



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 11-063.882

Solicitud de Patente de Invención titulada: "NUEVAS LACTAMAS COMO INHIBIDORES DE BETA SECRETASA".

Solicitante: PFIZER INC

Nuestra Ref.: P2011/000103

RESPUESTA AL OFICIO No. 20129, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 444

DE FECHA 06 DE NOVIEMBRE 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 el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente de fecha 12 de septiembre de 2011.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 6, 8, 9, 13 y 19;
- en la Reivindicación 1 se limitó el significado de los radicales B, A, R^{1a} y R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y el significado de los subíndices n y t;
- en la Reivindicación 1 se incluyó el número de átomos de carbono de los grupos alquilo, cicloalquilo y arilo, y los grupos que representa la expresión heteroarilo;
- en la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 10) se incluyó el significado del grupo arilo y se limitó el número de sustituyentes de R³;

- en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 11) se incluyó el significado del grupo arilo;
- en la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 12) se incluyó el número de átomos de carbono que contiene el grupo alquilo.

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 reclamada.

2. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1 es excesivamente amplia, y no es clara porque contiene términos indefinidos e ilimitados tales como: alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, -O-alquilo, cicloalquileno y heterocicloalquileno, los cuales no definen el número de átomos de carbono y heteroátomos. Además, el alcance de sustituyentes tales como R^{1a} , R^{1b} y R^{2b} también son excesivamente amplios.

La Examinadora sugiere limitar la materia reclamada a una generalización razonable de los ejemplos, como sigue:

A = fenil sustituido, piridina sustituida, pirazol sustituido, indol sustituido, tiazol sustituido, indazol sustituido, oxazol sustituido, 3-isopropoxifenil;
B = 3-fluorofenil, piridina, pirazina, pirazol, tiazol;
 R^{1a} , R^{1b} = H;
 R^2 = CH_3 ; y
n = 1.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En la nueva Reivindicación 1 se ha limitado drásticamente la definición de los sustituyentes de acuerdo con una generalización razonable de los compuestos ejemplificados, como a continuación se resume:

- en **B** se eliminó el grupo heterocicloalquilo, se incluyó el número de átomos de alquilo que es C_1 - C_3 , arilo es fenilo, heteroarilo es piridinilo, 1H-pirazolilo o 1,3-tiazolilo, y se limitó la sustitución opcional de cero a dos grupos R^3 ;

- en **A** se eliminaron los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo, arilo es fenilo, heteroarilo es piridinilo, 1H-pirazolilo, 1H-indolilo, 1,3-tiazolilo, 1H-indazolilo, 1H-imidazolilo o 1,3-oxazolilo, y se limitó la sustitución opcional de arilo o heteroarilo de una a dos R^4 ;
- cuando ----- es un enlace sencillo, se limitó drásticamente el significado de R^{1a} y R^{1b} a hidrógeno, alquilo C_1 o $-(CH_2)_t-OR^5$;
- cuando ===== es un enlace doble, se limitó drásticamente el significado de R^{1a} a hidrógeno, alquilo C_1 o $-(CH_2)_t\text{-arilo}$;
- R^2 ahora solo significa alquilo C_1 ;
- R^3 se limitó y ahora significa independientemente halógeno, alquilo C_1 - C_2 , ciano, -O-alquilo C_1 , $-(CH_2)_t\text{-cicloalquilo}C_3$, en los que dicho alquilo C_1 de R^3 está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^4 ;
- R^4 se limitó drásticamente y ahora significa independientemente alquilo C_1 - C_4 , halógeno, ciano, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-COR^7$, $-(CH_2)_t\text{-cicloalquilo}C_3\text{-}C_4$, $-(CH_2)_t\text{-arilo}$, $-(CH_2)_t\text{-heteroarilo}$ ó $-(CH_2)_t-OR^5$; en el que arilo es fenilo; en los que heteroarilo es piridinilo, pirazolilo o tienilo; en los que cada alquilo de R^4 , $-(CH_2)_t\text{-cicloalquilo}$, $-(CH_2)_t\text{-arilo}$ o $-(CH_2)_t\text{-heteroarilo}$ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres ciano, alquilo C_1 , halógeno, $-CF_3$ o $-OR^5$;
- R^5 ahora es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , $-(CH_2)_t\text{-cicloalquilo}C_3\text{-}C_5$, $-(CH_2)_t\text{-arilo}$ o $-(CH_2)_t\text{-heteroarilo}$; en el que arilo es fenilo; en el que heteroarilo es 1,2,4-oxadiazolilo; y en los que dicho $-(CH_2)_t\text{-cicloalquilo}$, $-(CH_2)_t\text{-arilo}$ o $-(CH_2)_t\text{-heteroarilo}$ está opcionalmente sustituido con de uno a dos R^6 ;
- R^6 ahora significa alquilo C_1 - C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1 , halógeno, $-(CH_2)_t\text{-cicloalquilo}C_3$ o $-(CH_2)_t\text{-arilo}$; en el que arilo es fenilo;
- R^7 ahora es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 , o cuando dos sustituyentes R^7 están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidinilo;
- **n** ahora sólo significa 1, y cada **t** ahora es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y 1;

Teniendo en cuenta las drásticas limitaciones realizadas con el ánimo de facilitar el trámite de la presente invención en atención a las sugerencias de la Examinadora y el hecho 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, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es claro, conciso y corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos.

3. a- La Examinadora señala que las patentes WO2008/054698 (D1) y US5534520 (D2), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 19.

La Examinadora argumenta que D1 divulga derivados espiro-piperidina como inhibidores de la enzima β -secretasa, para el tratamiento del Alzheimer. La Examinadora presenta un cuadro comparando las características estructurales de los compuestos aquí reclamados con los compuestos divulgados en D1 y D2, y concluye que la diferencia entre la invención y D1 consiste en que:

- la solicitud abarca los derivados de pirrolidin piperidina además de los derivados de espiro pirrolo piperidina;
- los derivados de D1 consideran un sustituyente adicional X^2 .

La Examinadora anota que las diferencias estructurales relacionadas no proveen efectos técnicos inesperados sobre los compuestos divulgados en D1.

Adicionalmente, la Examinadora señala que D2 divulga compuestos espiro pirrolidin piperidina activos en el tratamiento de desórdenes SNC, y concluye que la diferencia entre la invención y D2 consiste en que la presente solicitud especifica los sustituyentes del anillo de piperidina mientras D2 no los especifica.

La Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas del arte previo podría haber producido los compuestos de la invención, al incluir el anillo de pirrolidina de D2 en el grupo de derivados de espiro piperidina de D1 de manera obvia.

Adicionalmente, concluye que no hay evidencia de que al incluir todos los sustituyentes en la estructura de los compuestos se logre algún efecto técnico sorprendente dado que los resultados de la Tabla 6 de la presente invención son similares a los de los compuestos del arte previo.

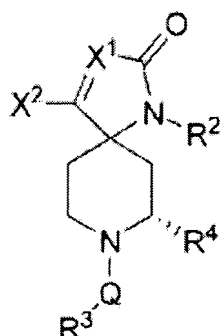
b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde específicamente se reclaman compuestos de Fórmula I cuyos sustituyentes se han limitado drásticamente tal y como se indicó en los puntos 1 y 2.b del presente memorial.

Ahora bien, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de Alzheimer y otras enfermedades, como se demuestra en los resultados obtenidos durante el Ensayo de actividad de BACE en células libres.

Las Tablas 1 a 6, incluidas en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, proporcionan los resultados biológicos relevantes (IC₅₀) para los compuestos de los Ejemplos 1 a 86, 200 a 212, 213 a 217, 101 a 126, 130 a 141 y 87 a 98, respectivamente, presentando valores de IC₅₀ en los intervalos 1nM a 1μM, 1μM a 10μM, 10μM a 100 μM y 100 μM a 300 μM. De hecho, la mayoría de los ejemplos presentan un IC₅₀ entre 1nM y 1μM.

Los anteriores resultados demuestran que los compuestos aquí reivindicados, que corresponden a una generalización razonable de los ejemplos, son potentes inhibidores de la secreción de la β secretasa, lo que los hace útiles en el tratamiento de Alzheimer.

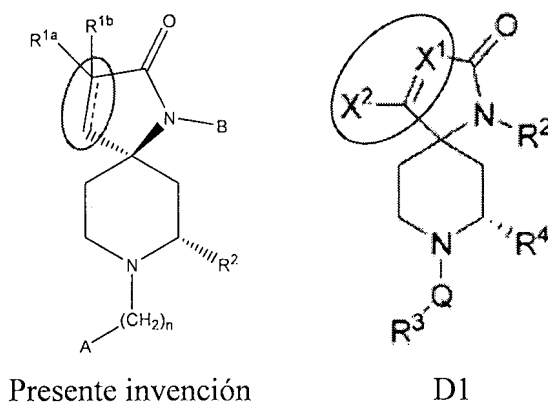
ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por la Examinadora, me permito resaltar que D1 divulga enseñanzas generales sobre compuestos de la siguiente fórmula:



donde X¹ puede ser N o CR₇, y requiere **necesariamente** un sustituyente X² que puede ser NR^{1A}R^{1B}, alquilo, cicloalquilo, alquinilo, arilo o heteroarilo.

Los ejemplos 1 a 38 de D1 (de un total de 39 ejemplos - es decir, en el **97.5%** de los ejemplos) ilustran compuestos en donde X¹ corresponde a un átomo de nitrógeno, y X² corresponde a un sustituyente tipo amino, además, los compuestos comprenden un doble enlace entre las posiciones 3 y 4. Es decir, D1 divulga en el 97.5% de sus ejemplos, un núcleo 1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-3-en-2-ona, necesariamente sustituido en posición 4 (X²), compuesto por un

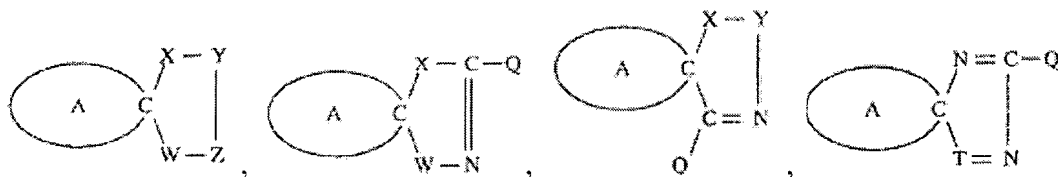
grupo imidazol unido en posición 5 a un grupo piperidina, los cuales forman un anillo bicíclico espiro. Por el contrario, en los compuestos aquí reclamados la posición 3 debe incluir un átomo de carbono y la posición 4 debe ser insustituída, como se compara a continuación:



De hecho, el único ejemplo en D1 donde X^1 es CR^7 ($R^7 = H$) en lugar de un átomo de nitrógeno, es el Ejemplo 39, en el cual el sustituyente X^2 está presente necesariamente. Las enseñanzas derivadas de los compuestos ilustrados en D1 motivarían a la persona medianamente versada en la materia a inferir que la sustitución de la posición 4 (X^2) es necesaria para la actividad farmacológica de tales compuestos, por ejemplo, su asociación con el receptor.

De hecho, nada en D1 motivaría a la misma persona a reemplazar un núcleo 1,3,8-triazaspiro[4,5]-dec-3-en-2-ona, en donde un anillo imidazol está unido en posición 5 a un anillo piperidina, por un núcleo 1,8-diazaspiro[4,5]dec-3-en-2-ona, en donde un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrol o pirrolidina, está unido a un anillo piperidina mediante una unión tipo espiro, y mucho menos que la posición 4 del núcleo completo 1,8-diazaspiro[4,5]dec-3-en-2-ona debe encontrarse insustituída, ya que esto sería **contradecir las enseñanzas de D1**.

De otra parte, los compuestos divulgados en D2 cuyas fórmulas pueden ser entre otras:



no presentan semejanza estructural alguna con los compuestos reclamados, dado que D2 no enseña ni divulga compuestos de núcleo 1,8-dimetil-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona. Por el contrario, la mayoría de los compuestos son espiro-hidantoínas que requerirían un anillo di-oxo de 5 miembros (ver Resumen).

Contrario a lo que argumenta la Examinadora, no existe enseñanza o sugerencia alguna en D2 que lleve a incluir un grupo sustituyente (A en los compuestos de D2) arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo en el átomo de nitrógeno de la posición 8 de dicho núcleo como sí es indispensable en los compuestos reclamados. La única enseñanza proporcionada por D2 en esta posición es la sustitución con un grupo metilo, por lo tanto, formando metil-piperidina.

De hecho, no se entiende la relevancia del documento D2 en el análisis de patentabilidad, pues pareciera que la única razón por la que se incluye en el análisis de la Examinadora es para argumentar que la persona medianamente versada en la materia incluiría a partir de D2 un anillo pirrolidina en los compuestos de D1. Sin embargo, vale la pena preguntarse ¿por qué una persona medianamente versada en la materia investigaría sobre compuestos que presentan actividad muscarínica, como los de D2, cuando el objetivo es sintetizar inhibidores de la secreción de la β secretasa? ¿cómo la Examinadora concluye que a partir de D2 la persona medianamente versada en la materia incluiría un anillo pirrolidina, si tal documento ni siquiera se relaciona estructuralmente con los compuestos de la presente invención?

Parciera que el único interés de la Examinadora al incluir un documento tan irrelevante como D2 en el análisis de patentabilidad, es el de desglosar los elementos característicos de la presente invención y encontrarlos en diferentes apartes de documentos no relacionados, como si de armar un rompecabezas se tratara. Sin embargo, no es aceptable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar una colcha de retazos se tratara. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a todas las sustituciones que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

De hecho, para la persona medianamente versada en la materia D2 no se constituye como un documento de particular relevancia, de hecho, dicho documento no fue considerado siquiera en el Informe de Búsqueda Internacional.

Así, la persona medianamente versada en la materia no habría tenido motivación alguna para combinar las enseñanzas de D1 con D2, pues hacen parte de diferentes campos técnicos y solucionan problemas técnicos completamente diferentes.

Ahora bien, la misma persona guiada por las enseñanzas contenidas en D1 no encontraría de sugerencia o enseñanza alguna que la llevase a sintetizar los compuestos aquí reclamados, pues

tendría que contravenir sus mismas enseñanzas, al usar un núcleo 1,8-**diazaspiro**[4,5]dec-3-en-2-ona en lugar de un núcleo 1,3,8-**triazaspiro**[4,5]-dec-3-en-2-ona como el ilustrado en el 97.5% de los ejemplos. Así mismo, guiado por las enseñanzas de D1, la misma persona habría concluido que la sustitución en la posición 4 del núcleo 1,3,8-**triazaspiro**[4,5]-dec-3-en-2-ona o 1,8-**diazaspiro**[4,5]dec-3-en-2-ona es de vital importancia para su actividad farmacológica, pues todos los compuestos allí divulgados la presentan. Por el contrario, los compuestos aquí reclamados se encuentran insustituídos en tal posición.

En conclusión, nada en el arte previo habría guiado inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar un núcleo 1,8-**diazaspiro**[4,5]dec-3-en-2-ona insustituído en posición 4, y esperar una potente actividad farmacológica como inhibidores de la β secretasa, útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, Síndrome de Down y otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos.

A la luz de lo anterior, y según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), debe reconocerse que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presenten un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.¹ En el presente caso, no solo la estructura de los compuestos es inesperada, sino también la actividad proporcionada por las mismas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su 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

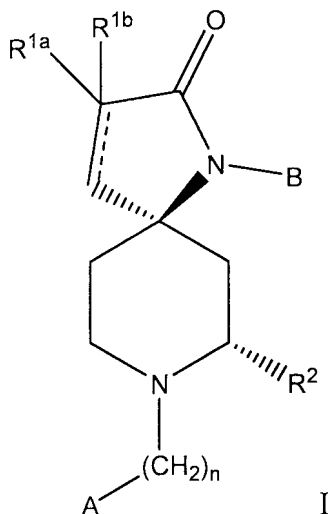
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que la estereoquímica que se muestra en la Fórmula I en el carbono unido a R^2 y en el carbono espirocíclico es la estereoquímica absoluta;

B es alquilo C_1 - C_3 , arilo, heteroarilo o cicloalquilo- C_3 , en el que arilo es fenilo; heteroarilo es piridinilo, 1H-pirazolilo, o 1,3-tiazolilo; y en el que B está opcionalmente sustituido con cero a dos grupos R^3 ;

A es independientemente arilo o heteroarilo; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es piridinilo, 1H-pirazolilo, 1H-indolilo, 1,3-tiazolilo, 1H-indazolilo, 1H-imidazolilo, o 1,3-oxazolilo; y en el que dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos R^4 ;

cuando ----- es un enlace sencillo, cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 o $-(CH_2)_t-OR^5$;

cuando = es un doble enlace, R^{1b} está ausente y R^{1a} es hidrógeno, alquilo C_1 o $-(CH_2)_t$ -arilo, en el que arilo es fenilo;

R^2 es alquilo C_1 ;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo C_1 - C_2 , ciano, -O-alquilo C_1 , $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_3 , en los que dicho alquilo C_1 de R^3 está opcionalmente sustituido con de uno a tres R^4 ;

cada R^4 es independientemente alquilo C_1 - C_4 , halógeno, ciano, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)CO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-COR^7$, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_3 - C_4 , $-(CH_2)_t$ -arilo,

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_3-C_5 , $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo; en donde arilo es fenilo; en donde heteroarilo es 1,2,4-oxadiazolilo; y en los que dicho $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_t$ -arilo o $-(CH_2)_t$ -heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos R^6 ;

cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1 , halógeno, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_3 o $-(CH_2)_t$ -arilo; en donde arilo es fenilo;

cada R^7 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , o cuando dos sustituyentes R^7 están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidinilo;

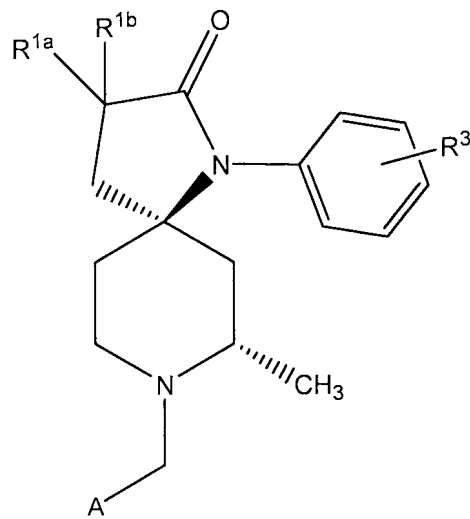
n es 1; y

cada t es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y 1;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

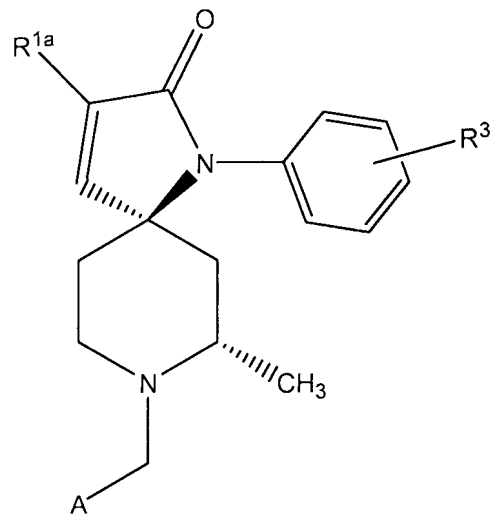
2. Un compuesto de la Reivindicación 1, en el que cada R^4 es $-OR^5$.
3. Un compuesto de la Reivindicación 1, en el que B es arilo, en el que arilo es fenilo, y está sustituido con únicamente uno a dos sustituyentes de R^3 .
4. Un compuesto de la Reivindicación 3, en el que B es arilo, en el que arilo es fenilo y está sustituido con sólo un sustituyente R^3 en el que R^3 es halógeno.
5. Un compuesto de la Reivindicación 1, en el que ----- es un enlace simple, y cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 .
6. Un compuesto de la Reivindicación 5, en el que R^{1a} y R^{1b} son cada uno hidrógeno.
7. Un compuesto de la Reivindicación 1, en el que ===== es un doble enlace, y R^{1b} está ausente.
8. Un compuesto de la Reivindicación 1, en el que dicho compuesto de Fórmula (I) es un compuesto que tiene la Fórmula (II)

11



en la que A, R^{1a}, R^{1b} y R³ son como se han definido en la Reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la Reivindicación 1, en el que dicho compuesto de Fórmula (I) es un compuesto que tiene la Fórmula (III)



en la que A, R^{1a} y R³ son como se han definido en la Reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.