

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-030695- -00011-0000

Fecha: 2008-08-08 15:49:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE PIRIDINONA PARA EL TRATAMIENTO DE ATEROESCLEROSIS".- Clase C07D 215/36.- Expediente número 03-030.695.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 16 de Mayo de 2008.
2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **942** bajo los acápites de claridad del capítulo Reivindicatorio y nivel inventivo de la solicitud, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

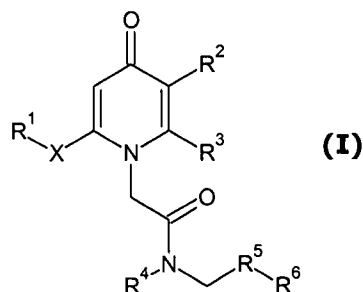
En primera instancia el Señor Examinador señala que dentro de la reivindicación 1 *"la conjunción "ó" no es concisa, ya que indica múltiples opciones para las variables R^2 y R^3 unidas"*.

Sobre este particular me permito señalar que dicha conjunción es clara y concisa dentro del contexto de la reivindicación 1.

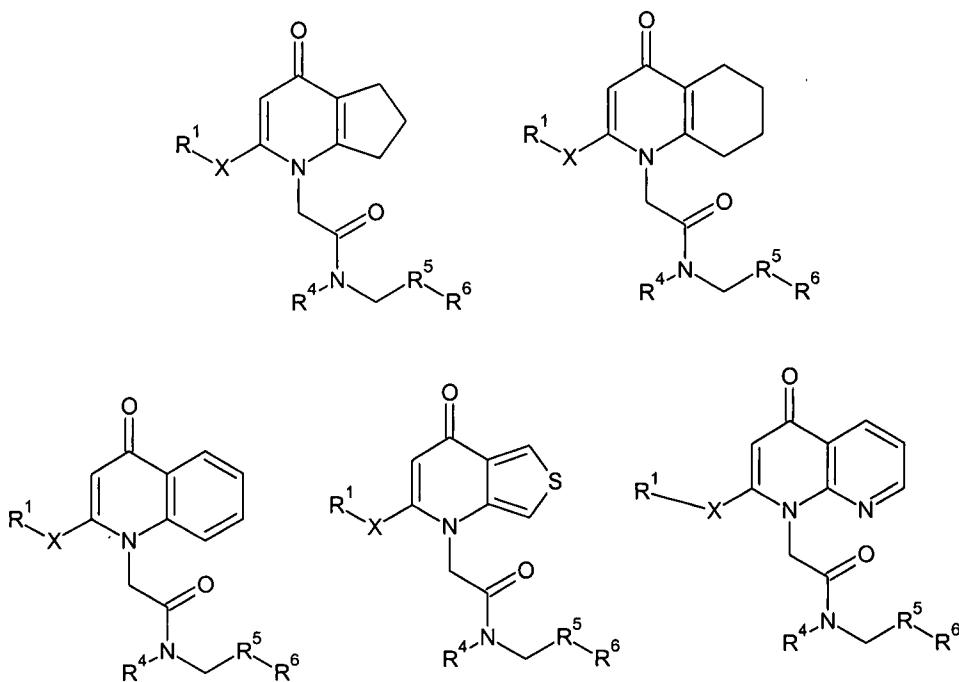
Si se tiene en consideración que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, expuestas en mi memorial de 11 de Febrero de 2008, restringieron los posibles significados de R^2 y R^3 dentro de la reivindicación 1 de tal forma que sólo se considera la posibilidad de que formen, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un anillo, es claro que las posibilidades de equivalencia de

dichos sustituyentes es limitada. Dentro de este marco de ideas, dicha conjunción "ó" se emplea para distinguir los dos tipos principales de anillos que se forman: alifáticos y aromáticos (que incluyen heteroaromáticos).

De esta forma siendo la fórmula general de los compuestos de la invención:



Los posibles significados de R^2 y R^3 no brindan "múltiples posibilidades" como lo señala el Señor Examinador, si no que delimita únicamente la posibilidad de que se formen el siguiente tipo de ciclos:



Todos los cuales están completamente sustentados en los más de 100 ejemplos consignados en la descripción de la presente solicitud (páginas 50 a 75).

Me permito señalar que no sería posible hacer una restricción mayor sobre los significados de R^2 y R^3 , sin que alguno de dichos ejemplos específicos quedara por fuera del alcance de la reivindicación 1.

Considerando lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio tal como ha sido presentado, es claro y conciso al reclamar los derivados de piridinona objeto de la invención, cumpliendo por lo tanto con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Por otro lado el Señor Examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud en estudio considerando las enseñanzas de los documentos **WO9924420 (D1)**, y **US5519024 (D2)**.

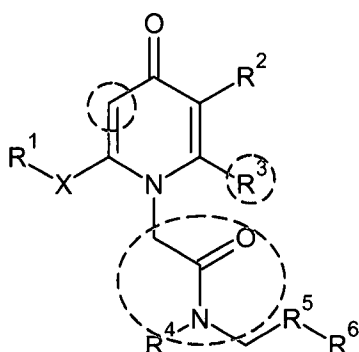
Con respecto a estos documentos el Señor Examinador asegura que *"el experto en la materia podría llegar a la obtención de los compuestos de la invención a partir del núcleo piridinona de los compuestos de D2 y las sustituciones de las posiciones 1 y 6 del compuesto D1, máxime cuando la actividad de este último es la inhibición de la enzima Lp-PLA₂ y los compuestos de D2 son útiles para el tratamiento de la aterosclerosis"*.

A este respecto me permito manifestar que ninguno de los dos documentos contiene alguna sugerencia que lleve a la persona versada en la materia a realizar los cambios estructurales necesarios sobre los compuestos allí revelados para obtener los derivados de piridinona objeto de la presente solicitud, tal como se discutirá a continuación.

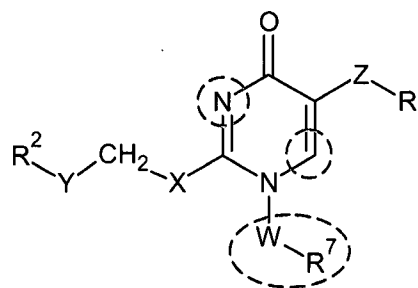
4.1. **Documento WO9924420 (D1).**

El documento D1 revela compuestos cuya estructura central es una **4-pirimidona** sustituida en las posiciones 1, 2 y 5; que tienen actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA₂.

Tal como se expuso en mi memorial de 11 de Febrero de 2008, existen diferencias importantes entre las estructuras de los compuestos revelados en D1 y aquellas consideradas en la presente solicitud, que se resaltan en la siguiente figura:



**Compuestos de la presente
solicitud**



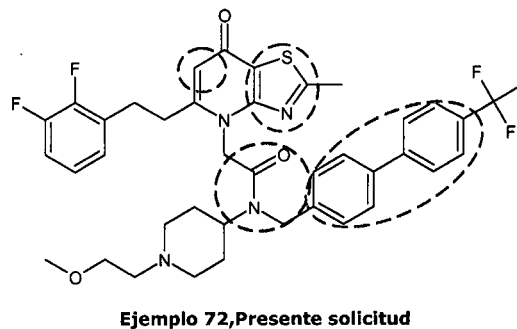
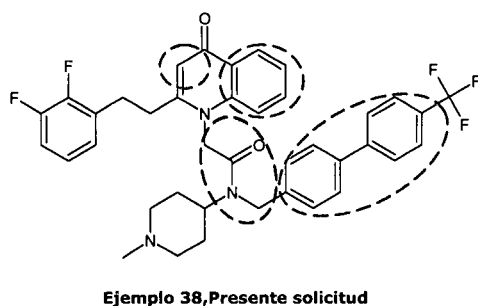
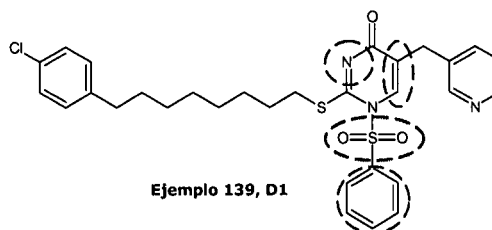
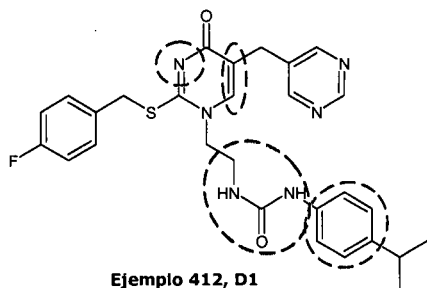
Compuestos de D1

La primera diferencia radica en que mientras que los compuestos de la invención tienen como anillo central una piridinona, los revelados en D1 presentan una pirimidinona.

Por otro lado, dicho anillo de piridinona en los compuestos de la invención siempre está fusionado con otro ciclo, sea aromático o alifático, tal como se discutió anteriormente en este mismo memorial. Por su parte, el anillo de pirimidinona de los compuestos de D1 sólo posee un sustituyente en la posición 5 del anillo, por lo que no puede nunca estar fusionado con otro anillo.

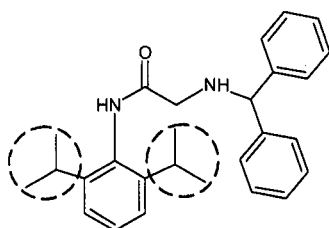
Por último, el sustituyente sobre el nitrógeno de la posición 1 es distinto; en los compuestos de la invención siempre dicho nitrógeno de la posición 1 está sustituido por un grupo acetamida, unido a un grupo metil aromático (con dos anillos unidos), por su parte el nitrógeno de la posición 1 de los compuestos revelados en D1 soporta distintos tipos de sustituyentes entre los cuales se incluye $-(SO_2)-$, benzamida (unida por el anillo), etil urea, cicloalquilo, alquilo amido y acetamida sustituida por alquilo, entre otros.

En la siguiente figura se muestran dos ejemplos específicos revelados en D1 y dos de las realizaciones preferidas de la presente invención, resaltando en línea punteada las principales diferencias entre sus estructuras.

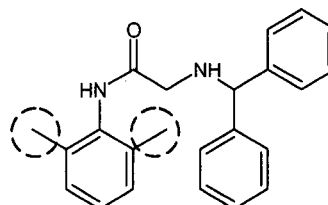


Me permito resaltar que la persona versada en la materia estaría conciente que pequeños cambios estructurales sobre un compuesto pueden afectar significativamente la actividad biológica de la molécula resultante, llegando muchas veces a suprimir por completo dicha actividad.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a dos compuestos reportados como inhibidores de la acil CoA: colesterol acil transferasa (ACAT)¹:



Compuesto A



Compuesto B

Tal como se observa en la figura anterior **la principal diferencia entre el compuesto A y el B es la cantidad de carbonos que tienen los sustituyentes sobre el grupo fenilo unido al nitrógeno amídico.** Este pequeño cambio estructural se ve reflejado de forma contundente en su actividad; mientras que el compuesto A tiene un $IC_{50} = 0.055 \mu M$, el compuesto B presenta veinte veces menos actividad de inhibición, con un $IC_{50} > 1.0 \mu M$.

Me permito señalar que dadas las diferencias estructurales significativas existentes entre los compuestos de la invención y aquellos revelados en D1 la persona versada en la materia no podría suponer que al realizar todos estos

¹ Roark, H. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol 3, No.1, 29-39, 1995.

cambios sobre la estructura de los compuestos de D1 la molécula resultante tendría buena actividad como inhibidora de la enzima Lp-PLA₂.

Adicionalmente, el Señor Examinador señala que el efecto técnico conseguido por la diferencia estructural entre los compuestos de D1 y aquellos de la presente solicitud *"es el mismo ya que ambos compuestos presentan actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA₂. En esta medida los compuestos de la anterioridad D1 presentan un valor de IC₅₀ que oscila entre 0.1nM y 60000nM, mientras que los compuestos de la invención un valor de IC₅₀ que oscila entre 0.1nM y 100nM"*. (Resaltado fuera de texto).

A este respecto me permito manifestar que, tal como se discutió en mi memorial de 11 de Febrero de 2008, **si bien ambos compuestos tienen actividad en la inhibición de la enzima Lp-PLA₂, dadas las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de D1 y los de la presente invención, se constituye en un hecho sorprendente que dichos compuestos de la invención mantengan la actividad biológica frente a la enzima Lp-PLA₂.**

Sumado a lo anterior, la persona versada en la materia reconocería que al tener menor valor de IC₅₀ (60000nM con respecto a sólo 100nM) los compuestos de la invención son más efectivos en la inhibición de Lp-PLA₂.

De esta forma, los derivados de piridinona objeto de la solicitud solucionan **el problema planteado que era el de proveer nuevos compuestos que tuvieran una alta actividad como inhibidores de la enzima Lp-PLA₂.**

Por otro lado, me permito citar la consideración que hace el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente con respecto al nivel inventivo de compuestos químicos:

" b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto nuevo tenga nivel inventivo?

Respuesta:

- 1. **que el compuesto posea una estructura inesperada; ó***
- 2. **que el compuesto exhiba un uso o un efecto sorprendente.***

b.1. 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.**"² (Resaltado fuera de texto).

Es claro que los compuestos de la presente solicitud poseen estructuras químicas "inesperadas", porque al ser tan distintas dichas estructuras con respecto a aquellas consideradas en el estado del arte más próximo (D1), y al no existir ninguna indicación en dicho estado del arte que lleve a la persona versada en la materia que suponer que todos los cambios estructurales necesarios para llegar a dichos compuestos no afectarían la actividad biológica de las moléculas resultantes, la persona versada en la materia no podría deducir de forma obvia los compuestos de la invención.

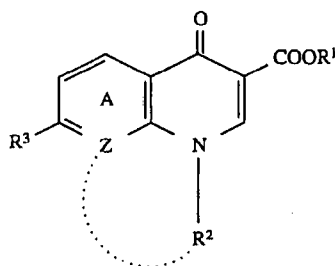
Por lo tanto, **dicha estructura inesperada hace que los compuestos revelados en la presente solicitud sean inventivos, frente a las enseñanzas del documento D1**, aún cuando tuvieran una actividad biológica comparable (como ya se mencionó anteriormente los compuestos de la invención presentan rangos menores de IC₅₀ por lo que pueden considerarse que tienen una mejor actividad biológica que los revelados en D1).

De esta forma, es claro que la persona versada en la materia no podría deducir de forma obvia los compuestos de la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas del documento D1, por lo que dicho documento no podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

4.2. **Documento US5519024 (D2).**

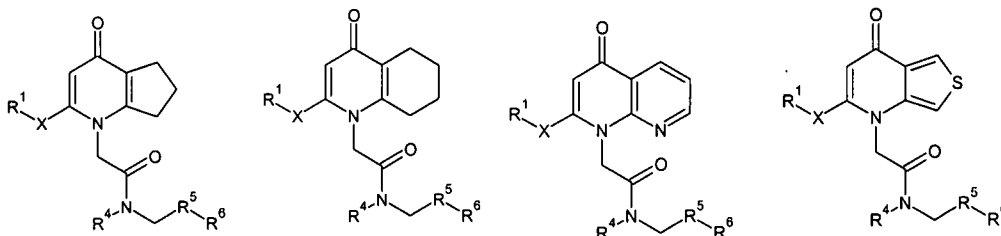
Por su parte el documento D2 enseña derivados de ácidos quinoloncarboxílicos, **que poseen una actividad inhibitoria de la adhesión de células**, siendo por lo tanto útiles para evitar la agregación de plaquetas, o para suprimir la metástasis de células cancerosas. Dichos compuestos se agrupan en la fórmula general:

² Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 83.



El Señor examinador asegura que la persona versada en la materia encontraría obvio tomar el anillo de 4-quinolona presente en los compuestos revelados en D2 para producir los compuestos de la invención.

A este respecto me permito resaltar que **el solicitante ha comprobado que no sólo compuestos que posean dicho núcleo de 4-oxo-quinoleina presentan actividad de inhibición para Lp-PLA₂, sino también compuestos con otro tipo de anillos** como los ejemplificados anteriormente en este mismo memorial:



Por otro lado, me permito llamar la atención a ese despacho al hecho que el problema técnico que soluciona dicho documento D2 es completamente distinto al que resuelve la presente solicitud.

Tal como lo manifiesta D2 "*Existe la necesidad de desarrollar un inhibidor de **adhesión de células** satisfactorio para su uso farmacéutico. En un intento por resolver los problemas anteriores, los presentes inventores investigaron y buscaron un nuevo inhibidor de adhesión de células no-peptídico, y encontraron que un compuesto teniendo como estructura base ácidos 4-oxo-3-quinoleincarboxílico ó 4-oxo-3-naftiridin carboxílico con sustituyentes en las posiciones 1- y 7- exhiben **una acción de inhibición de la adhesión de células***" (columna 3, líneas 24-32, D2, resaltado fuera de texto).

De esta forma, mientras que los compuestos revelados en D2 tienen actividad como inhibidores de adhesión de células, la presente invención, tal como se mencionó anteriormente, **proporciona nuevos compuestos con alta actividad en la inhibición de la enzima Lp-PLA₂.**

Siendo la función biológica tan diferente entre los compuestos considerados en D2 y aquellos revelados en la presente solicitud, la persona versada en la materia no encontraría ninguna motivación para emplear la estructura central de 4-oxo-quinoleina de los compuestos de D2, buscando compuestos que inhiban la enzima Lp-PLA₂.

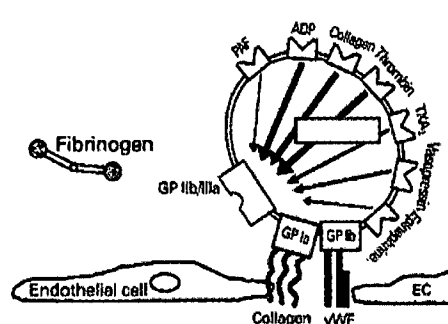
El Señor Examinador además resalta que dichos compuestos de D2 son útiles para el tratamiento de la aterosclerosis. Sin embargo, me permito resaltar que **el mecanismo de acción de dichos compuestos de D2 es muy distinto al que presentan los compuestos considerados en la presente solicitud.**

Tal como lo manifiesta el documento D2 las preparaciones allí reveladas *"exhiben varias formas de inhibición de adhesión de células como la inhibición de la unión de fibrinógeno, fibronectina y el factor de von Willebrand al receptor de fibrinógeno de las plaquetas (glicoproteína IIb/IIIa), e inhibición de unión de estas y otras proteínas pegajosas como la vitronectina, colágeno y laminina a receptores en la superficie de varios tipos de células"* (columna 22, líneas 35 a 41, D2).

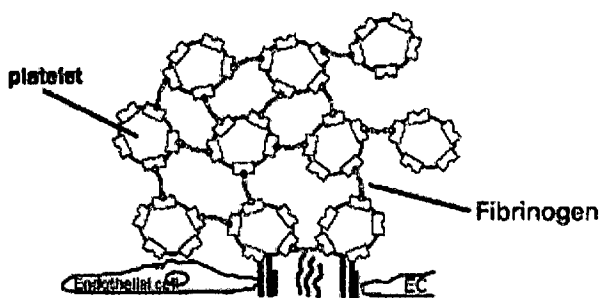
Consecuentemente, dicha actividad de los compuestos considerados en D2 es medida por la inhibición de la unión de fibrinógeno a los receptores GPIIb/IIIa (columnas 24 a 42, D2).

Me permito resaltar que los receptores GPIIb/IIIa pertenecen a la amplia familia de receptores de adhesión también conocidos como integrinas. Dichas integrinas juegan un papel importante en las interacciones célula-célula y célula-matriz.

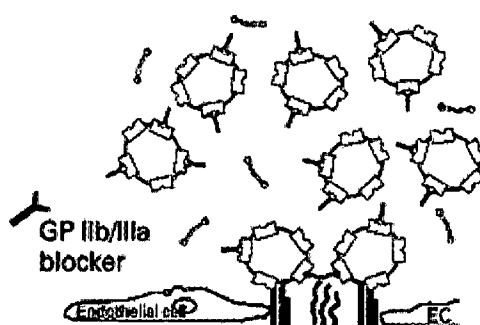
La figura siguiente muestra el mecanismo de acción de los inhibidores de GP IIb/IIIa. Dichos receptores GP IIb/IIIa están presentes en la superficie de las plaquetas y se unen al fibrinógeno que a su vez se une a otro receptor en la superficie de otra plaqueta, sirviendo como puente entre ellas. El inhibidor de este receptor bloquea la entrada del fibrinógeno, y por lo tanto, evita la aglomeración de las plaquetas.



Adhesión y activación



Agregación

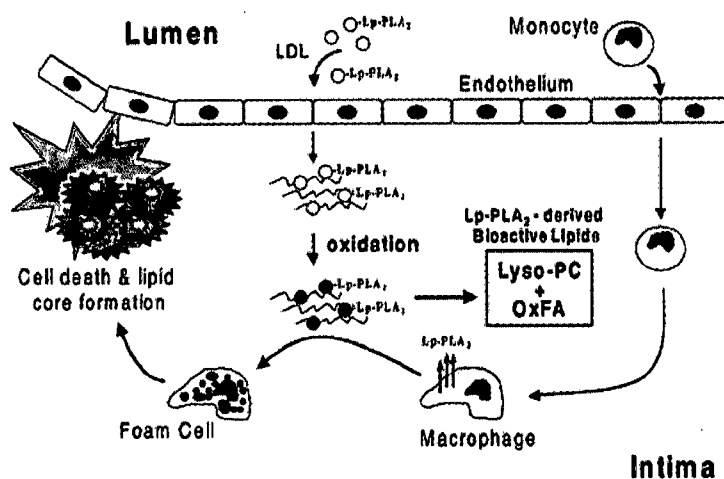


Bloqueo de GP IIb/IIIa

Por otro lado, los compuestos de la invención no se unen a un receptor sobre una célula, **sino que inhiben la acción de una enzima**, la Lp-PLA₂. Dicha enzima, la fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteína es una lipasa de serina calcio-dependiente que en el plasma se asocia principalmente con las partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL). Sus sustratos incluyen el factor de agregación de plaquetas (PAF) y la fosfatidilcolina.

Se sabe que la enzima hidroliza el éster sn-2 de la fosfatidilcolina oxidada para dar lisofosfatidilcolina y un ácido graso modificado de forma oxidativa. Ambos productos de la acción de la Lp-PLA₂ son biológicamente activos con la lisofosfatidilcolina, teniendo en particular varias actividades pro-aterógenas adscritas a ella, incluyendo quimiotaxis monolítica e inducción disfuncional endotelial, las cuales facilitan la acumulación de macrófagos derivados de monocitos en la pared arterial.

En general se ha propuesto que dentro de la patología de la aterosclerosis el LDL con Lp-PLA₂ asociado se oxida dentro del intima, proveyendo sustrato para la enzima. Los productos de hidrólisis resultantes promueven la inflamación crónica que es asociada con la acumulación de macrófagos. Dichos macrófagos también producen y secretan Lp-PLA₂ adicional, conduciendo al progreso de la enfermedad.



La descripción de la presente solicitud claramente considera "por lo tanto, sería de esperar que la inhibición de la enzima Lp-PLA₂ detuviese la formación de estas lesiones enriquecidas de macrófagos (por inhibición de la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados) y ser así útil en el tratamiento de la aterosclerosis" (página 2).

Por lo tanto, es claro que aunque los compuestos de D2 puedan ser empleados para el tratamiento de la aterosclerosis su mecanismo biológico de acción y su molécula objetivo son totalmente distintos a los que presentan los compuestos de la solicitud en estudio, por lo que la persona versada en la materia no se referiría a las enseñanzas de dicho documento, buscando una solución al **problema de proveer nuevos compuestos que tengan alta actividad en la inhibición de la enzima Lp-PLA₂**.

Consecuentemente, el documento D2 no podría de forma alguna afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

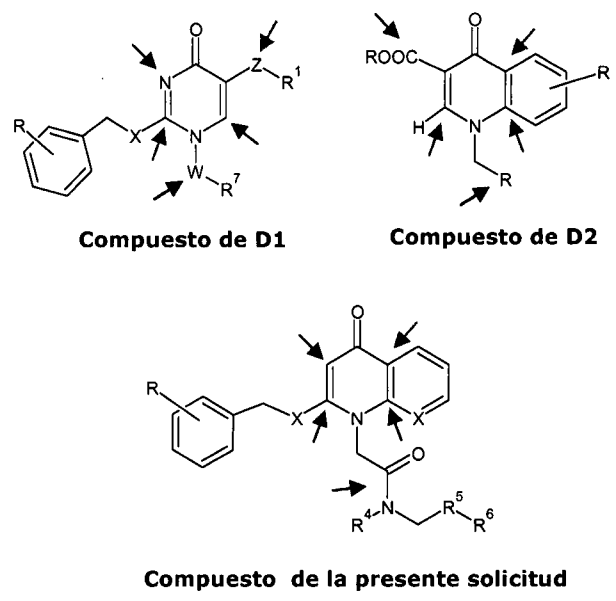
4.3. **Combinación de D1 y D2.**

Como se mencionó anteriormente, el Señor Examinador considera que "el experto en la materia podría obtener los compuestos reivindicados en la cláusula 1, al combinar los sustituyentes del núcleo heterocíclico del compuesto de **D1** con el anillo central de quinolin-4-quinolona y el de naftiridin-4-quinolona de **D2**, ya que este último sugiere la presencia de un biciclo junto con el anillo de piridona como parte de la estructura central".

Me permito resaltar que, dadas las diferencias estructurales entre los compuestos revelados en los 3 documentos, la persona versada en la materia no encontraría ninguna motivación en las enseñanzas de los citados D1 y D2 para

realizar las modificaciones estructurales necesarias sobre las moléculas allí reveladas para obtener los compuestos de la invención.

Si se observan las estructuras de los compuestos considerados en cada uno de los tres documentos:



Es evidente que los compuestos de D1 y D2 son estructuralmente muy diferentes entre sí, tal como se resume a continuación:

1. Mientras que los compuestos de D1 siempre tienen un anillo sencillo, los de D2 tienen siempre dos anillos.
2. Los compuestos de D1 tienen dos átomos de nitrógeno sobre su único anillo, mientras que los de D2 tienen un solo átomo de nitrógeno en un sistema bicíclico.
3. En los compuestos de D1, el grupo adyacente al carbono carbonílico en el anillo sencillo es un nitrógeno sin sustituir, mientras que **en los compuestos de D2 esa posición en el anillo siempre es un carbono aromático sustituido por un grupo -COOR-**
4. En los compuestos de D1 existe un grupo alquilo sustituido o un grupo éter en el carbono del anillo adyacente a el nitrógeno más bajo de dicho anillo, por otro lado, en D2 el carbono de esa posición no está sustituido.

5. Mientras que los compuestos de D1 tienen un hidrógeno sobre el nitrógeno en la posición 4 del anillo (contando desde el grupo carbonilo del anillo) o un grupo $-SO_2R^7$ donde R^7 es una cadena carbonada saturada que puede contener un heteroátomo, en los compuestos de D2 dicho nitrógeno está sustituido por un "grupo orgánico" el cual en todos los ejemplos allí revelados es un grupo $-CH_2-$ aromático o un $-CH_2-$ heteroaromático.
6. En la posición 6 de los compuestos de D1 hay un átomo de halógeno o una cadena carbonada, mientras que en D2 en la misma posición existe un anillo.

Sumado a lo anterior, si se tiene en consideración que, tal como se discutió anteriormente, los compuestos revelados en D2 tienen un mecanismo biológico de acción completamente distinto al de los de la presente invención y a los revelados en D1, la persona versada en la materia no encontraría útil tomar dicho anillo central de 4-quinolona y hacer todas las modificaciones que son necesarias para llegar a los compuestos de la invención, buscando proveer compuestos con actividad como inhibidores de Lp-PLA₂.

Me permito señalar que para llegar a los compuestos de la invención a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 la persona versada en la materia debería:

1. Reconocer que el anillo central de 4-quinolona de D2 puede ser útil para la inhibición de la enzima Lp-PLA₂ (lo cual no está sugerido en el arte previo).
2. Modificar el anillo central de D1, eliminando un nitrógeno para convertirlo en una 4-piridinona.
3. **Hacer que dicho anillo se encuentre siempre fusionado con otro anillo**, ya sea alifático, aromático ó heteroaromático, de forma que pueda ser una quinolona u otro sistema con dos anillos fusionados.
4. **Hacer que dicho anillo no esté sustituido en la posición 3.**

5. Hacer que **el nitrógeno de la posición 1 siempre esté sustituido por un grupo acetamida**, el cual a su vez **siempre está sustituido por un anillo aromático** (o heteroaromático) que está unido a otro anillo aromático (o heteroaromático).

Ninguno de estos pasos resulta evidente a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y/o D2, máxime cuando ninguno de los dos documentos sugiere la utilidad de realizar dichas modificaciones en la búsqueda de compuestos que inhiban Lp-PLA₂.

Si se tiene en consideración lo que el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente establece en cuanto a la combinación de dos documentos:

*"Contrariamente a cuando se analiza la novedad, al estudiar el nivel inventivo, está permitido combinar dos o más documentos o diferentes ejemplos de realización o partes de un mismo documento, **pero solamente si dicha combinación fuese obvia para la persona versada en la materia técnica correspondiente**"*³ (Resaltado fuera de texto).

Es claro que **en el caso de la presente solicitud no sería obvio para la persona versada en la materia combinar dos estructuras tan diferentes como las reveladas en D1 y D2, con actividades biológicas distintas, buscando obtener compuestos con actividad en la inhibición de Lp-PLA₂**.

Consecuentemente, ninguno de los documentos citados (D1 y D2), ni por sí mismos ni en combinación, podrían conducir a la persona versada en la materia a obtener los derivados de piridinona objeto de la presente solicitud, y por tanto, **dichos documentos no pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio**.

5. **CONCLUSIÓN.**

Finalmente, me permito resaltar que los argumentos expuestos con respecto a la reivindicación 1 demostraron de forma incontrovertible que tal como ha sido presentado el capítulo reivindicatorio es claro y conciso al reclamar los derivados de piridinona objeto de la presente solicitud.

³ Ibid página 7, ver página 81.

De igual forma, el análisis realizado sobre los documentos citados, D1 y D3, estableció de manera indiscutible que la persona versada en la materia no podría derivar de forma obvia los derivados de piridinona considerados en la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas de dichos documentos, ni por sí mismos ni por su combinación, **demonstrando de esta forma el Nivel inventivo que conlleva la presente solicitud frente al estado del arte más próximo.**

6. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215