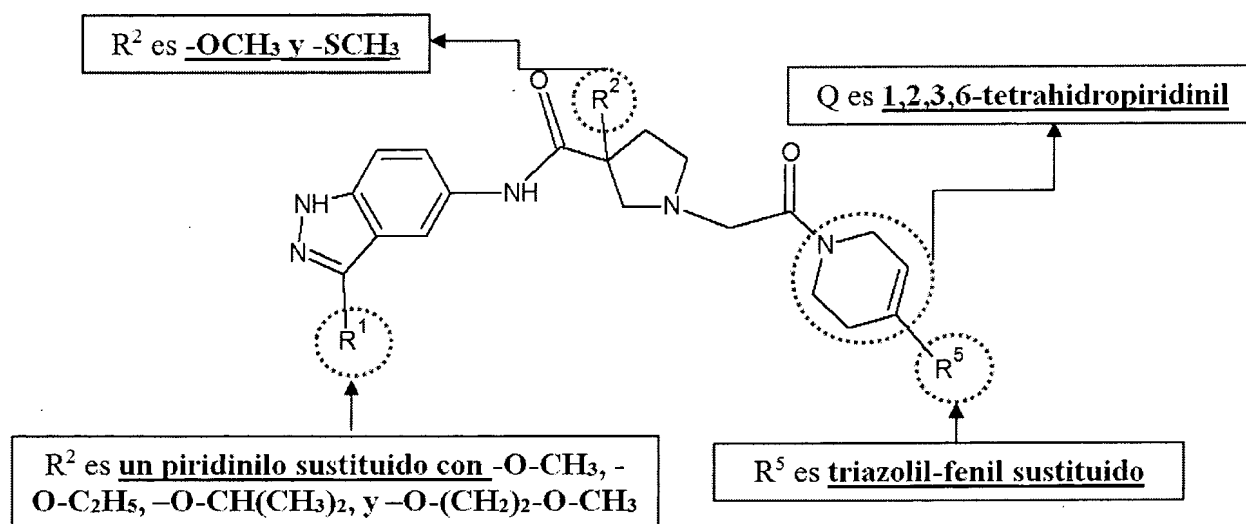
El Examinador señala que la diferencia entre **D1** y la presente invención es que el sustituyente R^5 representa un grupo triazolil-fenil, triazolil-tienil, triazolil-piridil, triazolil-tiazolil y piperazin-tienil.



Teniendo en cuenta lo anterior, el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D3, habría recurrido a las enseñanzas de la ley del desplazamiento de hidruro, a las enseñanzas de la equivalencia isostérica entre fenilo, triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, piridinilo, tienilo, pirrolilo, furanilo y la equivalencia isostérica entre $-\text{CH}=\text{}$ y $-\text{N}=\text{}$, y las aplicaría en los compuestos divulgados en **D1**, derivando de manera obvia la materia de la presente solicitud.

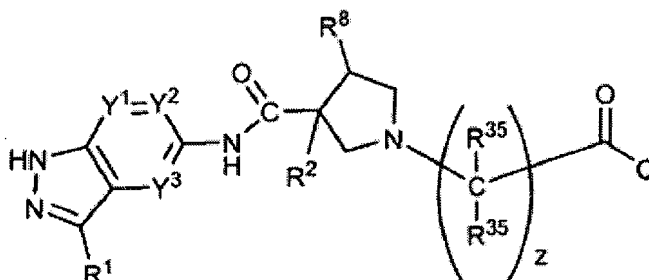
Adicionalmente, en el análisis de nivel inventivo, el Examinador señala que la Reivindicación 12 no es nueva a la luz de D1.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual se limitó drásticamente el alcance de la presente invención, en tanto que ahora se reclama únicamente compuestos derivados de N-(1H-indazol-5-il)pirrolidina-3-carboxamida de Fórmula 1.0, en donde Q, R^1 , R^2 y R^5 se limitaron como se muestra a continuación:



Compuesto de Fórmula (1.0) de la Presente invención

ii) Ahora bien, en cuanto a la novedad de la presente invención, es importante resaltar que D1 divulga compuestos derivados de pirrolidina que presentan la siguiente fórmula estructural:



A pesar de que dentro de la infinita variedad de sustituyentes que enseña D1 se encuentren divulgados compuestos de núcleo N-(1H-indazol-5-il)pirrolidina-3-carboxamida, los cuales presentan una estructura similar a los compuestos aquí reivindicados, ninguno de los 825 ejemplos allí ilustrados divulgan específicamente:

- un radical Q que es 1,2,3,6-tetrahidropiridinil sustituido por un grupo triazolil-fenil sustituido;
- un R¹ que es piridinilo sustituido; y
- un R² que es -OCH₃ o -SCH₃.

De hecho, y como lo mencioné anteriormente, D1 divulga una gran variedad de posibles sustituyentes para los radicales R¹, R² y Q. Es decir, no existe divulgación alguna en D1 que revele dicha combinación de sustituyentes, como se encuentra en los compuestos aquí reclamados.

En este punto, es imperativo resaltar que la aproximación que efectúa la SIC para evaluar la novedad de la presente invención resulta inapropiada, puesto que el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.⁵ Adicionalmente, para determinar la novedad de una selección, debe evaluarse si los elementos seleccionados son revelados individual y concretamente en el arte previo.⁶ En el mismo sentido, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que una fórmula general no afecta la novedad de un compuesto o subgrupo de compuestos específicos.⁷

En adición a lo anterior, recientemente la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), en su Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad define, adopta y acepta el concepto de patente de selección en cuanto a invenciones farmacéuticas, de manera que consiste en una patente que “reivindica un solo elemento, o un grupo pequeño de elementos que pertenecen a un grupo extenso de elementos ya conocidos”⁸. Así, la SIC define que para la evaluación de novedad de una patente de selección, es importante tener en cuenta que

⁵ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

⁶ Guidelines for Examination in EPO. Parte C, Capítulo IV, 9.8.

⁷ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 9.4.4.1.

⁸ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.5.1 (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

10

“una fórmula general del estado de la técnica no anula la novedad de un compuesto o subgrupo de compuestos reivindicados incluidos en ella”⁹, concluyendo que “si el grupo específico de compuestos reivindicado no está descrito explícitamente en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre químico, ni por su fórmula química y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica y de los extremos, tal grupo reivindicado es nuevo (selección)¹⁰”. Así, para la SIC es claro que si no existe tal divulgación concreta, entonces los compuestos serán considerados como una **selección nueva**.

En el presente caso, D1 no divulga explícitamente la combinación de sustituyentes sobre el anillo pirrolidina de la presente invención, particularmente derivados de N-(1H-indazol-5-il)pirrolidina-3-carboxamida, en donde R⁵ sea particularmente **triazolil-fenil sustituido**, por tanto, es claro que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es novedosa.

iii) Con respecto al nivel inventivo de la presente invención, en primer lugar me permito señalar que a pesar de que el Examinador indica en sus conclusiones que D2 es uno de los documentos que afecta el nivel inventivo de la presente invención, en su explicación de la falta de nivel inventivo, hace referencia indistintamente a D1 y a D2.

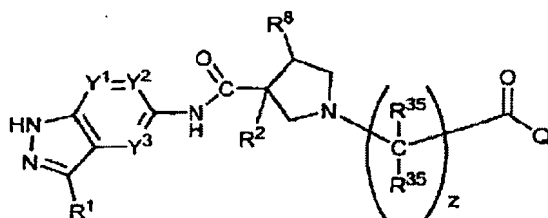
Sin embargo vale la pena recordar que en virtud del Artículo 16 de la Decisión 486, D1 al ser una solicitud colombiana en trámite, que no había sido publicada (es decir, que el público no tenía conocimiento de su contenido) para la fecha de prioridad que se reclama en la presente solicitud, sólo resulta válida para la evaluación de novedad. Así, D1 **no** puede considerarse como una anterioridad válida para el análisis de nivel inventivo de la presente invención.

iv) Así las cosas, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos que desvirtúan la posición del Examinador sobre el contenido de D2 y D3.

En primer lugar, es importante señalar que D2 divulga derivados de pirrolidina, que presentan la siguiente fórmula estructural:

⁹ Ibídem. Sección 3.5.4.

¹⁰ Ibídem.



Dicha fórmula estructural abarca un amplio número de compuestos y una gran variedad de sustituyentes, y los cuales, a pesar de ello, ni la fórmula general ni los ejemplos de los compuestos pirrolidínicos allí ilustrados motivarían a la persona medianamente versada en la materia a producir específica e inequívocamente los compuestos aquí reclamados, como demostraré a continuación:

Ninguno de los ejemplos de D2 enseña un núcleo pirrolidina en el que Q sea un grupo **1,2,3,6-tetrahidropiridina** sustituido por un grupo **triazolil-fenil sustituido (R⁵)**. D2 tampoco sugiere ni enseña la combinación estructural entre Q (como aquí se reclama) con un radical R¹ que es un grupo piridinilo sustituido, y mucho menos D2 enseña o sugiere la combinación entre Q, R⁵, R¹ y R²

Así, es claro que D2 no brinda enseñanzas que pudieran motivar a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar, con una expectativa razonable de éxito, los compuestos aquí reivindicados, **particularmente** N-(1H-indazol-5-il)pirrolidina-3-carboxamida, en donde Q es **1,2,3,6-tetrahidropiridinil**, R⁵ es particularmente **triazolil-fenil sustituido**, R¹ es **piridinilo sustituido** y R² es **-OCH₃ o -SCH₃**. La única forma en que la persona normalmente versada en la materia pudiera haber alcanzado los compuestos de la presente invención, es a través de la combinación **arbitraria y accidental** de múltiples sustituyentes, entre millones de posibilidades.

Por el contrario, si la persona medianamente versada en la materia aplicara las enseñanzas y sugerencias de D2, habría sintetizado compuestos pirrolidínicos sustituidos con características estructurales totalmente diferentes a las aquí reclamadas.

De otra parte y con respecto a D3, dicho documento ni siquiera divulga o proporciona enseñanza alguna relacionada con derivados de N-(1H-indazol-5-il)pirrolidina-3-carboxamida y muchísimo menos que dichos compuestos estén sustituidos con un R⁵ que sea particularmente **triazolil-fenil sustituido**. Es más, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación alguna en D3 para desarrollar los compuestos aquí reclamados.

En conclusión, no hay enseñanza en D2 ni D3 que sugiera la configuración estructural específica de los compuestos de la presente invención, es decir, compuestos derivados de pirrolidina que tienen la combinación particular de sustituyentes entre un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo sustituido por un grupo triazolilo-fenilo, junto con un O-CH₃ o S-CH₃ en R² y piridinilo sustituido por O-CH₃, -O-C₂H₅, -O-CH(CH₃)₂, y -O-(CH₂)₂-O-CH₃ en R¹.

En adición a lo anterior, nada en D2 permitiría concluir que dicha configuración estructural particular aquí reclamada proporcione compuestos alternativos activos para inhibir la fosforilación de ERK1 y ERK2, con alguna expectativa razonable de éxito. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no habría sintetizado los compuestos de la presente invención guiado por las enseñanzas de D2 y D3, y reviste nivel inventivo.

v) Adicionalmente, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Anexo 1, en el cual se muestran los resultados farmacológicos comparativos entre los compuestos aquí reclamados y los divulgados en D2.

Dichos resultados muestran una sorprendente e inesperada afinidad por la ERK del **orden nanomolar** de los compuestos aquí reivindicados en comparación con los compuestos de D2. Vale la pena recordar que la afinidad de un compuesto por una enzima o sustrato es una característica de vital importancia en el campo biomédico, ya que a menor valor de IC₅₀, mayor afinidad del compuesto por el sustrato y por tanto mayor actividad terapéutica.

Así las cosas, los valores obtenidos de IC₅₀ para los compuestos de la presente solicitud, evidencian **efectos sorprendentes e inesperados**, ya que demuestran una gran afinidad por la ERK mucho mayor en comparación con los compuestos revelados por D2, lo cual no podía esperarse razonablemente a partir del arte previo. Además, los resultados de los estudios realizados también demostraron que los compuestos de la presente invención, presentan **mejor biodisponibilidad**.

Claramente, nada en el arte previo citado por el Examinador proporciona enseñanzas o sugerencias que pudieran motivar a la persona medianamente versada en la materia a obtener particularmente compuestos con la combinación en donde Q sea **1,2,3,6-tetrahidropiridinil**, R⁵ sea particularmente **triazolil-fenil sustituido**, R¹ sea **piridinilo sustituido** y R² sea **-OCH₃ o -SCH₃**, tal como lo reclama los compuestos de la presente invención, y mucho menos con alguna

13

expectativa de éxito razonable respecto a sus efectos farmacológicos: alta afinidad sobre ERK y biodisponibilidad mejorada.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) y cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹¹. Adicionalmente, considero que la presente invención cumple con el criterio de la SIC, expresado en su Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, cuando menciona que “una invención de selección [...] que se considera nueva, tiene nivel inventivo si todos los compuestos del subgrupo presentan un efecto o actividad técnica sorprendente no descrita en el estado de la técnica y además inesperada”. Más adelante señala que “si el solicitante aporta datos comparativos, se aceptarán como evidencia experimental de que los compuestos de la selección tienen ventajas respecto a los conocidos en el estado de la técnica.”¹²

En conclusión, y de acuerdo con los lineamientos citados anteriormente, nada en el arte previo (D2 y D3) habría guiado inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos aquí reivindicados y mucho menos la misma persona podría esperar con alguna expectativa de éxito que dichos compuestos presentaran alta afinidad sobre el receptor y biodisponibilidad mejora como se demostró en el Anexo 1, por lo que su nivel inventivo debería ser reconocido.

vi) Finalmente, con respecto al argumento del Examinador referente a las supuestas sustituciones bioisostéricas incluidas en la presente invención, vale la pena recordar que la definición clásica de bioisosterismo implica necesariamente que los grupos químicos que reemplazan a otros grupos en una molécula, debería resultar en el mismo número de átomos y en el mismo número de electrones de valencia, es decir, una capa externa idéntica de electrones. En aplicación de lo anterior, debo subrayar que el uso correcto y adecuado de las teorías de bioisosterismo requiere ciertos parámetros fisicoquímicos, electrónicos y conformacionales, los cuales deben ser cuidadosamente analizados para poder llegar a predecir modificaciones, en términos de, por ejemplo, acción farmacológica (interacción con los receptores). Por lo tanto,

¹¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

¹² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.5.5.3. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

19

cualquier reemplazo bioisostérico debe estar cuidadosamente precedido del siguiente análisis, como se muestra a continuación:

- 1) Tamaño, volumen y distribución electrónica de átomos y las respectivas consideraciones en el grado de hibridización, polaridad, ángulos de unión y efectos inductivos y mesoméricos;
- 2) Grado de solubilidad acuosa y lipídica, para permitir la predicción de la alteración de las propiedades fisicoquímicas, tales como logP y pKa;
- 3) Reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas para predecir las alteraciones significativas en la biotransformación, incluyendo cambios en la toxicidad;
- 4) Factores conformacionales, incluyendo capacidad diferencial para formar puentes de hidrógeno intra o intermoleculares.

Adicionalmente, me permito resaltar que la Oficina Europea de Patentes ha establecido en la Decisión T643/96, que en el campo del diseño de fármacos, es de esperarse *a priori* que cualquier modificación estructural de un compuesto farmacológicamente activo, en ausencia de una correlación establecida entre las características estructurales y la actividad, presente una perfil farmacológico diferente al de la estructura inicial. En el presente caso, nada en D2 motivaba o sugería que dichos cambios estructuralmente significativos, proporcionarían una actividad similar a los compuestos de la presente invención. Por el contrario, cualquier persona medianamente versada en la materia estaría motivada a pensar que dichos cambios estructurales llevarían a obtener compuestos con actividades farmacológicas diferentes a las sugeridas en D2.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito respetuosamente al Examinador sustente dicho requerimiento, de manera que se demuestre inequívocamente que los compuestos de la presente invención son bioisómeros de los compuestos divulgados en D2.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Nueva Zelanda.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia

OLARTEMOURE

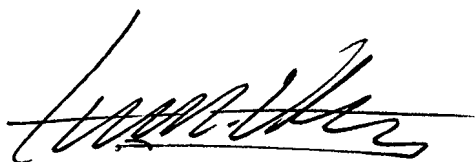
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

13

reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

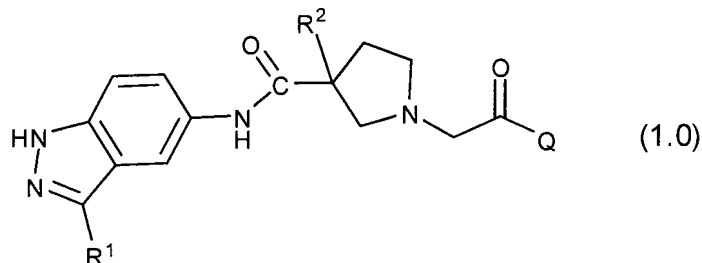
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Anexo 1: Estudios Comparativos entre los compuestos de la presente solicitud y D2

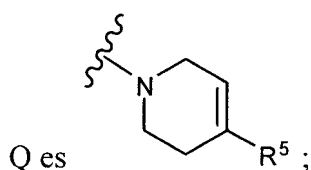
16
10

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula 1.0:

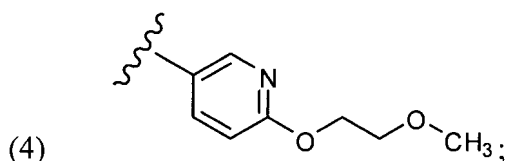
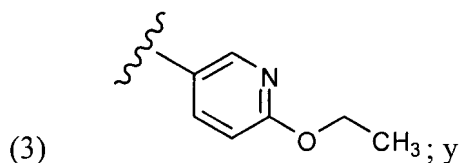
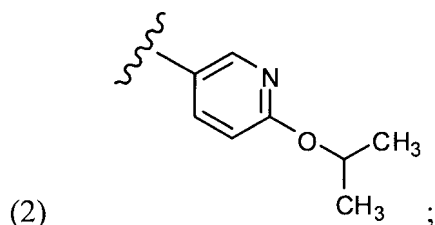


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 y Q se seleccionan independientemente, y en donde:



R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) un piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-O-CH_3$, $-O-C_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, y $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$;



R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-OCH_3$ y $-SCH_3$; y

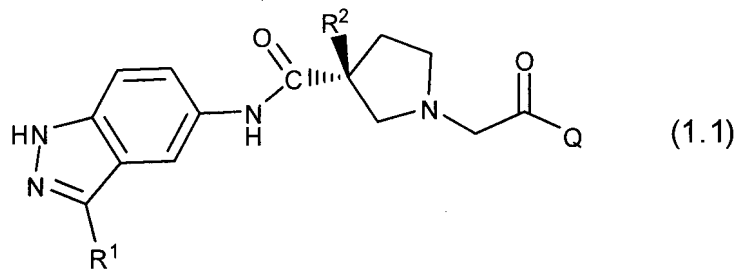
R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida con uno o dos grupos alquilo seleccionados del grupo que consiste en: -alquilo (C_1-C_4);

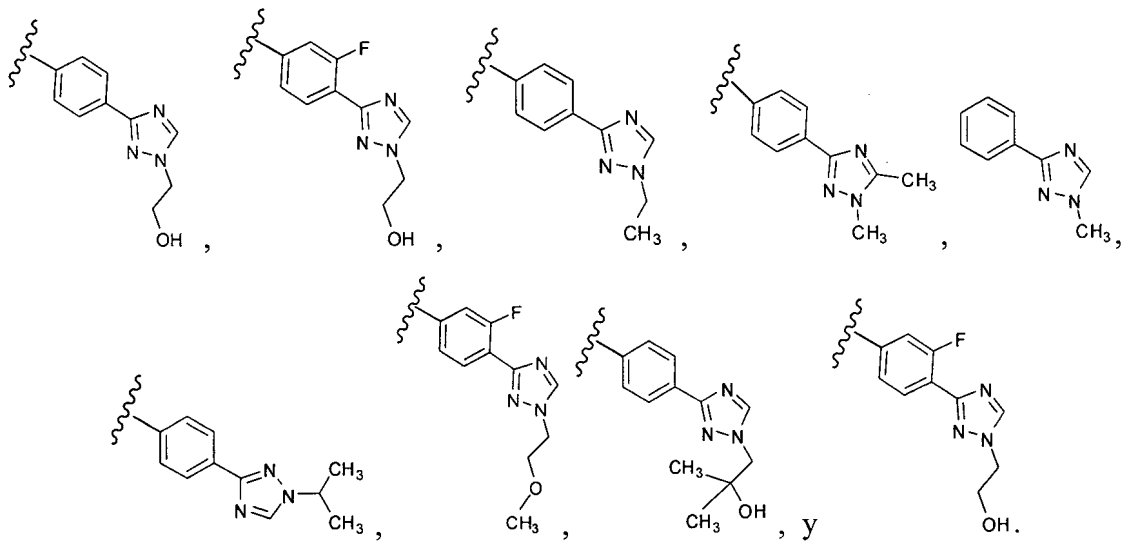
(b) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida sobre el átomo de nitrógeno con un alquilo(C_1-C_4);

- (c) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida sobre el átomo de nitrógeno con un alquilen(C₂)-O-alquilo(C₁-C₂)
- (d) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida sobre el átomo de nitrógeno con un alquilen(C₂-C₄)-O-CH₃; y
- (e) un triazolil-fenil- sustituido en donde la porción triazolilo está sustituida sobre el átomo de nitrógeno con un alquilo(C₁-C₄) sustituido con hidroxí; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo compuesto por halo.

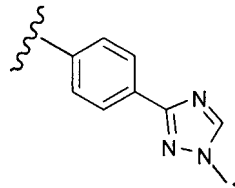
2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que tiene la Fórmula (1.1):



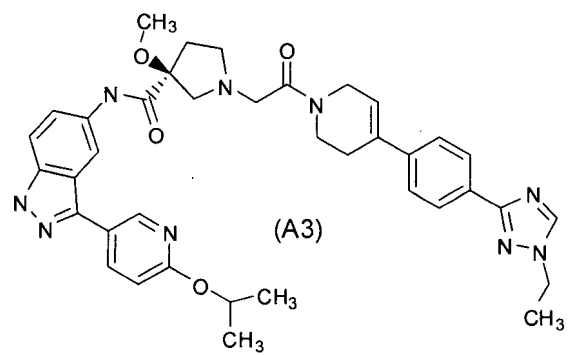
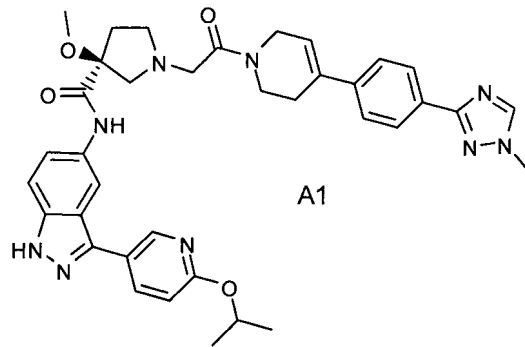
3. El compuesto de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde los sustituyentes halo opcionales para la porción fenilo de R⁵ son F.
4. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:
- (a) dicha porción triazolilo se sustituye sobre el nitrógeno con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -CH₂COH(CH₃)₂, y -CH₂CH₂OH;
 - (b) dicha porción triazolilo se sustituye sobre el nitrógeno con un grupo -CH₃;
 - (c) dicha porción triazolilo se sustituye sobre el nitrógeno con un grupo -CH₃, y sobre el carbono con un grupo -CH₃; o
 - (d) dicha porción triazolilo se sustituye sobre el nitrógeno con un grupo -CH₂CH₂OCH₃;
- y en donde dicha porción fenilo está opcionalmente sustituida con halo.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁵ se selecciona del grupo que comprende:



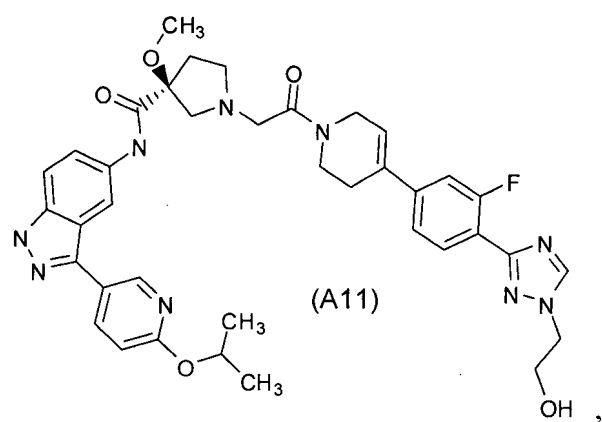
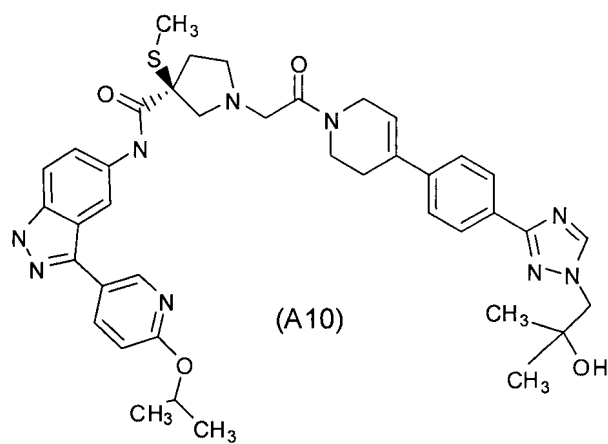
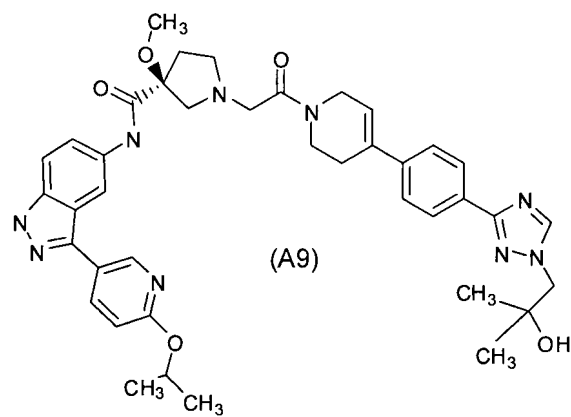
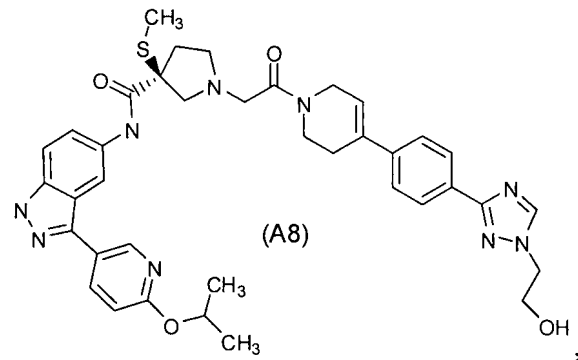
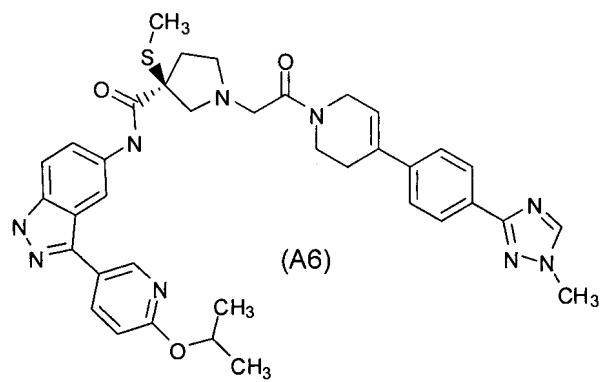
6. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



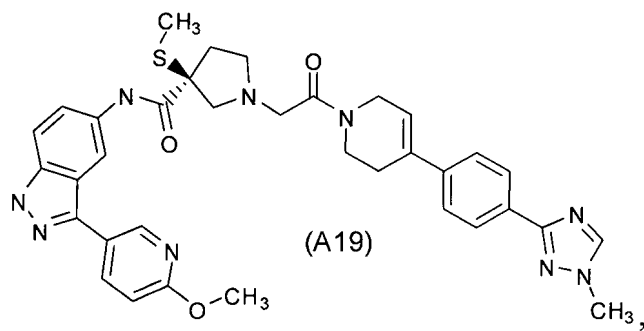
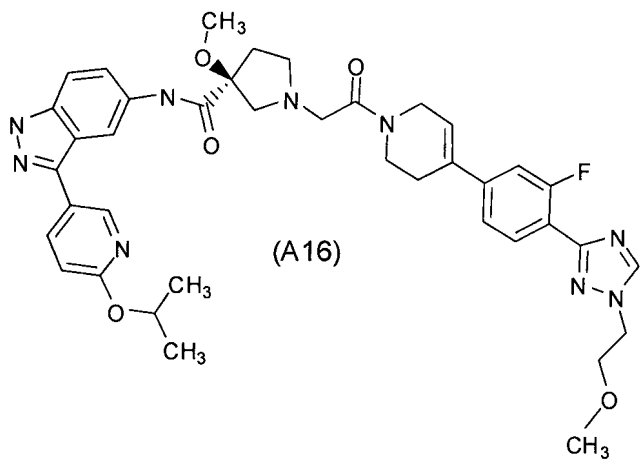
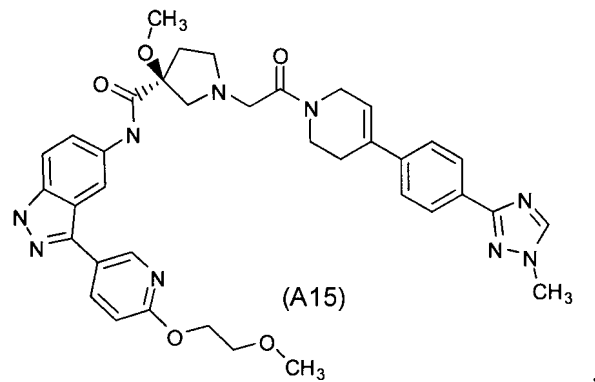
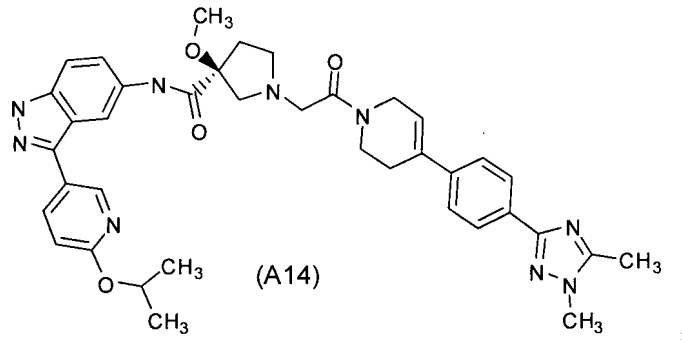
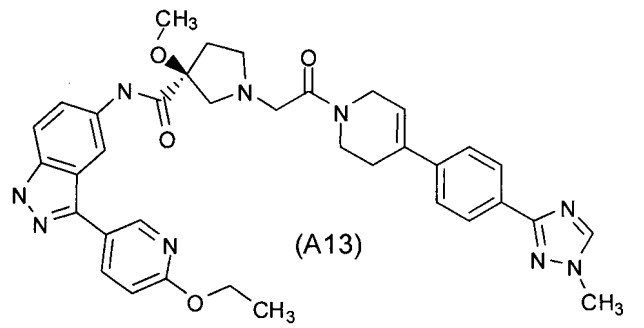
7. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

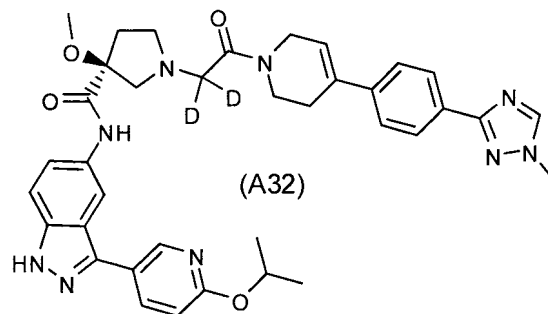
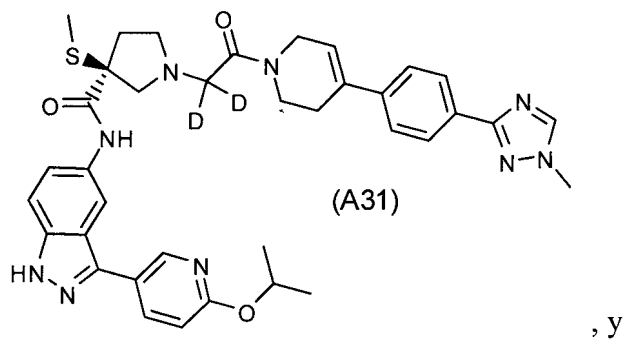
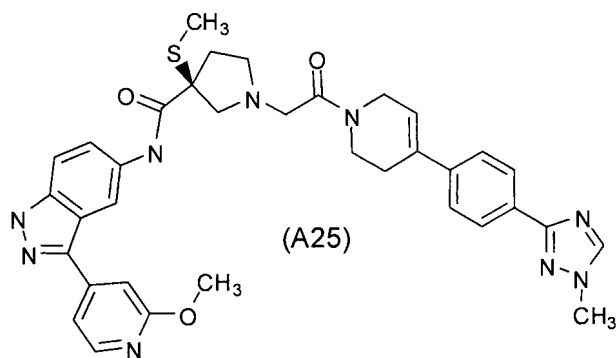


9



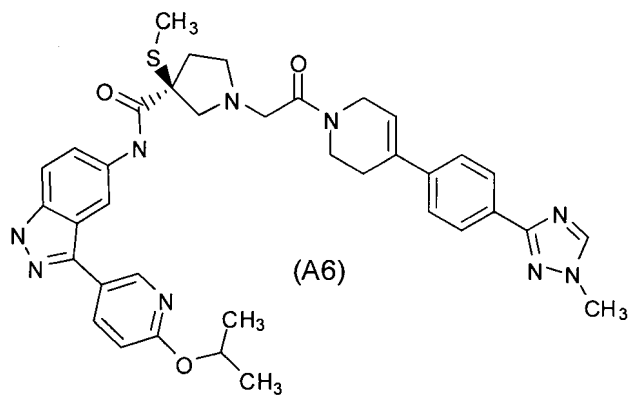
2





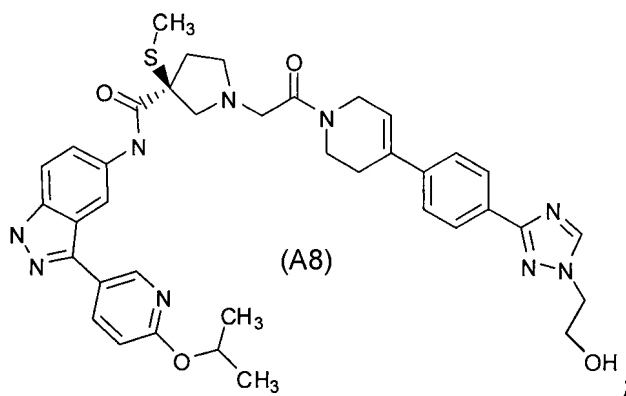
y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. El compuesto de la Reivindicación 1, el cual es:



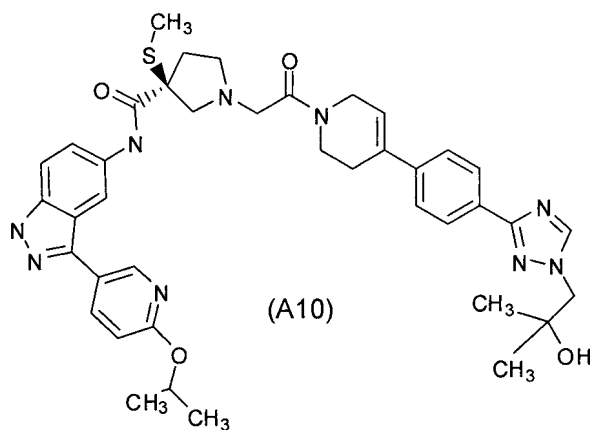
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la Reivindicación 1, el cual es:



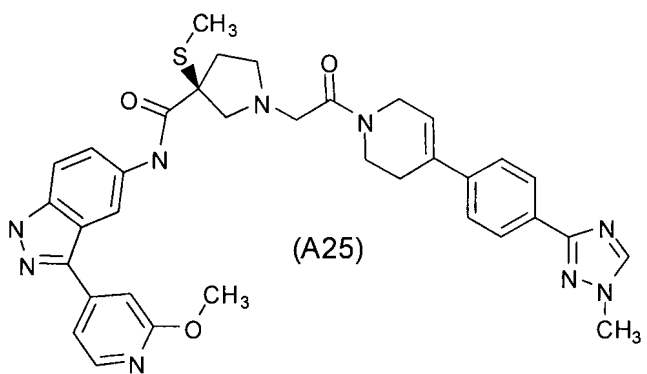
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la Reivindicación 1, el cual es:



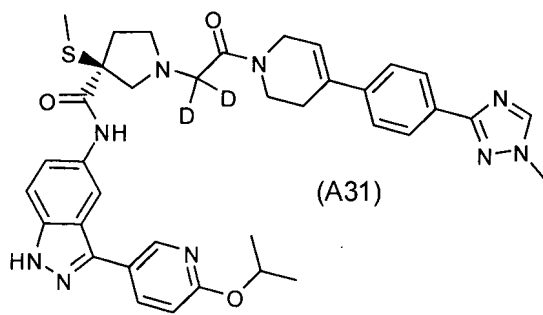
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la Reivindicación 1, el cual es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

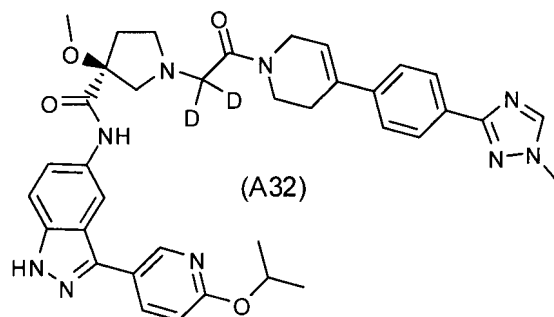
12. El compuesto de la Reivindicación 1, el cual es:



23

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la Reivindicación 1, el cual es:



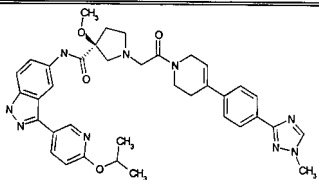
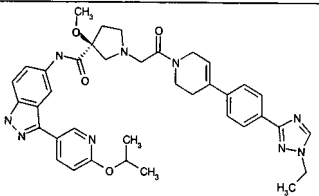
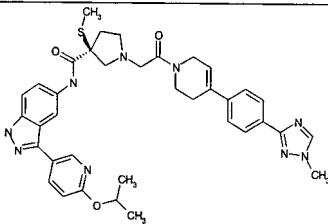
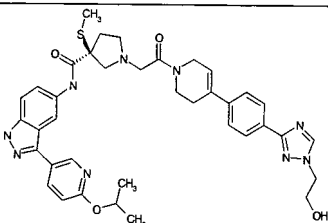
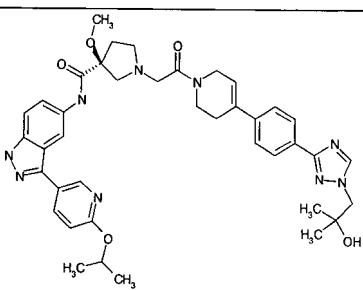
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

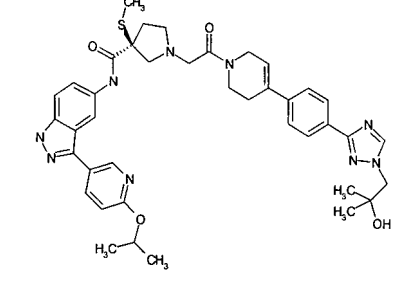
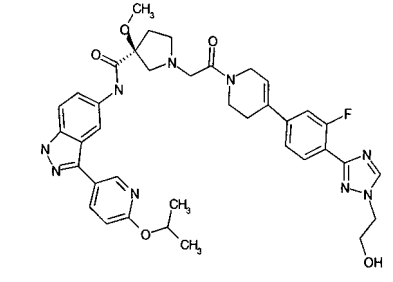
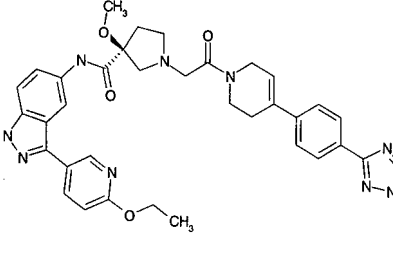
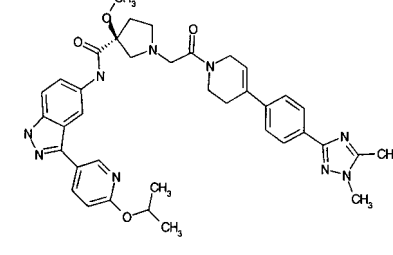
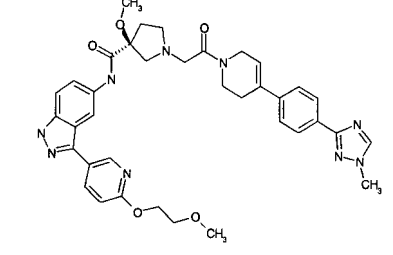
2

ANEXO 1: Datos comparativos entre los compuestos de la presente invención y D2

DATOS COMPARATIVOS¹

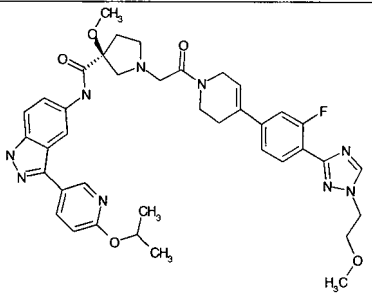
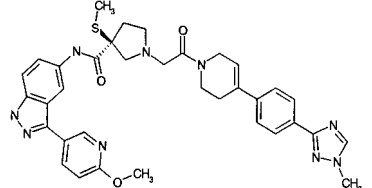
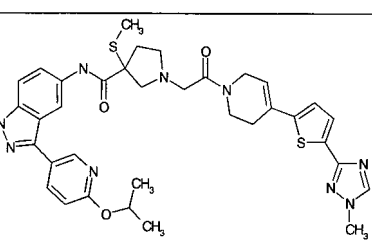
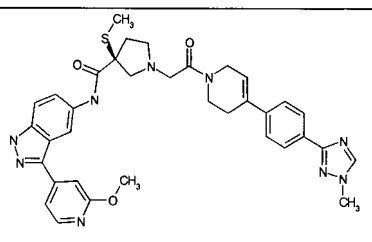
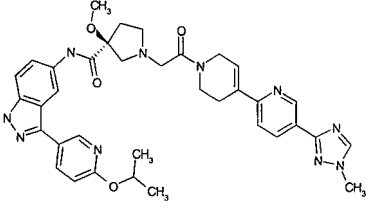
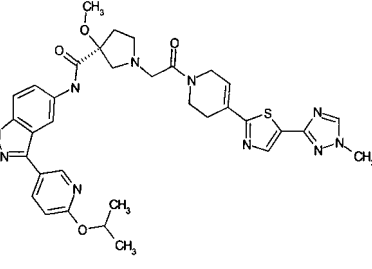
Compuesto	Estructura	ERK1 h A IMAP IC50	ERK2 m A IMAP IC50	Rapid Rat PO AUC nM hr ²	RR CONC TIME 6 ³
A1		17.4	3.4	4575.4	352.4
A3		39.8	4.5	6821.2	656.9
A6		20.8	6.1	50999.0	4338.9
A8		18.6	5.7	19845.7	1381.0
A9		106.3	13.6	2352.9	137.4

2

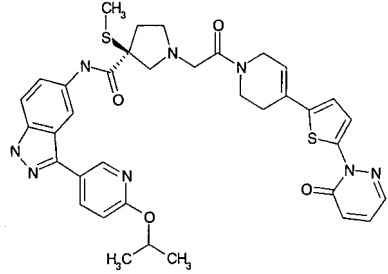
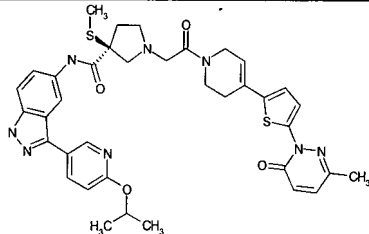
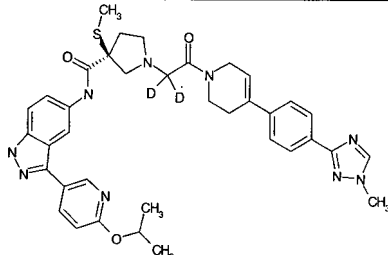
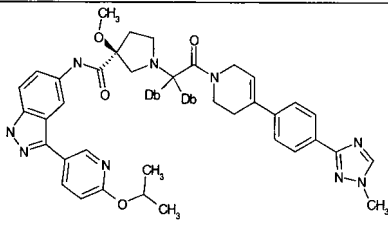
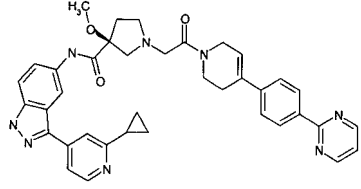
<u>A10</u>		<u>20.0</u>	<u>7.2</u>	<u>11799.8</u>	<u>739.5</u>
<u>A11</u>		<u>12.8</u>	<u>3.4</u>	<u>2456.3</u>	<u>146.2</u>
<u>A13</u>		<u>13.9</u>	<u>3.8</u>	<u>5458.1</u>	<u>177.6</u>
<u>A14</u>		<u>18.9</u>	<u>3.7</u>	<u>5514.1</u>	<u>378.7</u>
<u>A15</u>		<u>10.0</u>	<u>2.0</u>	<u>2302.8</u>	<u>147.6</u>

2

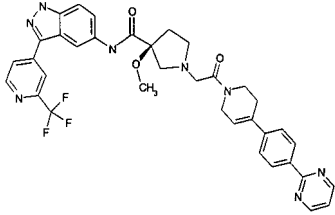
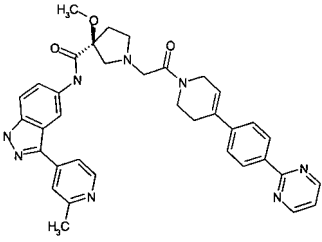
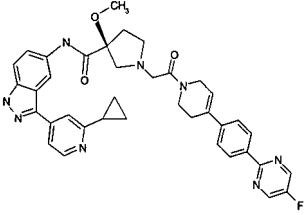
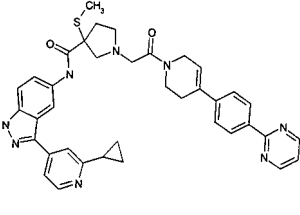
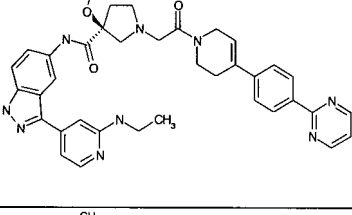
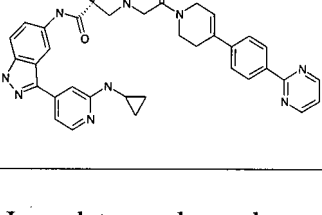
Expediente No. 10-116.702
Primer Examen de Fondo
P2010/000123

<u>A16</u>		<u>55.7</u>	<u>8.5</u>	<u>1937.3</u>	<u>110.8</u>
<u>A19</u>		<u>12.0</u>	<u>2.9</u>	<u>34597.2</u>	<u>3021.5</u>
<u>A24</u>		<u>15.4</u>	<u>9.8</u>	<u>18180.3</u>	<u>858.3</u>
<u>A25</u>		<u>7.9</u>	<u>1.7</u>	<u>16968.4</u>	<u>1195.2</u>
<u>A27</u>		<u>45.7</u>	<u>7.4</u>	<u>19098.5</u>	<u>1463.8</u>
<u>A28</u>		<u>17.6</u>	<u>4.7</u>	<u>2990.9</u>	<u>139.2</u>

2

<u>A29</u>		<u>15.3</u>	<u>7.5</u>	<u>5340.6</u>	<u>195.8</u>
<u>A30</u>		<u>30.3</u>	<u>16.6</u>	<u>7785.1</u>	<u>359.9</u>
<u>A31</u>		----	<u>13.8</u>	<u>12611.3</u>	<u>315.8</u>
<u>A32</u>		----	<u>5.2</u>	<u>10420.4</u>	<u>775.8</u>
<u>COMPUESTOS DE D2</u>		ERK1 h A IMAP IC50	ERK2 m A IMAP IC50	Rapid Rat PO AUC nM hr ²	RR CONC TIME 6 ³
<u>1</u> Ej. 459		5.7	2.9	--	--

[Handwritten signature]

<u>2</u> Ej. 483		16.5	9.7	496.2	22.6
<u>3</u> Ej. 477		3.3	1.5	1181.4	0.0
<u>4</u> Ej. 488		16.7	11.7	38.3	0.0
<u>5</u> Ej. 339		72.2	31.4	203.0	136.3
<u>6</u> Ej. 467		6.1	4.2	1166.7	0.0
<u>7</u> Ej. 610		32.1	11.6	0.0	0.0

1 Los datos subrayados y en negrita corresponden a los datos obtenidos para el compuesto mostrado en la columna No. 2 reclamados en la presente invención; los datos etiquetados como “Ref. Cmpd” corresponden a los datos obtenidos para los compuestos de referencia de la Tabla 2 divulgados en D2.

2 "RR CONC TIME 6" representa Concentración acelerada a 6 horas