

CASTELLANOS & CO LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-108716-B-00007-0000

Fecha: 2012-06-14 14:42:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 26

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: Expediente No. **06.108.716B**

Solicitud de Patente para la invención:

**“INSAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZOLES Y
PREPARACION Y USOS DE ESTOS”**

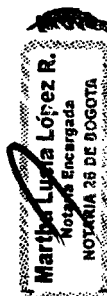
Solicitante: **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**

RECURSO DE REPOSICION

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, domiciliada e identificada como aparece al pié de mi firma, apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente acudo a su Despacho con el fin de interponer **RECURSO DE REPOSICIÓN** (art. 50 C.C.A.) para que se revoque en su totalidad la resolución No. **12290** del 29 de febrero de 2012, notificada por edicto desfijado el 24 de mayo de 2012.

1. **LA RESOLUCION No. 12290**

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. 12290 por la cual se niega el privilegio de patente a la solicitud divisional presentada el día 15 de octubre de 2010, para la invención denominada: **“INSAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES,**



BENZISOXAZOLES Y PREPARACION Y USOS DE ESTOS", y radicada bajo el expediente N° 06.108.716B.

2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 12290

La Resolución 12290 establece en su artículo sexto que, la reivindicación 1, contenida en el folio 236, no cumple con el requisito de nivel inventivo.

3. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución N° 12290 del 29 de febrero de 2012:

El **artículo 3 del Código Contencioso Administrativo**, Principios orientadores, establece que: *Las actuaciones administrativas se desarrollarán con arreglo a los principios de economía, celeridad, eficacia, imparcialidad, publicidad y contradicción y, en general, conforme a las normas de esta parte primera.*

"En virtud del principio de eficacia, se tendrá en cuenta que los procedimientos deben lograr su finalidad, removiendo de oficio los obstáculos puramente formales y evitando decisiones inhibitorias. Las nulidades que resulten de vicios de procedimiento podrán sanearse en cualquier tiempo a petición del interesado"

Acudiendo a lo anterior, pongo de presente que en la respuesta a la acción oficial No. 664 previa a la negación, el examinador presentó objeciones sobre la claridad de la reivindicación 1 y la novedad, citando como arte previo relevante el documento D1 (WO2004029050). Sin embargo, en la resolución No. 12290 el examinador niega el privilegio de patente a la presente solicitud afirmando que no cumple con el requisito de nivel inventivo y citando dos nuevos documentos D2 (WO02100858) y D3 (JP2002-030084), siendo que las objeciones por claridad y novedad fueron superadas con la respuesta del solicitante a la acción oficial No. 664.

En este respecto, este Despacho debe tener en cuenta que la función Administrativa está concebida en favor de los administrados y para velar por la efectividad de sus derechos e intereses. Para tal fin la Constitución y la ley han contemplado unos principios orientadores de las actuaciones de la Administración, los cuales deben ser respetados por ésta. Todo lo anterior está contemplado en el Código Contencioso Administrativo, artículos 2º y 3º:

DE G
4P02
TARIA
ARCA
ARIA
LOGO

Martha Lúcia López R.
Notaria Encargada
NOTARIA 16 DE 900CTA

*"Artículo 2.- Los funcionarios tendrán en cuenta que la actuación administrativa tiene por objeto el cumplimiento de los cometidos estatales como lo señalan las leyes, la adecuada prestación de los servicios públicos y **la efectividad de los derechos e intereses de los administrados, reconocidos por la ley**"(negrita fuera de texto)*

El inciso 5 del artículo 3 del Código Contencioso Administrativo establece lo siguiente:

"En virtud del principio de eficiencia, se tendrá en cuenta que los procedimientos deben lograr su finalidad, removiendo de oficio los obstáculos puramente formales y evitando decisiones inhibitorias. Las nulidades que resulten de vicios de procedimiento podrán sanearse en cualquier tiempo a petición del interesado."

"Estos principios servirán para resolver las cuestiones que puedan suscitarse en la aplicación de las reglas de procedimiento"

Con la simple observación de las anteriores normas, resulta claro que con la actuación de la administración en este trámite, no se procedió en concordancia con el artículo 2º del C.C.A., como los principios orientadores de la función Administrativa, por cuanto con la orden de negar el privilegio de patente, habiéndose superado todas y cada una de las objeciones expuestas por el examinador en la última acción oficial de fondo No. 664, la Administración no dio la oportunidad al solicitante de presentar sus argumentos y pruebas a favor del nivel inventivo, requisito que no aparecía como afectado en dicha acción oficial. Adicionalmente, en la resolución No. 12290, se citan dos documentos del arte previo D2 y D3, los cuales no fueron mencionados en la acción oficial No. 664, y por obvias razones el solicitante no tuvo la ocasión de defender la invención ante las objeciones realizadas con base en tales documentos. Por lo tanto, solicito a este Despacho, se revoque la resolución No. 12290 y se continúe el trámite de la presente solicitud.

En cuanto a las objeciones sobre el nivel inventivo de la presente solicitud, apporto los siguientes argumentos:

3.1 . Incumplimiento del Artículo 18 de la Decisión 486

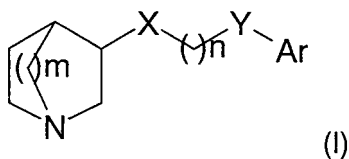
Este Despacho considera que la reivindicaciones 1 no cumplen el requisito del artículo 18 de la Decisión 486. Lo anterior por cuanto el documento D2 en combinación con el documento D3 permiten llegar al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

El examinador afirma en la resolución No. 12290 que la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica incluiría la característica, de que grupos heteroarilo bicíclicos se puedan unir al grupo farmacofórico carbamoil-quinuclidina por cualquier átomo de carbono (D3), a los compuestos de D2 para así llegar a los compuestos aquí reivindicados.

Ante dicha afirmación, advierto que para el nivel inventivo se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que indicaría (no solo podría indicar, sino que indicaría) a la persona versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva. Sin embargo, el análisis hecho por el examinador de patentes sobre la solicitud en cuestión falla al establecer si a partir de los conocimientos previos en la materia el experto en la técnica tendría la **motivación y las enseñanzas necesarias** para llegar de manera obvia a la presente invención.

De este modo, la decisión de negar el privilegio de patente se basó en un análisis retrospectivo erróneo, donde el examinador se limitó a señalar que la presente invención puede derivarse de la combinación del arte previo, siendo que tal combinación no resulta obvia ni es sugerida en el arte previo, es decir, el examinador llegó a una conclusión de obviedad partiendo de la invención y asimilándola a lo divulgado en D2 y D3, cuando la invención no es una combinación de estos dos documentos y los mismos tampoco sugieren que al combinarse sea posible hallar los compuestos de la presente invención. En ningún momento el examinador argumentó que las diferencias específicas de los compuestos de mi representado con los del arte previo obedecieran a un propósito funcional o relacionado con algún tipo de patrón o comportamiento específico estudiado antes.

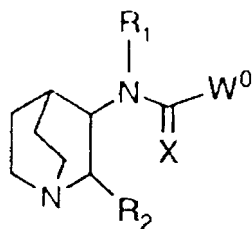
En cuanto al documento D3 (JP 2002-030084), este enseña un amplio rango de compuestos de la fórmula (I) que también son agonistas de $\alpha 7$ nAChR:



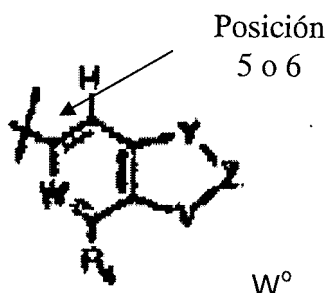
En donde, X es O, S NH o no está presente; Y es CH₂ o C=O; n es 0-3; y Ar puede ser naftaleno, benzotiofeno, bezofurano, benzotiazol o benzimidazol. Sin embargo, el documento

D3 no muestra o menciona ningún compuesto en que el grupo heteroarilo bicíclico sea indazol, y ninguno de los compuestos revela un grupo puente -NH-CO- unido por la posición 3 del heteroarilo bicíclico (Ar). En términos de compuestos específicos, los ejemplos 1-4, 7-12 y 16-19 presentan compuestos donde Ar es benzo[b]tiofeno, los ejemplos 5 y 6 por su parte muestran compuestos donde Ar es naftaleno, y los ejemplos 13, 14 y 15 presentan compuestos donde Ar es bezotiazol, benzimidazol, y benzofurano respectivamente.

Por su parte D2 (WO02100858) presenta compuestos de fórmula (I)



en que W⁰ es la primera de tres subfórmulas,



donde W es -CH-; V-Z-Y es -N(R₄)-N=C(R₅); R₄ es H; R₅ es H o OR₁; R₁ es alquilo halogenado; R₆ es H, CF₃ o -OR₁₆; R₁₆ es alquilo halogenado.

Sin embargo, cuando W⁰ es dicha subfórmula y V-Z-Y es -N(R₄)-N=C(R₅), se tiene que solo puede estar unido al resto del compuesto desde su posición 5. En comparación, en la reivindicación 1 de mi representado el grupo indazol se encuentra unido al resto de la estructura desde la posición 3. Claramente, el hecho que los isómeros de posición 3 estén excluidos del género de compuestos presentados por D2 sugeriría a la persona versada en la materia que no se esperaría que los isómeros de posición 3 tuvieran propiedades similares a las propiedades que presentan los isómeros de posiciones 5 y 6.

En dicha tercera fórmula de D2, el grupo azabicyclo esta unido a la posición 2 o a la posición 5 del heterociclo de 5 miembros. Por lo tanto, D2 incluye la posibilidad de que el grupo azabicyclo

esté unido al heterociclo de 5 miembros de ciertas estructuras de W^0 , pero específicamente no incluye dicha posibilidad en el caso que la estructura bicíclica para W^0 es indazol.

Por otro lado, en términos de compuestos específicos, D2 solo divulga compuestos de indazol, en donde dicho grupo está sustituido o no sustituido por metilo o etilo, por ejemplo, los compuestos de las páginas 19-21 y en el ejemplo 14 de D2, particularmente:

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-6-carboxamida;
N-[(2S,3R)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-6-carboxamida;
N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-6-carboxamida;
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-5-carboxamida;
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-**3-metil**-1H-indazol-6-carboxamida;
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-**3-metil**-1H-indazol-5-carboxamida;
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-**3-etil**-1H-indazol-6-carboxamida;
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-**3-etil**-1H-indazol-5-carboxamida;
N-[(2S,3R)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-6-carboxamida;
N-[(2S,3R)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-5-carboxamida;
N-[(2S,3R)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-**3-metil**-1H-indazol-6-carboxamida; N-[(2S,3R)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-**3-metil**-1H-indazol-5-carboxamida; N-[(2S,3R)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-**3-etil**-1H-indazol-6-carboxamida;
N-[(2S,3R)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-**3-etil**-1H-indazol-5-carboxamida; and
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-6-carboxamida fumarate

Adicionalmente, **D2 no enseña ningún trifluorometoxi como los de la presente solicitud.**

Entonces, D2 no presenta si quiera compuestos cuya estructura base coincida con las de la presente solicitud, **así como tampoco proporciona sugerencia alguna para modificar los compuestos de D2 de modo que se tenga la estructura del indazol unida al resto del compuesto por su posición 3 de acuerdo con D3.** Adicionalmente, D2 solo ejemplifica compuestos de indazol con sustituyentes metilo o etilo en dicho anillo, y ninguno presenta trifluorometoxi como sustituyente.

De este modo, teniendo en cuenta que el documento D3 no muestra o menciona ningún compuesto en que el grupo heteroarilo bicíclico (Ar) sea indazol, y tampoco revela un grupo puente -NH-CO- unido por la posición 3 a dicho heteroarilo bicíclico (características

importantes de la presente invención), no existe ninguna sugerencia que lleve a una persona versada en la materia técnica a modificar D2 de manera la descrita por el examinador.

Por otro lado, aún si los compuestos de D2 se modifican en la manera que ha descrito el examinador en la resolución No. 12290, el resultado no sería un compuesto comprendido por la presente solicitud. Por lo tanto, las enseñanzas combinadas de D2 y D3 no sugieren los compuestos de la presente solicitud, y su combinación tampoco se deriva de las enseñanzas de estos documentos.

Adicionalmente, es claro que el arte previo no enseña cómo modificar los compuestos existentes para llegar a los novedosos compuestos de indazol que propone el solicitante como compuestos alternativos que actúan como ligandos para el subtipo $\alpha 7$ nAChR.

Cabe resaltar que de acuerdo con la guía dada por el Manual Andino de Patentes (no como marco normativo pero sí como una guía válida para el examen de solicitudes de patente de invención, preparada por autoridades competentes y basada en la Decisión 486), un compuesto tiene nivel inventivo cuando este posee una estructura inesperada:

"Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere el nivel inventivo". (Subrayado fuera de texto).

Entonces, teniendo en cuenta que la estructura de los compuestos reivindicados es novedosa y no se deriva de manera evidente del estado de la técnica, esto es, es inventiva por sí misma, no es necesario presentar resultados comparativos que demuestren una actividad superior frente a otros compuestos que, por lo demás se apartan estructuralmente de los reivindicados. En este caso particular se debe demostrar que los compuestos nuevos e inventivos tienen la actividad aducida por el solicitante, razón por la cual adjuntó al presente recurso una tabla que reporta los datos de actividad para los compuestos reivindicados (anexo 1).

En este orden de ideas, el nivel inventivo de la presente invención se basa en el hecho de que los compuestos reivindicados resultan inesperados y completamente alternativos a los compuestos revelados por el arte previo.

¹ Manual Andino de Patentes. Nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología. Pag 82-83

A favor de los anteriores argumentos, presento el anexo 2, que consiste en un estudio comparativo entre los compuestos con la estructura base de la presente solicitud y los compuestos divulgados por el documento D2, en donde se contrasta la sustitución en la **posición 3 del grupo indazol** (invención) con la posición 5 o posición 6. Dicha comparación fue presentada en el trámite de la solicitud equivalente en los Estados Unidos (US 10/66,645) para la cual ya se otorgó la patente. Puede notarse que dicho estudio presenta un resumen de la evidencia que demuestra que una persona medianamente versada en la material técnica no esperaría que los compuestos reivindicados (sustitución desde la posición 3) tuvieran las propiedades de los isómeros de las posiciones 5 y 6, con base a lo siguiente:

Cuando se comparan las fórmulas estructurales para el isómero de posición 3 con las de los isómeros de posición 5 y 6, se reconoce que las interacciones entre los heteroátomos de la estructura bicíclica de indazol y los heteroátomos de la estructura azabicyclo serán claramente diferentes para cada isómero.

Detallando la topología molecular, se puede ver que en el isómero de la amida de posición 3 los heteroátomos están dispuestos más próximos en comparación con la disposición de los heteroátomos para los isómeros de la amida de posición 5 y 6. Como resultado, el potencial electrostático para el isómero de posición 3 es claramente diferente con respecto al de los isómeros de posición 5 y 6. Resultados similares se esperaría para los compuestos de tioamida correspondientes (cuando X es S). Con base en ésta observación, la persona versada en la material no esperaría que el isómero de posición 3 tuviera propiedades similares a las que presentan los isómeros de amida de posiciones 5 y 6.

Un aspecto particular de la topología molecular de los isómeros de amida consiste en el ángulo diédrico formado por el enlace del grupo amida a la estructura del indazol (diapositiva 8 del anexo 2). Para los isómeros de posición 3, dicho ángulo al ser determinado (por software de modelado) resulta ser bastante pequeño, mientras que para las posiciones 5 y 6 es relativamente grande.

En general, el anexo 2 proporciona información comparativa útil que lleva a concluir que el técnico medio no esperaría que los compuestos de conformidad con la invención presentaran propiedades similares a los isómeros de posición 5 y 6 que divulga D2 citado por el examinador en la resolución 12290.

Dados los argumentos anteriores, resulta claro que los compuestos reivindicados no se derivan del arte previo, y que ni D2 ni D3 sugerirían a la persona versada en la materia cómo modificar los compuestos existentes de tal forma que se obtuvieran los compuestos novedosos de ésta invención, los cuales difieren en su estructura y presentan una significativa actividad biológica constituyendo una alternativa en el tratamiento de enfermedades asociadas con mal funcionamiento de los receptores nicotínicos.

Con el fin de mostrar que no es posible afirmar que los compuestos de la presente invención por ser similares a los del arte previo tengan la misma actividad biológica, presento copia del artículo "*Similarity and Dissimilarity: A Medicinal Chemist's View*", Hugo Kubinyi, *Perspectives in Drug Discovery and Design*, 9/10/11: 225–252, 1998, Kluwer Academic Publishers", donde se describen modificaciones estructurales menores de compuestos análogos que pueden destruir la actividad biológica esperada. Adicionalmente, en este artículo Hugo Kubinyi describe compuestos inhibidores de termolisina que son similares, pero con los cuales, a pesar de tener pequeñas modificaciones estructurales, se obtiene un efecto biológico diferente, y también se muestran efectos opuestos a los esperados que pueden tener enantiómeros de barbituratos.

En el artículo de Hugo Kubinyi se resalta un fenómeno bien documentado en el estado del arte, y es que la mera similitud estructural entre compuestos no necesariamente indica que tengan una misma actividad biológica. A partir de lo anterior es posible concluir que la presente invención no es obvia a la luz del arte previo establecido por el examinador, por cuanto que una persona del arte no sería conducida por estos para llegar a la misma.

Adicionalmente, las modificaciones estructurales no pueden ser consideradas obvias, ya que no existe información disponible sobre el impacto que tales cambios pueden tener sobre la actividad farmacológica enlace al receptor, actividad farmacocinética, o selectividad para un receptor específico. Por tanto, sin ninguna enseñanza o sugerencia del impacto de las sustituciones específicas sobre la estructura base para los compuestos reivindicados, debe reconocerse el nivel inventivo de la presente invención sobre los documentos D2 y D3.

Entonces, la presente invención sí proporciona un aporte al estado de la técnica, toda vez que una persona medianamente versada en la materia técnica no pudo haber derivado la solución propuesta al problema técnico aquí planteado partiendo de los documentos D2 o D3.

De este modo, presento un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se ha cambiado la redacción, separando los isómeros (R) y (S) en reivindicaciones dependientes y limitando en la invención las sales farmacéuticamente aceptables para los hidroformatos e hidroclouros de los compuestos reivindicados.

Habiendo quedado sustentado el nivel inventivo de la solicitud, solicito a su Despacho que revoque la resolución 12290 y se otorgue el privilegio de patente a la invención titulada **"INSAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZOLES Y PREPARACION Y USOS DE ESTOS"**.

4. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Fundamento el presente recurso en las siguientes normas:

- Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

5. PETICIÓN

Solicito a su Despacho que con fundamento en los hechos y normas citadas:

1. Se revoque la resolución No. **12290** del 29 de febrero de 2012 en cuanto a la negación del privilegio de patente de invención.
2. Que como consecuencia de la revocación, se otorgue el privilegio de patente a la invención titulada **"INSAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZOLES Y PREPARACION Y USOS DE ESTOS"**.

6. PRUEBAS

Solicito que se tengan como tales, los documentos contenidos en el Expediente No. **06.108.716B** de la referencia, en el que se presentó la solicitud de privilegio de patente para la invención titulada **"INSAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZOLES Y PREPARACION Y USOS DE ESTOS"** a nombre de la sociedad **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**.

NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE

MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION.

100 Philips Parkway, Montvale,

NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

NOTIFICACIONES

Las recibiré en la Secretaría de su Despacho y en mí oficina en la **Calle 94 A No. 7 A-09**, teléfono 7560770.

Del Señor Superintendente, Atentamente,


Margarita Castellanos Abondano

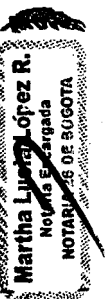
T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura.

C.C. No. **39.779.654** de Usaquén

Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 7560770 – FAX 7550158

Bogotá, D.C.



El anterior memorial fué presentado personalmente por

Margarita Castellanos Abadino

quien se identificó con C. de C. No.

39.779.654

de

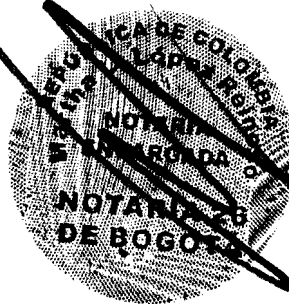
Tarjeta Profesional No.

10.819-654

Bogotá, D. E.

14 JUN. 2012

Margarita Castellanos



REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Los compuestos *N*-[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida, *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida, *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el hidroformato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el hidroformato de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es el hidrocloreuro de *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol-3-carboxamida.

ANEXO 1.

Datos de actividad de los compuestos reivindicados

EC₅₀ = 0.1nM a < 15nM

Compuesto
hidrocloruro de <i>N</i> -[1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida
hidroformato de <i>N</i> -[(3 <i>R</i>)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida
hidroformato de <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida
hidrocloruro de <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida

Ambos compuestos 3*S* tienen un EC₅₀ con valor menor a 1nM.

US Application No. 10/669,645
12/11/06 Office Action

March 12, 2007

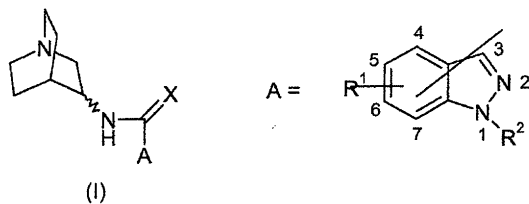
March 12, 2007 CONFIDENTIAL



ANEXO 2.

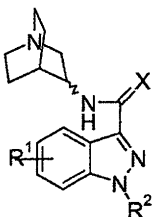
Memory proposed claims

Present claim 1:



Azabicyclo is attached to A, an indazole, at any of positions 3, 4, or 7

Amended claim 1:



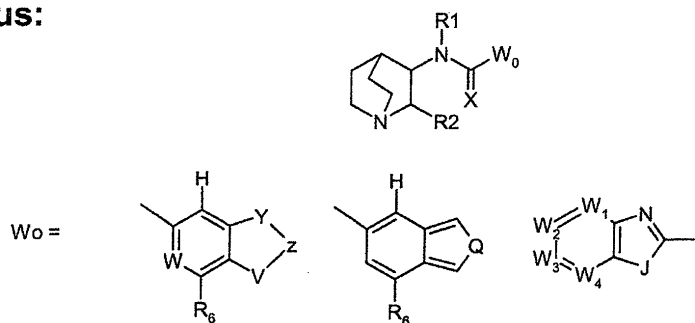
Azabicyclo is attached at the 3 position of A, an indazole

March 12, 2007 CONFIDENTIAL

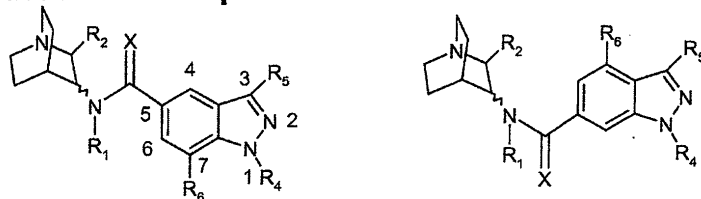


Walker et al. WO 02/100858 disclosure

Broad genus:



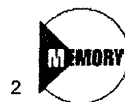
Subgenus of indazole compounds:



Azabicyclo group attached to the 5 or 6 position of the indazole (not 3 position)

[V-Z-Y is N(R₄)-N=C(R₅) or C(R₅)=N-N(R₄)]

March 12, 2007 CONFIDENTIAL



Rejection

- Rejection is based on structural obviousness
- Structural obviousness is based on the presumption that structurally similar isomers (positional isomers) will have similar properties
 - ▶ In re Norris cited in Office Action
- Presumption is not supported by the evidence in this case
 - ▶ Substitution at 3-position vs. 5- or 6-position of an indazole ring

March 12, 2007 CONFIDENTIAL

3



12

Evidence does not support presumption

- Evidence in this case does not support the presumption that the positional isomers involved have similar properties
- Evidence available for analysis
 - ▶ Prior art disclosure
 - ▶ Chemical characteristics
 - ▶ Molecular topology
 - ▶ Synthetic methods and intermediates

Based on the evidence, one of ordinary skill in the art would not expect that the 3-positional isomers in this case would have similar properties compared to 5- or 6-positional isomers

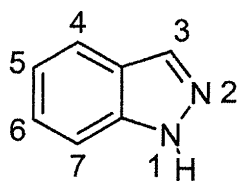
March 12, 2007 CONFIDENTIAL



4

3-position vs. 5- or 6-position: Prior art disclosure

- The Walker et al. genus includes azabicyclo groups attached to a fused bicyclic ring structure containing a 6-membered ring and a 5-membered ring
 - ▶ Subgenera include the possibility of the azabicyclo group being attached to a 5-membered ring, however all indazoles limit attachment to 6-member ring at the 5- and 6-positions
- The Walker et al. genus does not encompass or suggest the Memory 3-position indazole isomers, in which the azabicyclo group is attached to the 5-membered ring



March 12, 2007 CONFIDENTIAL

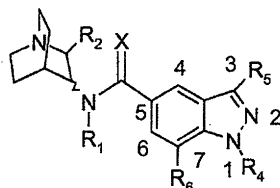


3-position vs. 5- or 6-position: Chemical characteristics

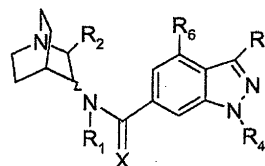
- The Memory 3-position compounds include an azabicyclo group attached to a heteroaryl ring (5-membered ring)
- In contrast, Walker et al.'s 5- or 6-position compounds include an azabicyclo group attached to a phenyl ring (6-membered ring)
- The interaction between the heteroatoms of the azabicyclo group and the hetero atoms of the fused bicyclic ring will clearly be different for a 3-position compound as compared to 5- or 6-position compounds



Memory
3-position



Walker et al.
5-position



Walker et al.
6-position

March 12, 2007 CONFIDENTIAL



6

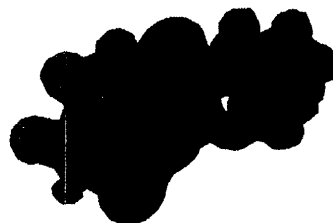
3-position vs. 5- or 6-position: Molecular topology



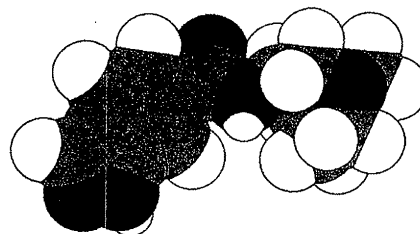
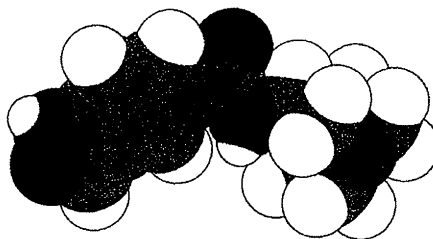
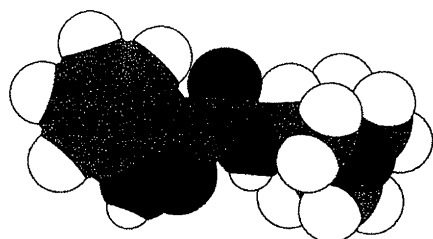
**C(3)-Amide
Electrostatic Potential**



**C(5)-Amide
Electrostatic Potential**

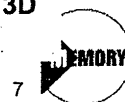


**C(6)-Amide
Electrostatic Potential**



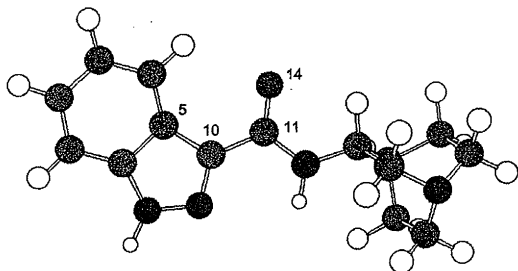
Semi-empirical energy minimized conformation calculations performed at AM1 Theory level with closed shell and Mulliken charges to a minimum RMS gradient of 0.100 using Chem 3D (CambridgeSoft). Analysis carried out with fixed R-enantiomers.

March 12, 2007 CONFIDENTIAL



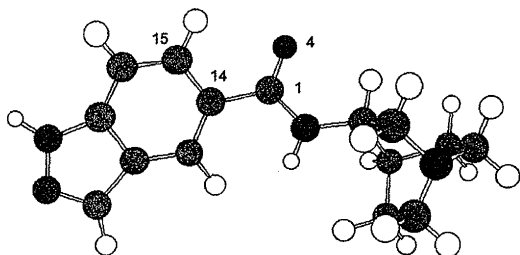
7

3-position vs. 5- or 6-position: Molecular topology



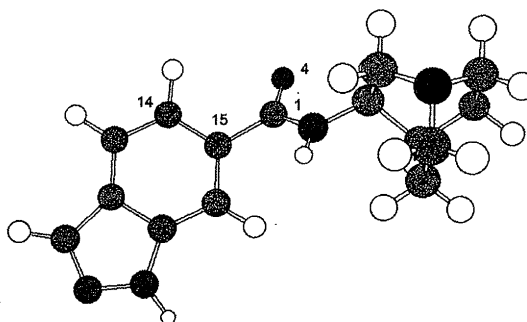
C(3)-Amide

C(5)-C(10)-C(11)-O(14)
Dihedral Angle -0.448 °



C(5)-Amide

C(15)-C(14)-C(1)-O(4)
Dihedral Angle -36.261 °



C(6)-Amide

C(14)-C(15)-C(1)-O(4)
Dihedral Angle -41.748 °

March 12, 2007 CONFIDENTIAL



8

3-position vs. 5- or 6-position: Molecular topology summary

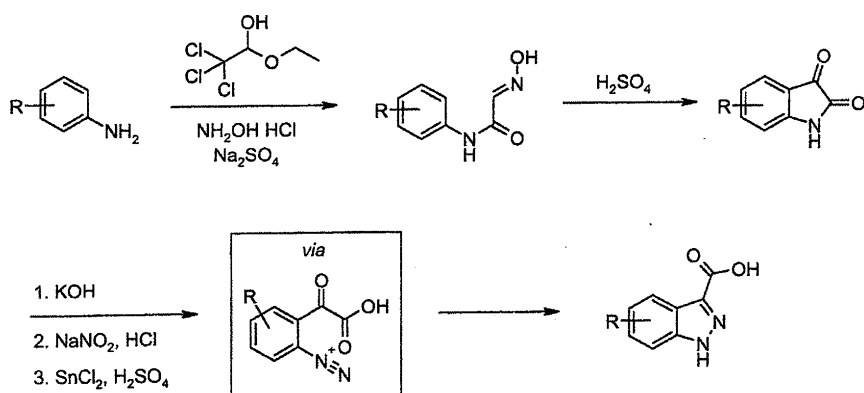
Topology characteristics	Memory	Walker et al.	
		5-position	6-position
Position on indazole ring	3-position		
Azabicyclo attached to	heteroaryl ring (5-membered)	phenyl ring (6-membered)	phenyl ring (6-membered)
Electrostatic potential	Close proximity	Distant proximity	Distant proximity
Carbonyl dihedral angle	-0.448 °	-36.261 °	-41.748 °

March 12, 2007 CONFIDENTIAL



3-position vs. 5- or 6-position: Synthetic methodology

Synthesis of 3-position carboxylic acid intermediate



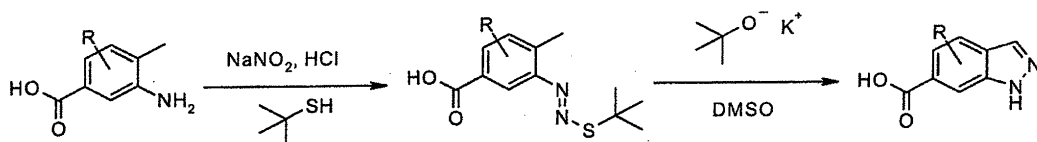
March 12, 2007 CONFIDENTIAL

10

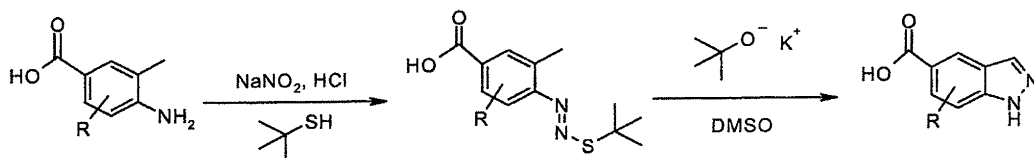


3-position vs. 5- or 6-position: Synthetic methodology

Synthesis of 6-position carboxylic acid intermediate (Walker et al.)



Synthesis of 5-position carboxylic acid intermediate



March 12, 2007 CONFIDENTIAL

11



Conclusion

- 3-position indazole isomers are not obvious over 5- and 6-position indazole isomers
- Evidence does not support the presumption that the positional isomers involved in this case have similar properties
 - ▶ Prior art disclosure
 - ▶ Chemical characteristics
 - ▶ Molecular topology
 - ▶ Synthetic methods and intermediates
- One of ordinary skill in the art would not expect that the 3-positional isomers in this case would have similar properties compared to 5- or 6-positional isomers

March 12, 2007 CONFIDENTIAL

12

