

LLORED A & CIA. S. A.

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-049142- -00007-0000

Fecha: 2009-03-16 16:07:15 Dep. 2020 NUECREACIONI
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

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

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "ACTIVADORES DE GLUCOCINASA DE ISOINDOLIN-1-ONA".-Clase
C07D 209/44.-Expediente número 03-049.142.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Diciembre de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2088**, en relación con el requisito de "Nivel Inventivo", me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **NIVEL INVENTIVO:**

De conformidad con lo manifestado en su Concepto Técnico No. **2088**, el señor Examinador considera que el objeto de la presente solicitud carece de nivel inventivo con base en las enseñanzas de los documentos **WO 0058293 (D2)** y **US 5200408 (D3)**, toda vez que:

- (i) *"La principal diferencia entre D2 y la presente solicitud es el anillo de la isoindolinona. Los radicales sustituyendo el grupo amino son en ambos casos heterociclos sustituidos con halógeno" (resaltado fuera de texto);*
- (ii) *"El efecto técnico causado por esta diferencia no parece ser inesperado, ya que en los compuestos de la solicitud continúan presentando la misma función activadora de glucocinasa presentada en D2. No se presentan datos experimentales que demuestren un efecto inesperado sobre los activadores de glucocinasa conocidos en el estado del arte" (resaltado fuera de texto);*

- (iii) "El problema técnico de la presente solicitud, es decir la secreción disminuida de insulina causante de diabetes tipo II, ya había sido resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos. Por esta razón se considera que las diferencias en las solicitudes son evidentes para una persona medianamente versada en la materia" (resaltado fuera de texto)
- (iv) "Como se observa en la tabla, D3 también sugiere el uso de un heterociclo, opcionalmente sustituido por halógeno, con una cadena lateral que recuerda la secuencia carbonilo - Nitrógeno de la indolinona. Este conjunto sustituye a la vez una amida, cuyo Nitrógeno está sustituido con un anillo heteroaromático (que puede estar sustituido con halógeno). Para un experto en la materia es rutinario experimentar sustituciones sobre un farmacoforo de actividad conocida con la intención de mejorar propiedades desfavorables. De otro lado con el conocimiento de las sugerencias en D3 sería obvia la combinación de estos dos documentos" (resaltado fuera de texto); y
- (v) "Por lo anterior no es posible reconocer Nivel Inventivo a la primera reivindicación de la presente solicitud, ni a sus dependientes (1 a 16)".

3.1. **El Documento WO 0058293 (D2):**

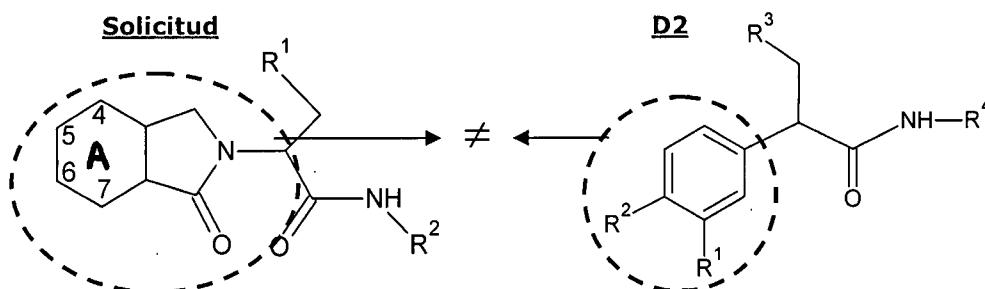
De conformidad con los argumentos expuestos por el señor Examinador, es completamente claro que su análisis con respecto al documento D2 se ha centrado en los significados que pueden tomar los grupos sustituyentes R³ y R⁴ de dicha referencia, frente a los valores que pueden adoptar los radicales R¹ y R² de los compuestos de la presente invención, resaltando que "Los radicales sustituyendo el grupo amino son en ambos casos heterociclos sustituidos con halógeno" y concluyendo, en relación con los argumentos ya expuestos en mi respuesta de 30 de Enero de 2008 acerca de la validez de D2, que si bien la "principal diferencia" entre ambos documentos es la presencia de un anillo de isoindolinona en la solicitud bajo estudio, la misma no representa un efecto técnico inesperado y es evidente para una persona versada en la materia, ya que "los compuestos de la solicitud continúan presentando la misma función activadora de glucocinasa presentada en D2", por lo que el problema técnico enfrentado por el solicitante ya había sido previamente resuelto mediante "el mismo tipo de compuestos".

Sobre este particular, me permito señalar inicialmente que tal como se resaltó en la respuesta anteriormente mencionada, si bien dicha referencia sugiere la sustitución sobre el átomo de nitrógeno del grupo amido con un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, hecho sobre el cual el señor Examinador centra su argumentación, la misma enseña que el átomo de carbono adyacente a la función carbonilo del grupo amido **debe corresponder siempre a un radical**

LLOREDA & CIA. S. A.

constituido invariablemente por un anillo de benceno que adicionalmente puede ser disustituido por R^1 y R^2 y no menciona, bajo ninguna circunstancia, la posibilidad de contar con un sistema de dos anillos fusionados y, mucho menos, con un sistema tan específico como la **isoindolin-1-ona**, tal como ha sido enseñado en forma directa mediante la presente invención.

Con el fin de ilustrar más claramente ésta considerable y significativa diferencia estructural, en dicha respuesta se presentó la siguiente figura, en la que se resalta de manera gráfica la profunda diferencia anteriormente señalada.



No obstante lo anterior, el señor Examinador ha considerado que a pesar de que esta gran diferencia en la estructura de los compuestos de la presente solicitud y de D2 no resultaría evidente para una persona versada en la materia, la misma no resulta relevante, toda vez que lo que D2 sí enseña es que los radicales R^3 y R^4 de la mencionada referencia pueden ser considerados como equivalentes a los sustituyentes R^1 y R^2 de la invención bajo estudio.

En relación con lo anterior, me permito manifestar que para el solicitante resulta sorprendente la postura adoptada por el señor Examinador, toda vez que la diferencia estructural resaltada en la respuesta proporcionada corresponde a una diferencia significativa sobre el núcleo básico que ha sido enseñado como INVARIABLE Y COMÚN para todos los compuestos de D2, a partir de lo cual es posible afirmar que no existe ninguna sugerencia en el documento citado que motive a una persona versada en la materia a considerar algún tipo de modificación respecto de dicha porción revelada como invariable y que, sin duda alguna, al permanecer constante es la responsable de la actividad de los compuestos allí descritos.

En efecto, de acuerdo con las enseñanzas de D2, los compuestos allí revelados se caracterizan precisamente porque **EN TODOS** debe estar presente un núcleo de carácter carbocíclico (anillo de benceno) unido a una propanamida, en donde si bien dicho núcleo puede estar sustituido por unos grupos de naturaleza variable, correspondientes a los radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , solamente tales radicales presentan la posibilidad de variar su significado, indicándole así a la

persona versada en la materia que las propiedades de tales compuestos dependen completamente del mantenimiento de ese núcleo básico estructural invariable.

Por su parte, en la presente invención el solicitante revela por primera vez compuestos con propiedades como activadores de glucocinasa en los que el núcleo básico corresponde a un sistema herterocíclico de anillos fusionados, específicamente un anillo de isoindolin-1-ona, unido a una mitad propionamida que a su vez puede estar sustituida por los grupos sustituyentes R^1 y R^2 , siendo éste un núcleo **completamente diferente** al núcleo revelado en D2 como constante y común a todos los compuestos allí reclamados.

En otras palabras, en lo único en lo que se parecen las enseñanzas de la presente invención y las de D2 es en que sus porciones variables (los radicales R^1 y R^2 de la invención y sus equivalentes R^3 y R^4 en D2) pueden eventualmente, dentro de sus diversos significados, llegar a coincidir, hecho que para nada puede afectar el nivel inventivo de la solicitud bajo estudio, toda vez que esa semejanza se presenta precisamente en porciones que no han sido definidas como parte del núcleo básico estructural que los compuestos de cada documento debe obligatoriamente conservar.

Adicionalmente, me permito llamar la atención del señor Examinador que en D2 no se contempla de ninguna forma la presencia de un sistema de anillos fusionado como constituyente mayoritario del núcleo estructural básico de los compuestos allí revelados, toda vez que de acuerdo con las definiciones y ejemplos proporcionados en dicha referencia, ni R^1 ni R^2 pueden conformar un ciclo, y mucho menos, un heterociclo de cinco miembros fusionado a un radical fenilo. Más aún, si en gracia de discusión existiera dicha posibilidad, es completamente claro que no sería a través de un átomo de nitrógeno del hipotético heterociclo formado por R^1 y R^2 que el sistema de anillos fusionados se uniría a la mitad propionamida, tal como ha sido revelado por el solicitante para los compuestos de la presente invención.

De la misma forma, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que, tal como lo sabe una persona con conocimientos en la materia, aspectos como el peso molecular, el impedimento estérico y el ambiente electrónico de un grupo farmacoforo corresponden a propiedades muy importantes, y sin duda determinantes, para la relación estructura-actividad de compuestos con propiedades farmacéuticas.

Teniendo en mente lo anterior, no es claro como una persona versada en la materia podría considerar pasar de un sistema carbocíclico como un anillo de benceno, con un peso molecular de 78 g/mol y una distribución de carga uniforme debido al sistema resonante del anillo, tal como es enseñado para la porción invariable de los compuestos de D1, a un anillo fusionado heterocíclico

LLORED A & CIA. S. A.

como la isoindolin-1-ona, con un peso molecular de 132 g/mol, es decir una diferencia de 54 g/mol debido a la presencia de una mitad de pirrolona (un aumento del 69% en el peso molecular frente al benceno), que además aumenta considerablemente el volumen espacial (radio molecular) que ocupa el componente cíclico y que modifica significativamente el ambiente electrónico del núcleo básico, debido a la presencia de un grupo más electronegativo que el carbono en el anillo, como lo es el átomo de nitrógeno en la posición 2 del anillo fusionado, y del grupo ceto sobre la posición 1 de dicho anillo, los cuales adicionalmente aportan una mayor densidad de carga gracias a la presencia de un par de electrones libres (para el nitrógeno) y dos pares de electrones libres (para el oxígeno del grupo ceto), tal como ha sido revelado para los compuestos objeto de la presente invención.

En este sentido, el señor Examinador podrá apreciar que la "principal diferencia" existente entre los compuestos de D2 y los de la solicitud bajo estudio involucra características técnicas altamente significativas para la relación estructura-actividad y el diseño de compuestos con propiedades farmacológicas, que indudablemente serían tenidas en cuenta por una persona versada en la materia interesada en la obtención de compuestos con una actividad biológica particular, tal como por ejemplo, activadores de glucocinasa y que **no pueden ser consideradas como evidentes a partir de las enseñanzas del documento citado, toda vez que nada en D2 menciona o sugiere la posibilidad de modificar el núcleo básico, invariable y común a todos los compuestos allí revelados, y mucho menos, que dicha modificación pueda ser particularmente por un sistema de anillos fusionados como la isoindolin-1-ona.**

Ahora bien, a pesar de las profundas variaciones que cabría esperar en la actividad biológica de los compuestos en relación con su efecto sobre la glucocinasa, toda vez que por la presencia del sistema heterocíclico de anillos fusionados se alteran los factores estérico, electrónico y de peso molecular en relación con D2, pero a pesar de ello, en forma sorprendente e inesperada se mantiene su efecto como activadores de glucocinasa, siendo este un efecto técnico que de ninguna forma podría ser predicho o anticipado por una persona versada en la materia y, mucho menos, con base en un documento como D2, que revela compuestos en donde es precisamente esa porción de la molécula la que no cambia bajo ninguna circunstancia.

En resumen, los compuestos del documento D2 no se diferencian de los compuestos de la presente invención solamente en términos de una sustitución sobre la parte variable de la molécula, por el contrario, la diferencia estructural significativa se encuentra en el núcleo central de la molécula, correspondiente a la unidad estructural común a todos los compuestos descritos, es decir, a la mitad irremplazable y fundamental para la actividad de tales sustancias.

En efecto, mientras que el elemento de estructura de anillo básico de los compuestos de la presente invención corresponde a la isoindolin-1-ona, esto es, un sistema de carácter heterocíclico compuesto por 9 átomos, con presencia de un átomo de nitrógeno en la posición 2 de la estructura del sistema de anillos fusionados y que además presenta un grupo ceto en el átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno, los compuestos de D2 se caracterizan por un simple anillo de benceno, esto es, un sistema carbocíclico de seis miembros donde no hay presencia de ningún heteroátomo en la estructura del anillo y en donde además no hay sustituyentes enlazados a través de enlaces dobles directamente sobre el anillo, y mucho menos, se cuenta con la presencia de pares de electrones libres que alteren la distribución y la densidad de carga sobre la molécula.

Finalmente, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador al hecho de que en el Reporte de Examen Preliminar Internacional (IPER), se ha reconocido la novedad y el nivel inventivo de la invención bajo estudio frente a las enseñanzas de D2.

En efecto, en dicho IPER se manifestó lo siguiente con respecto a la referencia señalada allí como D3 y que corresponde al documento WO 00/58293, citado como D2 por el señor Examinador: "D3 (WO 00/58293) revela compuestos que comparten elementos estructurales con los compuestos de la presente solicitud y tienen la misma actividad cualitativa. Sin embargo, la persona versada en la materia, enfrentada con el problema de proporcionar compuestos novedosos adicionales con actividad activadora de glucocinasa **no habría sido conducida sin ambigüedad a los compuestos de la presente solicitud, dado que la parte fenilacetamida sustituida parece ser crucial en D3. Por lo tanto en principio los compuestos de la presente solicitud pueden considerarse como inventivos**".

Es claro entonces que, a pesar de los argumentos presentados por el señor Examinador, la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo frente a la materia revelada por la referencia D2, dado que ninguna de sus enseñanzas habría sugerido, y menos motivado, a sustituir la mitad fenilacetamida característica de los compuestos de D1, por el grupo 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, el cual es completamente diferente en términos estructurales, y del cual se esperaría que variara la actividad de los compuestos como activadores de glucocinasa, hecho que sorprendentemente y en forma inesperada no ocurre.

Por todo lo anterior, se ha demostrado en forma contundente que a partir de las enseñanzas del documento D2 una persona versada en la materia no podría llegar a una estructura como la de los compuestos objeto de la presente invención, toda vez que en dicha referencia no se plantea en ningún momento la posibilidad de variar el núcleo estructural básico común a todos los compuestos allí revelados, mucho menos que dicha modificación sea por un anillo heterocíclico fusionado de 9 miembros, particularmente

isoindolin-1-ona, y muchísimo menos que a pesar de tal diferencia, altamente significativa en términos de la relación estructura-actividad, se obtuvieran compuestos novedosos con propiedades como activadores de glucocinasa.

En consecuencia, es completamente claro que el objeto de la presente solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo de conformidad con las disposiciones contenidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486, toda vez que la estructura química de los compuestos reivindicados por el solicitante no podría resultar obvia ni evidente para una persona versada en la materia que tomara como base las enseñanzas de la referencia D2, así como tampoco le sería posible predecir que dicha gracias a esta novedosa e inventiva estructura, los compuestos actuarían como activadores de glucocinasa.

3.2. **El documento US 5200408 (D3):**

Ahora bien, de acuerdo con los argumentos presentados por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2088**, el documento D3 resulta relevante porque "también sugiere el uso de un heterociclo, opcionalmente sustituido por halógeno, con una cadena lateral que recuerda la secuencia carbonilo – Nitrógeno de la indolinona", y en forma sorprendente también porque "Para un experto en la materia es rutinario experimentar sustituciones sobre un farmacoforo de actividad conocida con la intención de mejorar propiedades desfavorables", razón por la cual "con el conocimiento de las sugerencias en D3 sería obvia la combinación de estos dos documentos".

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito llamar la atención del señor Examinador a dos aspectos fundamentales que permiten demostrar la falta de relevancia de las enseñanzas de D3 frente a la altura inventiva de la presente solicitud. En primer lugar, y de manera análoga a lo ya discutido en el análisis de la referencia D2, está el hecho de que existen diferencias estructurales significativas entre los compuestos de la solicitud y los de D3 que de ninguna forma resultarían obvias o evidentes para una persona versada en la materia, y a partir de las cuales resulta sorprendente que los compuestos de la invención presenten propiedades como activadores de glucocinasa, tal como se señalará más adelante.

El segundo aspecto tiene que ver con el problema técnico resuelto en la presente invención, aquél resuelto en D3 y la afirmación del señor Examinador según la cual "Para un experto en la materia es rutinario experimentar sustituciones sobre un farmacoforo de actividad conocida con la intención de mejorar propiedades desfavorables" y su aplicabilidad en el presente caso.

En relación con el primer hecho mencionado, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que, una vez más, el núcleo estructural básico enseñado por D3 corresponde a un grupo completamente diferente al sistema de anillos fusionados heterocíclico que caracteriza a los compuestos de la presente invención, y en consecuencia, no existe ninguna sugerencia en D3 que pueda conducir a una persona versada en la materia a modificar una α -amino-piridilbencenpropanamida hasta llegar a un derivado de 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, en donde la estructura central presenta una mitad del tipo isoindolin-1-ona.

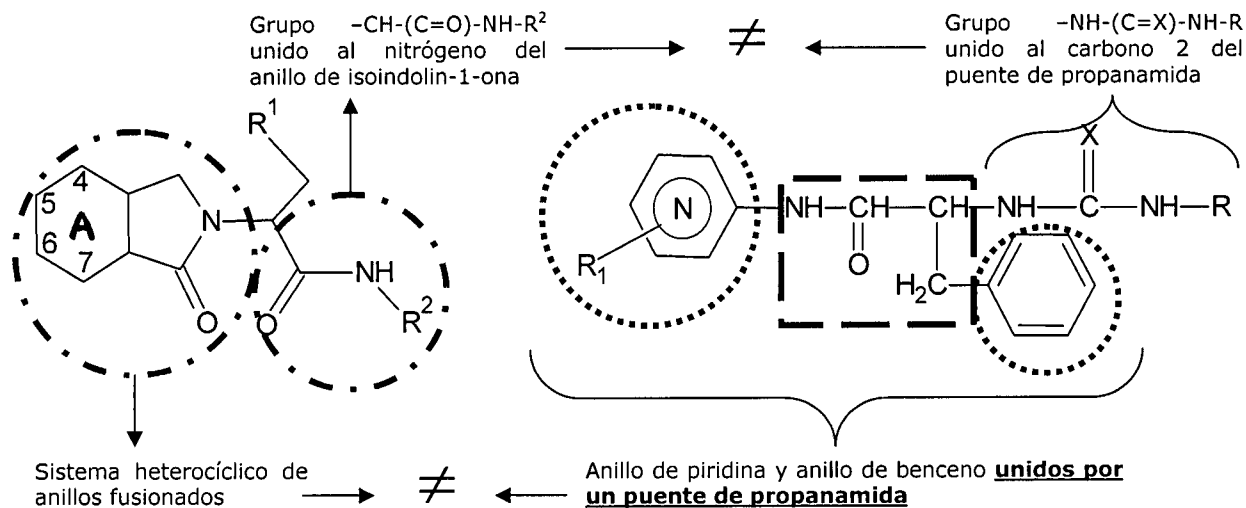
En efecto, tal como se puede apreciar a partir de la información contenida en D3, los compuestos allí revelados se caracterizan por tener un anillo de piridina sustituido por un radical R^1 y un anillo de benceno no sustituido unidos a través de un puente de propanamida, el cual se encuentra adicionalmente sustituido por el un grupo $-NH-(C=X)-NH-R$, siendo todas estas características estructurales completamente diferentes a las descritas por el solicitante para los compuestos de la presente invención.

Adicionalmente, los compuestos de D3 presentan un grupo $-NH-(C=X)-NH-R$ unido al carbono 2 de la propanamida, el cual a su vez tampoco es equivalente a la porción $-CH-(C=O)-NH-R^2$ de los compuestos de la presente invención, pues si bien dentro de las múltiples opciones dadas para R éste puede llegar a ser un heteroaromático sustituido por halógeno, el grupo carbonilo (cuando X es O) se encuentra entre dos (2) átomos de nitrógeno, generando un ambiente electrónico completamente diferente al de la porción señalada de los compuestos de la presente invención.

Finalmente, el primer grupo amino del grupo $-NH-(C=X)-NH-R$ no está unido directamente a un sistema heterocíclico de anillos fusionados de 9 miembros, mucho menos al nitrógeno de un anillo de isoindolin-1ona, si no que por el contrario, se encuentra unido a un átomo de carbono de carácter alifático, particularmente el carbono en la posición 2 del puente de propanamida, diferencia que nuevamente no puede resultar ni obvia ni evidente para una persona versada en la materia que tome como punto de partida las enseñanzas de D3.

Con el fin de ilustrar más claramente estas considerables y significativas diferencias estructurales, a continuación me permito presentar la siguiente figura, en la que se resalta de manera gráfica las profundas diferencias anteriormente señaladas.

LLOREDA & CIA. S. A.

SolicitudD3

Ahora bien, en relación con el segundo aspecto, me permito manifestar al señor Examinador que para el solicitante la citación del documento D3 resulta aún más sorprendente con base en el hecho de que dicho documento se encuentra dirigido a solucionar un problema técnico completamente diferente al resuelto por la presente invención, a pesar de lo cual para el señor Examinador esta referencia es válida porque "Para un experto en la materia es rutinario experimentar sustituciones sobre un farmacoforo de actividad conocida con la intención de mejorar propiedades desfavorables".

En primer lugar, y tal como ya se demostró en forma suficiente en la discusión previamente presentada, es completamente claro que en el estado de la técnica no existe ningún farmacoforo de actividad conocida relacionado con la estructura por primera vez enseñada en la presente solicitud, toda vez que bajo ningún punto de vista técnicamente válido se puede afirmar que los núcleos básicos enseñados como INVARIABLES por D2 (un anillo de benceno disustituido unido a una mitad propanamida) y D3 (un anillo de piridina monosustituida unida a un benceno no sustituido a través de un puente de propanamida) pueden ser iguales, equivalentes o al menos similares a un sistema heterocíclico de nueve miembros de dos anillos fusionados, específicamente la isoindolin-1-ona, unida a una porción de propionamida, tal como corresponde a los compuestos de la invención bajo estudio.

En segundo lugar, no se entiende cómo puede manifestarse que "Para un experto en la materia es rutinario experimentar sustituciones sobre un farmacoforo de actividad conocida con la intención de mejorar propiedades desfavorables" en relación con D3, cuando dicho documento

enseña compuestos que, cito textualmente, "tienen un perfil farmacológico muy valioso en la medida que poseen PROPIEDADES ANALGÉSICAS. Por lo tanto serán particularmente indicados para el tratamiento DEL DOLOR. Puede mencionarse, por ejemplo, su uso en el tratamiento de dolores musculares, articulares o nerviosos, dolores dentales, herpes zoster y migrañas, en el tratamiento de males reumáticos y dolores de origen cancerosos, y también como tratamientos complementarios para estado infecciosos y febriles" (ver columna 1, líneas 12 a 20 del documento D3, resaltado fuera de texto).

En este sentido, es evidente que D3 no solo revela compuestos estructuralmente totalmente diferentes (alfa-amino-piridilbencen-propanamidas) a los compuestos de la presente invención, si no que además enseña compuestos con propiedades analgésicas, es decir, compuestos que obviamente no han sido ni concebidos, pensados o diseñados para tratar la secreción disminuida de insulina, tal como es el objetivo trazado y logrado por el solicitante para la presente solicitud.

Por lo tanto, si una persona versada en la materia pudiera tomar el "farmacoforo de actividad conocida" de D3 QUE SIRVE PARA TRATAR EL DOLOR, para "mejorar propiedades desfavorables" de este tipo de compuestos, tal como ha sido expuesto por el señor Examinador en su argumentación, pero llegara a compuestos con propiedades como activadores de glucocinasa útiles en el tratamiento de la diabetes tipo II, como los de la invención bajo estudio, es completamente claro que dicho resultado sería a todas luces sorprendente e inesperado, puesto que en D3 no se pronuncia una sola palabra con respecto a la diabetes tipo II. La diferencia que existe entre supuesto y la solicitud presentada, es que el solicitante desarrolló los compuestos reivindicados con el firme propósito de proporcionar una novedosa y valiosa alternativa terapéutica para el tratamiento de las condiciones asociadas con la baja secreción de insulina, por lo que nunca tomaría como base una referencia dirigida a tratar el dolor muscular, nervioso o dental.

Sobre este particular, con respecto a la incorrecta evaluación del nivel inventivo realizada para la presente solicitud al citar un documento como D3, me permito dirigir la atención del señor Examinador a algunos de los apartes del Manual Andino de Patentes, publicación que ha sido preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, en donde se establecen en su acápite "Nivel Inventivo" varios aspectos que pueden ser aplicados en el presente caso. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que:

"Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Por ejemplo, en el área química el estado de la técnica más cercano puede ser aquél que describa un producto estructuralmente semejante al producto de la invención o un uso o actividad semejante al de la invención"

*"Una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto, no debe extraerse ni interpretarse fuera de éste. Es decir, que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos" * (resaltado fuera de texto).*

En este sentido, y de acuerdo con los argumentos presentados, es claro que la evaluación del requisito de nivel inventivo de la presente solicitud se llevó a cabo partiendo de las enseñanzas de un documento (D3) que no se encuentra dirigido a solucionar el mismo problema técnico, ni presenta compuestos con el mismo uso o actividad y que tampoco se encuentran estructuralmente relacionados con los revelados por la presente solicitud, es decir, el señor Examinador ha considerado una referencia que de ninguna forma puede ser considerada como una anticipación relevante de la materia objeto en cuestión para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, y a partir de la cual es claro que no se podría llegar a la solución propuesta por el solicitante.

Por todo lo anterior, me permito manifestar al señor Examinador que se ha demostrado en forma contundente que desde ningún punto de vista, tanto técnico como jurídico, puede señalarse al documento D3 como una referencia perteneciente al estado de la técnica relacionado con el problema técnico solucionado por el solicitante, por lo que el objeto reclamado en la presente invención también cumple con el requisito de Nivel Inventivo, tal como ha sido definido por el Artículo 18 de la decisión Andina 486.

3.3. La combinación de documentos:

De conformidad con los argumentos anteriormente expuestos, es totalmente claro que **la combinación** de las enseñanzas de D2 y D3 realizada por el señor Examinador **carece de fundamento técnico válido**, toda vez que bajo ninguna circunstancia una persona versada en la materia, interesada en solucionar un problema relacionado con la baja secreción de insulina a través de compuestos activadores de glucocinasa, consideraría la información proporcionada en un documento dirigido a proporcionar compuestos con propiedades analgésicas, toda vez que no existe ninguna relación técnica entre ambos problemas ni motivación alguna para que el versado en la materia centrara su atención en este tipo de enseñanzas.

* COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, páginas 77 y 78.

Adicionalmente, si en gracia de discusión un apersona versada en la materia decidiera tomar como base lo revelado en D2 y D3, nada en dichos documentos le sugeriría **que tomara los núcleos básicos enseñados como INVARIABLES por D2 (un anillo de benceno disustituido unido a una mitad propanamida) y D3 (un anillo de piridina monosustituida unida a un benceno no sustituido a través de un puente de propanamida), los reemplazara totalmente por una nueva entidad química completamente diferente correspondiente a un sistema heterocíclico de nueve miembros de dos anillos fusionados, específicamente la isoindolin-1-ona, y que a pesar de ello, CON TOTAL CERTEZA Y EN FORMA EVIDENTE, obtendría compuestos con propiedades como activadores de glucocinasa, tal como sucede con los derivados de isoindolin-1-ona revelados por el solicitante en la presente invención.**

En consecuencia, se ha demostrado de manera contundente que los compuestos de la presente invención **sí poseen el nivel inventivo** requerido frente a los documentos citados como estado de la técnica más cercano, toda vez que las diferencias estructurales entre los derivados de isoindolin-1-ona de acuerdo con la solicitud y los compuestos de los documentos D2 y D3 **no resultarían obvios o evidentes a partir de las enseñanzas de dichas referencias, así como tampoco resultaría obvia o evidente la actividad que presentan los compuestos de la invención, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

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

Señor Superintendente,



GUSTAVO TAMAYO ARANGO

T.P. 37.172

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International BureauD2
364

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 277/46, A61K 31/426, C07D 277/56, 213/75, 213/80, 213/82, 213/85, 233/88, 237/20, 239/42, 241/20, 253/06, 261/14, 263/48, 285/12, C07C 275/50, A61K 31/42, 31/421, 31/4164, 31/433, 31/4402, 31/4965, 31/501, 31/505, 31/53, 31/17, 31/4168, A61P 3/10	A2	(11) International Publication Number: WO 00/58293 (43) International Publication Date: 5 October 2000 (05.10.00)								
(21) International Application Number: PCT/EP00/02450 (22) International Filing Date: 20 March 2000 (20.03.00) (30) Priority Data: <table border="0"> <tr> <td>60/126,707</td> <td>29 March 1999 (29.03.99)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/165,948</td> <td>17 November 1999 (17.11.99)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>60/165,944</td> <td>17 November 1999 (17.11.99)</td> <td>US</td> </tr> </table> (71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).	60/126,707	29 March 1999 (29.03.99)	US	60/165,948	17 November 1999 (17.11.99)	US	60/165,944	17 November 1999 (17.11.99)	US	(72) Inventors: BIZZARRO, Fred, Thomas; 85 Sterling Drive, Colonia, NJ 07067 (US). CORBETT, Wendy, Lea; 36 Ridgewood Drive, Randolph, NJ 07869-3754 (US). FOCELLA, Antonino; 61 Warner Way, Wayne, NJ 07470 (US). GRIPPO, Joseph, Francis; 324 Somerset Street #7, Stirling, NJ 07980 (US). HAYNES, Nancy-Ellen; 508 Linden Place, Cranford, NJ 07016 (US). HOLLAND, George, William; 10 Acorn Place, North Caldwell, NJ 07006 (US). KESTER, Robert, Francis; Apartment 438, 240 Prospect Avenue, Hackensack, NJ 07601 (US). MAHANEY, Paige, E.; Apartment 1A, 828 Bloomfield Avenue, Montclair, NJ 07042 (US). SARABU, Ramakanth; 73 Forest Road, Cedar Grove, NJ 07009 (US). (74) Agent: WITTE, Hubert; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH). (81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
60/126,707	29 March 1999 (29.03.99)	US								
60/165,948	17 November 1999 (17.11.99)	US								
60/165,944	17 November 1999 (17.11.99)	US								
(54) Title: GLUCOKINASE ACTIVATORS (I) (57) Abstract The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in claim 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are glucokinase activators which increase insulin secretion in the treatment of type II diabetes.										

in the temperature controlled chamber of a SPECTRAmax 250 microplate spectrophotometer (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) for 10 minutes to allow temperature equilibrium and then the reaction was started by the addition of 20 μ l GST-GK.

5

After addition of enzyme, the increase in optical density (OD) at 340 nm was monitored over a 10 minute incubation period as a measure of GK activity. Sufficient GST-GK was added to produce an increase in OD₃₄₀ of 0.08 to 0.1 units over the 10 minute incubation period in wells containing 10% DMSO, but no test compound.

10 Preliminary experiments established that the GK reaction was linear over this period of time even in the presence of activators that produced a 5-fold increase in GK activity. The GK activity in control wells was compared with the activity in wells containing test GK activators, and the concentration of activator that produced a 50% increase in the activity of GK, i.e., the SC_{1.5}, was calculated. All of the compounds of formula I

15 described in the Synthesis Examples had an SC_{1.5} less than or equal to 30 μ M.)

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., and Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and

20 stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

Neet, K., Keenan, R. P., and Tippet, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29:770-777, 1990.