

LLOREDA & CIA. S. A.
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-045667- -00007-0000

Fecha: 2008-06-06 16:51:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 48

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
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.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO".-Clase C07D 233/90.-Expediente número 03-045.667.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 7 de Marzo de 2008.

2. De acuerdo con el Concepto Técnico No. **331**, y partiendo de un supuesto bajo el cual no son aceptadas las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio de la solicitud 03-045.667, como tampoco la solicitud divisional 03-045.667A, el señor Examinador objeta nuevamente la presente solicitud debido a una supuesta falta de claridad y la inclusión de reivindicaciones relativas a uso. En adición a esto, objeta ahora el señor Examinador el nivel inventivo de la solicitud.

3. **DIVISIONAL NO ACEPTADA:**

El señor Examinador realiza un examen de patentabilidad sobre la presente solicitud basado en un capítulo reivindicatorio que corresponde al originalmente presentado al momento de entrar en fase nacional, desconociendo que fue deseo del solicitante el modificarlo al momento de responder a las objeciones de su Concepto Técnico No. **1837**, mediante memorial presentado el pasado 17 de Enero de 2008.

En dicha ocasión, y para dar respuesta completa a las objeciones expuestas por el señor Examinador, el solicitante procedió a separar de la solicitud 03-045.667 aquellas reivindicaciones que en criterio del señor Examinador afectaban la unidad de invención, así como aquellas que hacían referencia a usos, dejando para su análisis sólo reivindicaciones que sin estar afectadas por dichas objeciones, reúnen todos los requisitos legales para merecer el otorgamiento del privilegio de patente solicitado.

Para fundamentar su determinación en el sentido de no aceptar la solicitud divisional 03-045.667A presentada, como tampoco las modificaciones a la solicitud 03-045.667, el señor Examinador afirma lo siguiente:

"El solicitante entrega solicitudes divisionales denominadas 03-045.667 y 03-045.667A (folios: 192-204 y 205 a 289), en respuesta al concepto 1837. Luego del estudio de estas solicitudes divisionales se encuentra que estos capítulos reivindicatorios poseen las mismas objeciones que se determinaron para el capítulo reivindicatorio examinado en el concepto 1837; la solicitud 03-045.667A carece de unidad de invención, claridad, concisión y contiene reivindicaciones de uso que fueron objetadas en el concepto anterior, adicionalmente, el solicitante, no se consideró los grupos inventivos divulgados en dicho concepto. En consecuencia las solicitudes divisionales 03-045.667 y 03-045.667A no son aceptadas, y el estudio se limita al capítulo reivindicatorio de la solicitud 03-045.667 presentado como se radicó inicialmente correspondiente a los folios 137 a 157."

A este respecto, me permito manifestar a ese Despacho que las razones en que fundamenta su determinación de no aceptar la modificación a la solicitud de patente 03-045.667, la cual incluye la consecuente modificación de solicitud divisional 03-045.667A, resultan contrarias a la legislación andina vigente, ya que **el único motivo en el que se puede fundamentar dicha determinación, es la ampliación del objeto de protección inicialmente divulgado en la descripción original, lo cual no ocurre en el presente caso.** Igualmente, la determinación del señor Examinador desconoce la independencia y autonomía con la que cuenta una solicitud de patente divisional, vulnerando el debido proceso y el principio de legalidad¹ que deben garantizar una solicitud en interés particular que cuenta con todos los requisitos de forma para ser admitida a trámite. Teniendo en

¹ Corte Constitucional, Sentencia T-796, Septiembre 21 de 2006, M.P. Clara Inés Vargas: "El debido proceso administrativo comprende una serie de garantías con las cuales se busca sujetar a las reglas mínimas sustantivas y procedimentales, el desarrollo de las actuaciones adelantadas por las autoridades en el ámbito judicial o administrativo, con el fin de proteger los derechos e intereses de las personas vinculadas, pues es claro que el debido proceso constituye un límite al posible ejercicio abusivo de las autoridades estatales. Así mismo, es desarrollo del principio de legalidad, según el cual toda competencia ejercida por las autoridades públicas debe estar previamente señalada en la ley..."

cuenta lo anterior, a continuación procedo a sustentar estas afirmaciones, basado en los siguientes argumentos jurídicos:

3.1. **Inobservancia de la normatividad andina vigente y del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial:**

En efecto, tal y como lo establece el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000², el solicitante de un privilegio de patente "... *podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite.*" Para esto, la única limitación que tiene el solicitante se encuentra dada por el mismo artículo, que a renglón seguido establece que dicha "**modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.**", límite que claramente fue respetado por el solicitante en el caso que nos ocupa, ya que todas las modificaciones introducidas tanto a la solicitud original 03-045.667, como la totalidad del contenido de la solicitud divisional 03-045.667A, se encuentran plenamente respaldadas en la descripción original.

Pero más allá de simplemente permitir la introducción de modificaciones que encuentren soporte en la divulgación inicial, **la Decisión Andina 486 de 2000 contempla tres especies o formas de modificación válidas a una solicitud de patente**, cuales son las de: (i) **convertir** su solicitud "en una solicitud de patente de modelo de utilidad"³; (ii) **dividirla en dos o más solicitudes fraccionarias**; o incluso (iii) **fusionar** dos o mas solicitudes en una sola⁴.

Ya que el presente caso se refiere concretamente a la renuencia de ese Despacho a aceptar y dar trámite a una solicitud de modificación que específicamente se refiere al ejercicio de la facultad de dividir, procedo a centrar mis argumentos en esta forma de modificación, la cual se encuentra expresamente contemplada en la Decisión Andina, que procedo a citar en los siguientes términos:

"Artículo 36.- **El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial.**

² Decisión Andina 486 de 2000, Artículo 34.- El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

³ Decisión Andina 486 de 2000, Artículo 35.- El solicitante de una patente de invención podrá pedir, en cualquier momento del trámite, que su solicitud se convierta en una solicitud de patente de modelo de utilidad. La conversión de la solicitud sólo procederá cuando la naturaleza de la invención lo permita.

⁴ Decisión Andina 486 de 2000, Artículo 37.- El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, fusionar dos o más solicitudes en una sola, pero ello no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en las solicitudes iniciales. No procederá la fusión cuando la solicitud fusionada comprendiera invenciones que no cumplen con el requisito de unidad de invención conforme al artículo 25...

*"**La oficina nacional competente podrá**, en cualquier momento del trámite, requerir al solicitante que divida la solicitud si ella no cumpliera con el requisito de unidad de invención.*

"Cada solicitud fraccionaria se beneficiará de la fecha de presentación y, en su caso, de la fecha de prioridad de la solicitud inicial.

"En caso de haberse invocado prioridades múltiples o parciales, el solicitante o la oficina nacional competente, indicará la fecha o fechas de prioridad que corresponda a las materias que deberán quedar cubiertas por cada una de las solicitudes fraccionarias.

"A efectos de la división de una solicitud, el solicitante consignará los documentos que fuesen necesarios para formar las solicitudes fraccionarias correspondientes."

Esta posibilidad dada por la ley para modificar una solicitud mediante la división en dos o más solicitudes fraccionarias guarda concordancia con el Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial, Artículo 4 G, el cual contempla dos posibles situaciones en las que el solicitante tiene la facultad de dividir:

*"Artículo 4 G 1: **Si el examen revela que una solicitud de patente es compleja**, el solicitante podrá dividir la solicitud en cierto número de solicitudes divisionales, conservando como fecha de cada una la fecha de solicitud inicial y, si a ello hubiere lugar, el beneficio del derecho de prioridad."*

*"Artículo 4 G 2: También podrá el solicitante, **por su propia iniciativa**, dividir la solicitud de patente, conservando, como fecha de cada solicitud divisional, la fecha de solicitud inicial y, si a ello hubiere lugar, el beneficio del derecho de prioridad. **Cada país de la Unión tendrá la facultad de determinar las condiciones en las cuales esta división será autorizada.**"*

Nótese como, tanto el Convenio de París como la Decisión Andina 486 de 2000 contemplan dos situaciones: (i) cuando la oficina competente después de un examen sugiere dividir u objeta la complejidad de la invención, o (ii) cuando el solicitante por su propia iniciativa así lo considera conveniente. Como resulta evidente, dichas alternativas no son excluyentes entre sí.

Como bien lo establece el párrafo final del Artículo 4 G 2 del Convenio de Paris, serán los países de la Unión los que independientemente determinarán si existe o no alguna condición o límite para dividir una solicitud.

En el caso de Colombia, como país miembro de la Unión de Paris,⁵ y a su vez miembro de la Comunidad Andina, la única limitación establecida por la legislación aplicable, esto es, la Decisión 486 de 2000 que establece el Régimen Común de Propiedad Industrial, es la establecida de manera general en su Artículo 34 cuando se dice que "**La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.**" (Resaltado fuera de texto).

La misma limitación se establece de manera específica para solicitudes divisionales en el Artículo 36, que dispone lo mismo cuando dice que ninguna de las solicitudes fraccionarias "**podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial.**"

Por lo anterior, no resulta válido el argumento que esgrime el señor Examinador para soportar su determinación de no dar trámite a la solicitud divisional 03-045.667A y en consecuencia no admitir ninguna de las modificaciones introducidas a la solicitud 03-045.667, ya que éste se refiere a que la solicitud, tal y como fue presentada inicialmente, no es clara, no tiene unidad de invención e incluye reivindicaciones que se refieren a usos; todas estas objeciones que debió haber realizado de manera independiente en el estudio de patentabilidad correspondiente a dicha solicitud 03-045.667A, luego del cual ese Despacho determinará si la misma es o no merecedora del privilegio de patente allí solicitado.

En este sentido, si el señor Examinador hubiera seguido los claros lineamientos andinos y del Convenio de París, no sólo hubiera dado trámite a la solicitud divisional 03-045.667A, sino que al mismo tiempo hubiera estudiado el capítulo reivindicatorio modificado correspondiente a la solicitud 03-045.667, el cual, como ya se dijo, se modificó a efectos de dotar la solicitud de mayor claridad, tiene unidad de invención, no se refiere a reivindicaciones de uso y, lo mas importante, **no amplía la protección inicialmente divulgada por la solicitud.**

Contrario a lo anterior, el señor Examinador optó no sólo por rechazar la solicitud divisional 03-045.667A al decidir no darle trámite, sino que además devolvió lo actuado al momento en el cual el solicitante no había modificado la

⁵ Colombia aprobó el Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial mediante Ley 178 de 1994 y es miembro de la Unión de París, creada con dicho tratado, desde el 3 de Septiembre de 1996.

solicitud 03-045.667, objetando nuevamente problemas de patentabilidad que esta solicitud ya tiene hoy en día claramente superados, cuales son su claridad, e inclusión de reivindicaciones relativas a uso. Aclaro eso si, que paradójicamente aunque el señor Examinador manifiesta rechazar la solicitud divisional 03-045.667A por no tener unidad de invención, a lo largo del nuevo Concepto Técnico No. **331** no se encuentra ninguna objeción que se refiera a la falta de unidad de invención de la solicitud 03-045.667, con lo cual no es claro si la unidad de invención esta siendo finalmente objetada o no.

3.2. Independencia de la solicitud divisional:

En concordancia con lo anterior el solicitante procedió, dentro del marco de la ley, a presentar una solicitud divisional 03-045.667A que debe tramitarse de manera separada e independiente a la solicitud original 03-045.667.

En relación con la independencia con la que se debe realizar el estudio de solicitudes divisionales dentro del trámite de patentes, es preciso mencionar que aunque la literatura sobre la materia es escasa a nivel andino y la poca que existe no trata a fondo el tema de solicitudes divisionales, constituyen claros indicios de esa independencia hechos como que la suerte de **la solicitud divisional no es accesoria a la suerte de la solicitud de patente original**, lo que a su vez implica que la misma pueda ser concedida o negada sin que para ello influya los vicios u obstáculos jurídicos que pueda tener la solicitud de la cual se deriva. Tan es claro que se trata de un trámite independiente y separado, que la Superintendencia exige para su trámite el pago de una tasa administrativa que equivale a la de una solicitud nueva.

Dicha independencia de las solicitudes divisionales frente a las solicitudes de las que se originan es la que permitiría al señor Examinador en el presente caso entender: (i) que las modificaciones introducidas a la solicitud original 03-045.667 son válidas y tienen efecto, independientemente de la suerte que corra el trámite divisional; y (ii) que para efectos del trámite de la solicitud original 03-045.667 resulta intrascendente que la solicitud divisional 03-045.667A contenga términos o reivindicaciones cuya patentabilidad sea discutible o improcedente, ya que lo correcto es que los mismos sean objeto de análisis separado en respuesta a la nueva solicitud que mediante la divisional, se hace a la administración para que en interés particular se pronuncie sobre el patentamiento de una invención, que lo único que guarda en común con la original, es el hecho de derivarse de la información que aquella divulgo.

Así mismo, si bien es cierto que en Colombia y a nivel andino el análisis al que han sido sometidos los trámites de solicitudes divisionales es escaso, también resulta cierto que a nivel internacional la independencia de los tramites divisionales (Europa) o de lo que se conoce como "*continuing applications*" (EEUU), constituye un principio generalmente aceptado en dichas legislaciones de patentes.

En efecto, y analizando el tema a la luz del sistema europeo, claramente cercano al régimen andino en cuanto a la posibilidad de dividir,⁶ resulta claro que el hecho de la división esta en si mismo constituido por la iniciación de una nueva solicitud. Dicha nueva solicitud es tratada como una solicitud ordinaria y sometida al cumplimiento de los mismos requisitos que la solicitud de la cual derivó. Así lo entendió en uno de sus más recientes pronunciamientos el Enlarged Board of Appeal, máximo órgano interpretativo de asuntos legales en la Organización Europea de Patentes⁷ al concluir sobre el tema lo siguiente:

*"According to Article 76(1) EPC a divisional application is a new application which is separate and independent from the parent application... The procedure concerning the divisional application is in principle independent from the procedure concerning the parent application... the divisional application is treated as a new application."*⁸

Esto es, que de acuerdo con el artículo 76(1) de la CEP, una solicitud divisional se entiende como una nueva solicitud la cual es separada e independiente de la solicitud original... El procedimiento correspondiente a la solicitud divisionales en principio independiente del procedimiento concerniente a la solicitud original... La solicitud divisional es tratada como una nueva solicitud.

Sólo entendiendo que las modificaciones consistentes en solicitudes divisionales, cualquiera sea su naturaleza y contenido, siempre que no exceda el contenido inicialmente divulgado, deben ser tramitadas en forma separada e independiente, será posible evitar situaciones tan paradójicas como la que nos ocupa, en la cual el Examinador, por el hecho de no aplicar dicha independencia, se ve forzado a concluir que no debe aceptar la divisional, y por el otro, a consecuencia del anterior, se ve forzado a no dar trámite a modificaciones claramente válidas para la solicitud original.

⁶ European Patent Convention, Article 76: European Divisional Applications: (1) A European Divisional Application shall be filled directly with the European Patent Office in accordance with the Implementing Regulations. It may be filled only in respect of subject-matter which does not extend beyond the content of an earlier application as filed; in so far as this requirement is complied with, the divisional application shall be deemed to have been filed on the date of filing of the earlier patent application and shall enjoy any right of priority.

⁷ European Patent Convention, Article 22. Enlarged Board of Appeal: (1) The Enlarged Board of Appeal shall be responsible for: (a) deciding on points of law referred to it by Boards of Appeal...

⁸ Enlarged Board of Appeal, Case G 0001/05, June 27, 2007, page 37, point 8.1.

Por las razones expuestas, solicito respetuosamente al señor Examinador dar aplicación al derecho que asiste al solicitante para usar la herramienta de solicitudes divisionales como un mecanismo para solucionar problemas de patentabilidad de la solicitud originaria. Igualmente solicito a su Despacho dar el trámite independiente que corresponde a la solicitud divisional 03-045.667A, para lo cual lo correcto es proceder a realizar un examen de patentabilidad separado.

Para la pronta referencia del señor Examinador, adjunto nuevamente copia del capítulo reivindicatorio modificado al dar respuesta a si Concepto Técnico No. **1837**, y manifiesto que reitero todos los argumentos expuestos en mi respuesta a dicho concepto, radicada en su Despacho el día 17 de Enero de 2008, con los que se superna los problemas de claridad, falta de unidad de invención e inclusión de usos en la solicitud 03-045.667. Del mismo modo solicito dar trámite a la solicitud divisional 03-045.667A y en consecuencia proceder con su correspondiente examen de patentabilidad.

4. **UNIDAD DE INVENCION**

Pese a que como se dijo en el punto anterior, paradójicamente este Concepto Técnico No. **331** no realiza ninguna objeción en torno a la Unidad de Invención de la presente solicitud, reitero a su Despacho, como ya lo hice en mi memorial de 17 de Enero de 2008, que dicha objeción fue superada plenamente al haber trasladado a la solicitud divisional 03-045.667A, dirigida a proteger derivados de feniletenil o feniletinil antagonistas del receptor de glutamato de acuerdo con la invención, en donde la sub-estructura B corresponde ahora a B2, B3, B4, B5 y B6, y lleva como título "**DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO**", 35 reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 1, 2, 5 a 15, 18 a 23, 24, 29 a 36 y 40 a 46 de la solicitud original No. 03-045.667. Solicito nuevamente al señor Examinador dar el trámite correspondiente a la solicitud divisional 03-045.667A y, de considerarlo necesario, proceder a objetar su unidad de invención para que dentro del trámite correspondiente el solicitante presente los argumentos o modificaciones a que huya lugar, con independencia del trámite que se adelanta dentro del expediente 03-045.667, que se encuentra ahora exclusivamente limitado proteger derivados de feniletenil o feniletinil antagonistas del receptor de glutamato de acuerdo con la invención, en donde la sub-estructura B se restringe únicamente a **B1**.

5. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Al no haber tenido en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado para la solicitud 03-045.667, el señor Examinador reitera nuevamente en este Concepto Técnico problemas de claridad que ya se encontraban superados. En efecto, afirma que la presente solicitud no revela una ventaja de los compuestos reivindicados frente a los compuestos conocidos en el estado de la técnica. En este contexto, me permito reiterar que dentro de mi respuesta al Concepto Técnico No. 1837, presentada el 17 de Enero de 2008, se incluyeron resultados comparativos presentados por el solicitante en los procedimientos del examen preliminar internacional. Estos datos muestran que los compuestos reivindicados son ventajosos frente a los del documento WO 99/08678, el cual puede ser considerado como el estado de la técnica más cercano a la presente invención.

Estos datos muestran que los compuestos del estado de la técnica más cercano presentan afinidad específica hacia el receptor de mGluR2, pero **no tienen actividad con respecto al receptor mGluR5**. En contraste a lo anterior, los compuestos actualmente reivindicados tienen afinidad antagonista del receptor mGluR5, **tal como se ejemplifica mediante los datos de actividad expuestos en la tabla de las páginas 33 a 35 de la descripción**, y son por lo tanto, adecuados para el tratamiento de trastornos tales como los mencionados, por ejemplo, en las páginas 6 y 7 de la descripción.

Ejemplo del estado de la técnica	Nombre químico	Ki [μM] m-GluR2 como se midió en WO 99/08678	Ki [μM] m-GluR5
O/4	1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-ciclohexiloxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol	0.10	>10
J	1-[2-(4-cloro-fenil)-2-butoxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol	0.60	>10
K	1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-2-butoxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol	0.60	>10
W/12	éster del ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-tetrazol-1-il-vinil-benzoico	0.90	>10
F	1-[2-(4-bromo-fenil)-2-butoxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol	0.66	>10

Ejemplo del estado de la técnica	Nombre químico	Ki [�M] m-GluR2 como se midió en WO 99/08678	Ki [�M] m-GluR5
L/1	1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-benciloxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol	0.43	>10
AA/16	1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-isopropoxi-vinil]-1H-imidazol	7.71	>10
BB/17	1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-butoxi-vinil]-1H-imidazol	4.30	>10

Es evidente a partir de los datos en la tabla presentada, que los vinil teres de fórmula I de acuerdo con el estado de la técnica más cercano poseen afinidad respecto el receptor de mGluR2, pero **no son activos respecto al receptor de mGluR5.**

En consecuencia, los resultados demuestran claramente no solo que los compuestos de la presente invención realmente presentan una ventaja frente a los compuestos conocidos en el estado de la técnica, sino además que la semejanza estructural no necesariamente se correlaciona con la afinidad de un compuestos hacia un receptor específico. En otras palabras, que incluso pequeñas diferencias estructurales pueden cambiar totalmente la afinidad hacia un receptor específico.

5.1. **FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES 24, 26, 37, 40, 42, 43, 44 Y 45:**

En concordancia con lo anterior, y por la misma razón de no haber dado trámite a la solicitud divisional e ignorar las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio que se tramita en este expediente, el señor Examinador repite nuevamente las objeciones de claridad de las reivindicaciones 24, 26, 37, 40 y 42 originales (correspondientes a las reivindicaciones 1, 2, 5, 8 del capítulo reivindicatorio modificado, resaltando que la reivindicación 40 original ha sido excluida del ya presentado) fue objetada en la medida que comprenden expresiones del tipo "alcoxi C₁-C₆", "arilo o heteroarilo que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo", "heteroarilo que está insustituido o sustituido por cicloalquilo o alquilo" o "arilo".

En su momento y como lo reitero ahora, con el fin de superar las anteriores objeciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos y modificaciones:

- (i) En primer lugar, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que en el momento de la presentación de la solicitud en estudio, se presentaron tanto el capítulo reivindicatorio original como el capítulo reivindicatorio tal como fue modificado en Fase Internacional, que reemplaza al originalmente presentado, en el cual se sustituyó la expresión original "alquilo inferior" por la expresión "alquilo C₁-C₆". Por lo tanto, es completamente claro que en ninguna de las expresiones objetadas en su Concepto Técnico respecto a las reivindicaciones en mención aparece el término "alquilo". No obstante lo anterior, me permito señalar que en el capítulo reivindicatorio modificado para la solicitud original, se presenta nuevamente el término ya definido como "alquilo C₁-C₆";
- (ii) En relación con la expresión "alcoxi C₁-C₆", me permito señalar que el solicitante no está de acuerdo con la objeción para dicho término, toda vez que una persona versada en la materia es conocedora de lo que esta expresión significa, así como de los posibles residuos que puede representar y de las limitaciones que impone, lo que en conjunto con las modificaciones que más adelante se expondrán, hace que tanto el alcance como el significado de la invención sean perfectamente claros para la persona con conocimientos normales en la materia a quien va dirigida la solicitud, por lo que dicha expresión no merece una limitación adicional que sería claramente injustificada;
- (iii) Frente a la objeción respecto al término "arilo", me permito manifestar que dicha expresión fue reemplazada por "fenilo o naftilo", de acuerdo con lo expuesto en la línea 13 de la página 13 de la descripción;
- (iv) De igual manera, se ha reemplazado el término "heteroarilo" por la definición explícita que se encuentra en la página 13 de la descripción, incluyendo la expresión "seleccionado entre" para dar mayor claridad a la lectura de las reivindicaciones; y

- (v) Finalmente, se reemplazó el término "cicloalquilo" por la expresión limitada "cicloalquilo C₃-C₇", cuyo sustento se encuentra también en la página 13 anteriormente mencionada.

Igualmente, reitero que en su momento y debidamente autorizado por mí representado, se eliminaron las reivindicaciones 43 y 45 originalmente presentadas, dando así respuesta definitiva a las objeciones presentadas en contra de las mismas.

Finalmente, en relación con la objeción en contra de la claridad de la reivindicación original 44 (reivindicación 9 del capítulo reivindicatorio modificado), según la cual *"la reivindicación 44 caracteriza un medicamento por su uso en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de mGluR5"*, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que contrario a sus afirmaciones, la reivindicación en mención sí se encuentra definida en términos de sus componentes, toda vez que allí se establece que la preparación medicamentosa se caracteriza porque *"contiene uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 41, y excipientes farmacéuticamente aceptables"*, de forma tal que es perfectamente clara para una persona versada en la materia, quien se encuentra tanto en capacidad de comprender el significado y alcance de lo allí reclamado, como de llegar fácilmente a la composición de este medicamento gracias a la experiencia que, como persona conocedora en la materia, se presupone debe tener.

No obstante lo anterior, en esa ocasión se modificó la reivindicación 44 originalmente presentada con el fin de indicar que el medicamento comprende entre 0.01 y 20 mg/kg/día del ingrediente activo, de acuerdo con lo señalado en el segundo párrafo de la página 37 de la descripción, definiendo de esta manera la composición reclamada también en términos de la proporción de sus componentes, tal como fuera sugerido entonces por el señor Examinador.

Hago notar nuevamente que **ninguna de las modificaciones introducidas amplían de manera alguna el alcance de la presente solicitud No. 03-045.667.** Por el contrario, dichas modificaciones se realizaron con el fin de superar las objeciones de claridad de la solicitud, unidad de invención y reivindicaciones de uso y de caracterizar en forma más clara y directa los compuestos derivados de fenileténil o feniletinil que actúan como antagonistas del receptor de glutamato objeto de la presente invención.

6. OBJECCIÓN RESPECTO A LAS REIVINDICACIONES DE USO 1 A 23 Y 46

Nuevamente, por no haber tenido en cuenta las modificaciones válidamente realizadas por el solicitante, no tiene en cuenta su Despacho que estas reivindicaciones forman parte ahora de un trámite de patente independiente, constituido por la solicitud Divisional No 03-045.667A, a la cual solicito nuevamente dar trámite.

En consecuencia, debe tener en cuenta el señor Examinador que dentro de la solicitud 03-045.667 las reivindicaciones 1 a 23 y 46 originales fueron debidamente eliminadas y esta objeción se encuentra superada. Si su Despacho considera que el hecho de que la solicitud divisional 03-045.667A contiene reivindicaciones que no pueden ser objeto de patentabilidad, solicito que así lo exprese en examen de patentabilidad separado.

7. NIVEL INVENTIVO:

Pese a que dentro del primer Concepto Técnico No. **1837** emitido por el señor Examinador no se procedió a analizar los requisitos de patentabilidad de la invención ya que esta no era clara, hacía alusión a usos y no tenía unidad de invención, esta vez, y nuevamente en forma paradójica, el señor Examinador si procede a hacer dicho análisis, el cual entro a analizar como sigue:

El señor Examinador ha manifestado en el Concepto Técnico No. **331**, que la presente invención no cumple con el requisito de Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de los documentos WO 99/08678 (D1), WO 99/02497 (D2) y el artículo "Palladium Catalysed Coupling of Imidazoles to Alkynyl and Vinyl Substrates" (D3), con fundamento en los siguientes argumentos:

7.1. Documento D1

En relación con el documento D1, el señor Examinador manifiesta que esta referencia no puede ser considerada como el estado de la técnica más cercano y además, al estudiar los datos comparativos presentados por el solicitante en el memorial de 17 de Enero de 2008, que *"no se encontraron los datos de $K_i[\mu M]$ para m-GluR5 en la anterioridad tal y como fue publicada; la tabla de resultados presentada en dicha anterioridad se muestra en el folio 292..., por lo tanto se requiere que el solicitante especifique en qué parte del documento WO99/08678 se*

encuentra la tabla que insertó en su respuesta y los datos de $K_i[\mu M]$ para m-GluR5 que muestra en la misma".

Sobre este particular, me permito dirigir nuevamente su atención al hecho de que el documento señalado como D1 en el Concepto Técnico No. **331**, corresponde al mismo documento señalado como estado de la técnica más cercano en el Reporte de Examen Preliminar Internacional realizado por la Oficina Europea de Patentes, así como también corresponde a una referencia de categoría "Y", es decir, es un documento de particular relevancia frente al requisito de nivel inventivo, de conformidad con lo establecido en el Reporte de Búsqueda Internacional, el cual también fue realizado por la Oficina Europea de Patentes, actuando como Autoridad de Búsqueda Internacional.

Por lo tanto, y aunque es claro que la definición del documento que constituye el estado de la técnica más cercano a una solicitud de patente es una cuestión de interpretación para cada Examinador en cada oficina a nivel mundial, es también evidente que el hecho de que el documento D1 haya sido considerado por una entidad seria y reconocida en materia de patentes como la Oficina Europea de Patentes dice mucho acerca de los argumentos presentados con anterioridad por el solicitante para demostrar la ventaja de los compuestos reivindicados frente a los compuestos conocidos en el estado de la técnica.

En este sentido, lo que realmente importa es que el solicitante sí ha proporcionado pruebas suficientes para demostrar que la invención bajo estudio es inventiva frente a las enseñanzas de D1, tal como fue resaltado en el mismo Reporte de Examen Preliminar Internacional, en el cual **gracias a los datos aportados por el solicitante, y que corresponden a los mismo datos que se presentaron en mi memorial de 17 de Enero de 2008,** se manifestó lo siguiente:

*"En vista de los datos proporcionados por el Solicitante los cuales muestran que los compuestos revelados **en D1, que representa el estado de la técnica más cercano ya que revela compuestos en los cuales un anillo heterocíclico está unido vía un grupo alquenilo o alquinileno a un fenilo,** son selectivos para el receptor mGluR2 y son casi inactivos sobre el mGluR5, **se reconoce el nivel inventivo**" (resaltado fuera de texto).*

De conformidad con lo anterior, es claro que los datos presentados por el solicitante demostraron que los compuestos del estado de la técnica más cercano

presentan afinidad específica hacia el receptor de mGluR2, pero no tienen actividad con respecto al receptor mGluR5. En contraste con lo anterior, los compuestos actualmente reivindicados tienen afinidad antagonista del receptor mGluR5, **tal como se ejemplifica mediante los datos de actividad expuestos en la tabla de las páginas 33 a 35 de la descripción**, y son por lo tanto, adecuados para el tratamiento de trastornos tales como los mencionados, por ejemplo, en las páginas 6 y 7 de la descripción.

Adicionalmente, los inventores de D1 confirmaron que los viniléteres de fórmula I de su invención poseen afinidad altamente específica respecto el receptor de mGluR2 únicamente en S. Kolczewski et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 2173-2176, en donde enfatizaron en el último párrafo que el 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-cicloheptiloxi-vinil]-1H-[1,2,4]-triazol es un antagonista altamente selectivo de mGluR2, pero que el compuesto está desprovisto de cualquier actividad agonista o antagonista sobre mGluR4, mGluR1 y mGluR5. En este sentido, la persona versada en la materia, y por lo tanto los inventores de la presente invención quienes pertenecían al mismo grupo de investigación de los inventores de D1, en su intento por encontrar antagonistas potentes de mGluR5, difícilmente podrían estar motivados a explorar compuestos adicionales relacionados estructuralmente con los compuestos de D1, ya que los resultados obtenidos habrían motivado en su lugar la búsqueda de estructuras completamente diferentes de las enseñadas en D1.

Por lo tanto, los solicitantes consideran que el hecho de que los inventores hayan explorado exitosamente este campo, **no obstante las enseñanzas desmotivantes de D1**, y hayan encontrado compuestos que, si bien presentan semejanzas estructurales respecto a compuestos como los de D1, **son antagonistas potentes de mGluR5**, a pesar de que había sido demostrado que la actividad de los compuestos estructuralmente similares ya conocidos frente a mGluR5 era nula o prácticamente inexistente, demuestra la altura inventiva de la presente solicitud frente a esta referencia.

En consecuencia, **los resultados demuestran claramente no solo que los compuestos de la presente invención realmente presentan una ventaja frente a los compuestos conocidos en el estado de la técnica, sino además que la semejanza estructural no necesariamente se correlaciona con la afinidad de un compuestos hacia un receptor específico**. En otras palabras, que incluso pequeñas diferencias estructurales pueden cambiar totalmente la afinidad hacia un receptor específico.

Ahora bien, en cuanto a los valores expuestos en la tabla presentada en mi memorial de 17 de Enero de 2008, con base en los cuales queda plenamente demostrado que la actividad de los compuestos de la presente solicitud es sorprendente respecto a las enseñanzas de D1, me permito manifestar al señor Examinador que los mismos fueron determinados por el solicitante con el fin de corroborar el aporte que proporciona la presente solicitud frente a las enseñanzas del estado de la técnica, pero más importante aún, que **en ningún aparte de mi respuesta arriba mencionada, se afirmó o estableció que tales datos hubiesen sido extraídos del texto de la referencia citada, como al parecer fue erróneamente interpretado por el señor Examinador, quien está exigiendo se le señale la parte de D1 en donde aparece tal información.**

7.2. Documento D2

De otra parte, y en relación con el documento D2, el señor Examinador establece que éste es el documento que corresponde al estado de la técnica más cercano a la presente solicitud, ya que *"enseña compuestos donde un grupo aromático o heteroaromático se encuentra unido a un anillo aromático de seis miembros mediante un grupo alquenil o alquinil (ver folio 296), estos compuestos son moduladores del receptor mGluR5"*. Adicionalmente, afirma que **"La única diferencia con D2 es que esta solicitud menciona que el grupo denominado B unido al fenilo"**.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente invención y los revelados por D2 no podrían resultar evidentes para una persona versada en la materia, toda vez que esta referencia no proporciona alguna indicación para que dicha persona, que se encuentra en la búsqueda de antagonistas potentes de mGluR5 alternativos, reemplace inicialmente piridina por fenilo, **máxime cuando para la persona versada en la materia es sabido que los derivados de fenilo y piridina no pueden ser comparados debido a sus sistemas electrónicos diferentes.**

En forma complementaria, en D2 tampoco existe alguna sugerencia o enseñanza que conduzca a la persona versada en la materia a reemplazar la selección de grupos heteroaromáticos dados para el radical R₅ de esa referencia, por cualquiera de los grupos heteroarilo B1 a B6 específicamente enseñados en la presente solicitud. Más aún, el radical R₅ no contiene al menos uno de los significados dados para cualquiera de los grupos sustituyentes B1 a B6.

En consecuencia, los compuestos de la presente solicitud difieren de los compuestos revelados en D2 en al menos dos características estructurales, las cuales no pueden resultar obvias a partir de las enseñanzas de dicho documento, toda vez que en el mismo no hay ninguna sugerencia que pueda motivar a una persona versada en la materia a realizar tales cambios. De la misma forma, se puede afirmar que la actividad como antagonistas del receptor mGluR5 de los compuestos de la presente invención resulta completamente sorprendente en relación con la información divulgada por D2, dado que no obstante los cambios estructurales señalados, los cuales resultan significativos para la actividad farmacológica de un compuesto químico, se mantienen las propiedades biológicas ya señaladas frente al receptor mGluR5.

Ahora bien, en forma recurrente a lo largo del Concepto Técnico No. 331, el señor Examinador establece en relación con D2 que ***"se considera que sustituir un anillo de piridina por un anillo fenilo y esperar que se conserve la actividad terapéutica es algo evidente para una persona medianamente versada en la materia ya que esto es un ejemplo común de bioisosterismo, es por esto que un experto en la materia sabe que uno de los casos de bioisosterismo clásico se produce al intercambiar N= por C=, sobre un sistema cíclico"*** y, frente a los argumentos del solicitante en relación con el hecho de que la semejanza estructural no necesariamente se correlaciona con la afinidad de los compuestos hacia un receptor específico, ha señalado que la semejanza estructural entre los compuestos de la presente solicitud y los de la referencia WO99/02497 ***"si se relacionan con la afinidad hacia el receptor, lo cual ha sido ampliamente estudiado bajo la denominación de bioisosterismo, los cuales son grupos y fragmentos estructurales diferentes químicamente, pero equivalentes biológicamente y, por lo tanto intercambiables en la molécula de un fármaco, sin pérdida de su actividad, este es un concepto ampliamente divulgado en la academia y conocido por cualquier experto en la materia"***.

En conexión con lo anterior, es claro que **el señor Examinador es de la opinión que la persona versada en la materia consideraría que un anillo aromático que contiene nitrógeno es bioisostéricamente equivalente a un anillo de benceno**, lo que se traduce en afirmar que **un grupo -CH= y un grupo -N= son bioisósteros**, y que por lo tanto, la persona versada habría esperado llegar a compuestos novedosos que **también tuvieran propiedades como antagonistas potentes del receptor mGluR5** cuando se hiciera ésta modificación estructural a los compuestos del documento D2. Frente a las anteriores

consideraciones, el solicitante desea rebatir esta posición del señor Examinador mediante los siguientes argumentos técnicos:

PROBLEMA

A la luz de las revelaciones del documento D2, junto con los antecedentes mencionados en la presente solicitud respecto a la necesidad existente dentro del estado de la técnica relacionado con el objeto de la invención, el problema a ser solucionado por la presente solicitud es la provisión de novedosos compuestos que **tengan propiedades antagonistas específicas del receptor mGluR5** y que sean útiles para el tratamiento o la prevención de condiciones relacionadas con trastorno neurológicos crónicos y/o agudos, con el fin de proporcionar alternativas terapéuticas eficaces a los pacientes que sufren de este tipo de desordenes.

SOLUCIÓN

Teniendo en cuenta el contexto técnico y el propósito con el que se desarrolla la presente solicitud, se puede afirmar que, dado que los compuestos de la presente invención **tienen efectivamente propiedades como antagonistas de mGluR5**, tal como se ha demostrado en la tabla de las páginas 33 a 35, se proporciona una solución efectiva al problema anteriormente mencionado.

En conexión con lo anterior, es importante señalar que si bien la persona versada en la materia interesada en encontrar nuevos compuestos con propiedades antagonistas de mGluR5 podría basarse en el documento citado, también es cierto que para llegar al resultado expuesto en la presente solicitud, debería realizar modificaciones significativas sobre la estructura de los compuestos del documento D2, de manera indeterminada y sin guía alguna, toda vez que **dicha referencia no contiene ninguna sugerencia o enseñanza que pudiera orientar al versado en la materia acerca de qué modificaciones realizar, y mucho menos, respecto a las consideraciones técnicas específicas desarrolladas por el solicitante.**

En la medida que la persona versada en la materia deseara encontrar compuestos que tengan la misma actividad biológica, podría encontrar una guía en el uso de **bioisómeros**, esto es, grupos químicos que puedan reemplazar otro grupo químico **sin afectar la actividad biológica**. De lo anterior, la persona versada en la materia **no buscaría a los isómeros**, los cuales corresponden a grupos químicos que pueden ser considerados equivalentes en tamaño y

comportamiento frente a otro grupo químico, sino que centraría su atención en los bioisómeros como aquellos grupos que, teóricamente, podrían presentar una retención de la actividad biológica.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo enseñado en el libro de texto "An introduction to medicinal chemistry", de Graham L. Patrick (Oxford University Press, 1999, ISBN 0198558716) en el párrafo 8.3.6 de la página 124, en donde se manifiesta que es de conocimiento general común para la persona versada en la materia que "... **los bioisómeros no son generales. Un bioisómero exitoso en un campo de la química médica puede ser inútil en un campo diferente.** Note también que los **bioisómeros son diferentes de los isómeros.** Es la retención de una actividad biológica importante la que determina si un grupo es un bioisómero, **no la valencia**" (se adjunta copia informal de la carátula y las páginas 123, 124, 328 y 329 de dicha referencia).

De lo anterior, la persona versada en la materia que quisiera modificar los compuestos del documento D2 **con el fin de encontrar compuestos que tengan la misma actividad biológica utilizaría el concepto de bioisómeros en lugar del de isómeros** y por ende, habría buscado bioisómeros exitosos en este campo particular de la química médica. Sin embargo, y para poner un ejemplo de lo que sucede en este campo, **ninguno de los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional proporciona revelación alguna de que un grupo -N= sea un bioisómero exitoso para un grupo -CH= en este campo de la química médica.**

Dado que los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional PCT son completamente silenciosos en cuanto al reemplazo de un anillo piridínico por un anillo fenilo, y que dentro de estos documentos se encuentra la referencia D2 citada por el señor Examinador, es claro que la persona versada en la materia **no encontraría enseñanza o sugerencia alguna acerca de cómo modificar los compuestos del documento D2 para llegar a los compuestos actualmente reivindicados.**

Adicionalmente, me permito señalar que la pregunta en la evaluación del nivel inventivo no es si una persona versada en la materia podría haber modificado los compuestos de D2 para llegar a los compuestos reivindicados, sino **si efectivamente lo habría hecho.** Es precisamente en la ausencia de cualquier enseñanza en los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional acerca de cómo modificar exitosamente los compuestos de D2 para llegar a los

compuestos de la presente invención, al mismo tiempo que se retenga su actividad biológica, en donde reside el hecho de que el solicitante considere que efectivamente se ha establecido la altura inventiva requerida de la presente solicitud frente a las enseñanzas de D2.

En consecuencia, se ha demostrado de manera contundente que **los compuestos de la presente invención sí poseen el nivel inventivo** requerido frente al documento citado, en opinión del señor Examinador, como estado de la técnica más cercano, toda vez que las diferencias estructurales entre los compuestos de acuerdo con la solicitud y las sustancias químicas de la referencia D2 **no resultarían obvias o evidentes a partir de las enseñanzas de dicha referencia, así como tampoco resultaría obvia o evidente la sorprendente actividad que dichos compuestos presentan a pesar de tales modificaciones.**

Teniendo en cuenta lo aclarado en los puntos anteriores, es evidente que en el campo de la síntesis química, y más aún cuando se trata de la síntesis de sustancias biológicamente activas, no puede realizarse una generalización como la propuesta por el Examinador, según la cual ***"se considera que sustituir un anillo de piridina por un anillo fenilo y esperar que se conserve la actividad terapéutica es algo evidente para una persona medianamente versada en la materia ya que esto es un ejemplo común de bioisosterismo"***.

Sobre este particular, la intención del solicitante al resaltar que existen claras diferencias estructurales entre los compuestos de la presente solicitud y los compuestos revelados por la referencia citada, y que a pesar de ello se mantiene la actividad antagonista contra mGluR5, es la de demostrar que los derivados de la presente invención no podrían resultar de ninguna manera evidentes a partir del documento citado, toda vez que **la relación estructura-actividad no es enseñada de ninguna forma por dicho documento**, y que precisamente es la modificación estructural la que lleva a la sorprendente actividad que poseen los derivados de la presente invención, por lo que manifestaciones como la resaltada no pueden ser consideradas acertadas para desvirtuar la patentabilidad de sustancias que, a pesar de presentar modificaciones significativas, siguen presentando una actividad biológica definida, que además ha sido mejorada frente a las opciones convencionales conocidas en el estado de la técnica.

En conexión con lo anterior, resulta pertinente aclarar al señor Examinador que si bien la modificación molecular es un concepto conocido, **no existe ninguna sugerencia en la referencia citada que motivara a la persona versada en la materia a sintetizar los compuestos de la presente invención, y mucho menos, a considerar obvio o evidente el cambio estructural realizado**, con los sustituyentes y modificaciones específicas empleadas, en la posición correcta que permite llegar a los compuestos de la presente invención y a sus sorprendentes propiedades como agentes antagonistas de mGluR5 mejorados, todos hechos que no obedecen a una simple modificación de carácter rutinario.

En otras palabras, lo que resulta fundamental al desarrollar el análisis del nivel inventivo no es si la persona versada en la materia **podría** haber modificado los compuestos del documento citado para llegar a los derivados de la presente solicitud. El hecho relevante es si esa persona **efectivamente lo habría hecho con base en las enseñanzas de esa referencia**, o inclusive, con su conocimiento medio en el campo de la síntesis de esta clase de compuestos. **Como no existen reglas de oro en química médica para predecir la relación entre estructura y actividad, la persona versada en la materia siempre necesita realizar los experimentos farmacológicos apropiados para determinar si un compuesto con ciertas modificaciones en su estructura puede llegar a tener la actividad deseada.**

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que la modificación molecular corresponde a un campo bastante amplio y complejo, en el cual existen múltiples opciones de modificación que puede tener una persona para realizar un cambio estructural **con la esperanza de conseguir un análogo activo de una molécula conocida**. En efecto, en el capítulo III del libro "Introducción a la Química Farmacéutica"⁹, se presentan tres modelos de procedimiento de modificación molecular, a saber:

- Simplificación del Modelo
- Asociación de dos moléculas
- Replicación moduladora

Y la aplicación de estos modelos, dice este mismo texto, "no suele llevarse a cabo mediante cambios elegidos al azar, sino a través de una serie de criterios que, según se ha deducido de la experiencia previa, tienen **ciertas posibilidades** de conducir a mejoras terapéuticas" (el resaltado es mío). Tales criterios son:

⁹ *Introducción a la Química Farmacéutica*; Editorial Interamericana McGraw Hill; Nueva York; 1993; p. 47 – 71.

- Apertura o cierre de anillos
- Introducción de enlaces múltiples
- Homología
- Introducción de grupos voluminosos
- Bioisosterismo

Como bien lo puede notar el señor Examinador, **no existe un único criterio a considerar en el momento de la obtención de análogos activos de un compuesto conocido, y el trabajo de investigación y la labor experimental que se desarrolla para llegar a un análogo que mantenga la actividad deseada no puede ser considerado un elemento de rutina, ni puede ser demeritada la actividad creadora involucrada en el estudio que se realiza para llegar a un análogo potenciado.**

Adicionalmente, tal como se puede ver en la página 458 del libro "Remington: The Science and Practice of Pharmacy"¹⁰, se establece que "*Normalmente, se encuentra que el tipo específico de actividad biológica de una molécula depende de más de un sólo grupo funcional. Consecuentemente, la adición de un único grupo funcional a una sustancia orgánica inerte ordinariamente no lleva a una molécula con una actividad biológica específica debido a que más de un grupo funcional normalmente es requerido para potenciar la actividad.*"

Esta situación se puede ver claramente ilustrada en la página 60 del libro "Introducción a la Química Farmacéutica", anteriormente mencionado. Al discutir la modificación estructural guiada por criterios químicos y fisicoquímicos, allí se establece lo siguiente: "*Un ejemplo de esta situación se dio durante el diseño de la cimetidina, un agente antiulceroso que actúa antagonizando los receptores de histamina H₂. Al comienzo de la investigación se hizo necesario utilizar como prototipo la única molécula cuya capacidad de unión al receptor H₂ era segura: la histamina. Durante **cuatro años** se prepararon unos **doscientos análogos de histamina**, en los cuales se explotaron algunas de las técnicas habituales para la generación de antagonistas, como la introducción de grupos no polares voluminosos en el anillo de imidazol, a la vez que se intentaron enfoques menos convencionales, como modificaciones dirigidas a disminuir el pK_a del anillo imidazólico, o las propiedades químicas y de ionización de la cadena lateral. Estos trabajos culminaron en la guanilhistamina, que presentó las propiedades esperadas en un antihistamínico H₂: antagonismo hacia la secreción ácida en el estómago de rata y*

¹⁰ Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Editorial Lippincott, Williams & Wilkins; 20ª edición; 2000; U.S.A; p. 458.

hacia la concentración de la aurícula aislada de cobaya. Sin embargo, su acción era muy débil, por lo que la segunda etapa de la investigación consistió en incrementarla." (el resaltado es mío).

De la lectura de lo anterior, se aprecia claramente que para la elección de estos criterios, el investigador debe poseer toda una base científica y un conocimiento profundo del objeto de su estudio, y no que, por el simple hecho de emplear uno de estos criterios para la modificación mejorada de compuestos aparentemente análogos, ésta se va a dar en forma rápida y obvia, o que dadas estructuras conocidas, la combinación de ciertas características de dichas estructuras resulta evidente, y más que evidente, eficaz.

En efecto, una investigación que dura cuatro años y necesita de la preparación de aproximadamente 200 análogos para obtener un compuesto derivado, y que posteriormente necesita de una segunda etapa para mejorar las características del derivado obtenido, evidencia a todas luces que los procesos de modificación estructural involucran una considerable labor investigativa que debe ser valorada en su verdadera dimensión, y que las variaciones realizadas por el solicitante requieren de un esfuerzo inventivo que de ninguna forma puede ser derivado a partir del documento D2 citado por el Examinador.

De esta manera, una persona versada en la materia enfrentada con el problema de obtener nuevos derivados de feniletanilo y feniletinilo con actividad antagonista del receptor de glutamato metabotrópico específico mGluR5, no estaría motivada a emplear las enseñanzas de esta referencia D2, que falla en mostrar los sustituyentes específicos de la presente invención, o en sugerir, al menos, en dónde radica, estructuralmente hablando, la mitad sobre la cual recae la actividad de este tipo de compuestos.

Más aún, en el caso hipotético de que la persona versada en la materia estuviera motivada a seleccionar los sustituyentes que le permitieran llegar a los compuestos de la presente invención, la actividad antagonista superior de los compuestos resultantes le habría sido totalmente inesperada. Estos hechos sustentan de manera contundente que la presente invención no habría podido ser obvia o evidente para la persona versada en la materia que empleara las enseñanzas de esta referencia.

Por todo lo anterior, es claro que las enseñanzas de la literatura son contrarias a la posición del señor Examinador, de acuerdo con la cual el documento D2 resultaría suficiente para llevar en forma evidente a la modificación estructural enseñada por el solicitante ya que **"se considera que sustituir un anillo de piridina por un anillo fenilo y esperar que se conserve la actividad terapéutica es algo evidente"**, a pesar de haber realizado variaciones significativas frente a las enseñanzas de dicha referencia, toda vez que, tal como se ha demostrado, **la persona versada en la materia no podría esperar en forma razonable, y mucho menos evidente, que la variación estructural descrita hacia los derivados de la presente invención podría resultar en la identificación y obtención de agentes antagonistas de mGluR5 potentes y superiores a los mismos compuestos revelados en D2.**

7.3. Combinación de D1 y D2

De otra parte, el señor Examinador establece que *"puesto que tanto D1 como D2 divulgaban previamente (folios: 290, 293 y 294) que los derivados de aril vinil o etinil heterocilo poseen actividad moduladora sobre el receptor de glutamato y que aquellos compuestos en que el compuesto aril posee seis miembros se presenta mayor selectividad sobre el receptor mGluR5 con IC₅₀ entre 1nM y 50μM (ver folio: 294), un apersona conocedora de la materia motivada por tales sugerencias lograría los compuestos de la presente solicitud"*.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que, tal y como se demostrado hasta este punto, es claro que ninguno de los documentos citados para afectar la altura inventiva de las reivindicaciones de producto 1 a 7 y 9 del capítulo reivindicatorio modificado para la solicitud original, resulta relevante para tal fin, toda vez que son completamente silenciosos respecto a las características estructurales de los compuestos de la presente invención, y aún más, frente a los efectos que esas características particulares imparten como antagonistas del receptor mGluR5 específicamente.

Ahora bien, y en conexión con lo anterior, me permito resaltar que tal como se manifestó anteriormente, D1 no proporciona ninguna información o sugerencia útil para la persona versada en la materia que se encuentre en la búsqueda de antagonistas potentes de mGluR5, ya que por el contrario, lo aleja de considerar estructuras similares a las allí enseñadas como antagonistas para éste receptor

específico, toda vez que las evidencias al respecto señalan que los compuestos de D1 poseen poca o ninguna actividad frente a receptores diferentes a mGluR2.

En el mismo sentido, si bien la referencia D2 hace alguna mención acerca de la actividad de los compuestos allí revelados como antagonistas de mGluR5, aunque dicho sea de paso a lo largo de tal referencia no se señala un solo ejemplo en donde se establezca el procedimiento para la determinación de dicha actividad, así como tampoco se señalan en forma específica los compuestos que presentan dicho efecto ni los valores reales determinados específicamente para al menos un grupo de compuestos representativos, este documento es también silencioso respecto a las posibles modificaciones estructurales que se pueden realizar y que no van a afectar el comportamiento de los compuestos como antagonistas de mGluR5.

Por lo tanto, es completamente evidente que no existe ninguna motivación de carácter práctico y real que pudiera conducir a una persona versada en la materia a combinar las enseñanzas de estos dos documentos, toda vez que no tendría algún incentivo para combinar los elementos estructurales de D1 con los elementos estructurales de D2 con el fin de llegar al objeto particularmente definido y revelado por el solicitante en la presente solicitud.

Es entonces claro que, de acuerdo con el objetivo perseguido, el problema a ser resuelto y las enseñanzas proporcionadas por D1 y D2, dicho intento de combinación solamente es posible **teniendo conocimiento acerca de la presente invención, esto es, conociendo la solución propuesta para a partir de ella tratar de encontrar los elementos que la conforman dentro de documentos que, prima facie, no tendrían relación alguna y cuya combinación no sería considerada en forma natural y espontánea por la persona versada en la materia**, siendo esta una conducta que debería tratar de evitarse dentro de un estudio de patentabilidad, en donde no es permitido evaluar un requisito como el nivel inventivo desde un punto de vista en retrospectiva frente al problema técnico abordado cuando ya se ha dado a conocer su solución.

En consecuencia, se ha demostrado plenamente que ninguno de los documentos D1 y D2, citados como estado de la técnica más relevante, es capaz de desvirtuar bien sea solos o en combinación, la altura inventiva de la presente solicitud, toda vez que a partir de sus enseñanzas una persona versada en la materia no encontraría alguna motivación que la condujera en forma obvia o evidente a realizar las modificaciones estructurales que caracterizan a los compuestos de la presente invención, y mucho menos, a predecir que a partir de

tales características estructurales los compuestos de la invención corresponderían, sin lugar a dudas, a potentes antagonistas del receptor mGluR5. Por lo tanto, es claro que las reivindicaciones de producto de la presente solicitud **sí cumplen con el requisito de nivel inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

7.4. Documento D3

Respecto al documento D3, el señor Examinador establece que dicha referencia "da a conocer diferentes métodos para obtener derivados de alquil y vinil imidazol", por lo que "hacer reaccionar un heterociclo sustituido por un halógeno con un fenilalquil es un procedimiento conocido en el estado de la técnica, y es claro que la adición del grupo fenilalquil se realiza en la posición en la cual se encuentre el sustituyente halógeno. Por lo tanto, el procedimiento para la síntesis de derivados feniletinil de la reivindicación 42 no tiene nivel inventivo".

En relación con el anterior argumento, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la existencia previa de rutas de síntesis en la literatura que puedan ser calificadas como **análogas** a las descritas en las diversas solicitudes de patente dirigidas a compuestos químicos, no puede constituir un impedimento para el reconocimiento de la altura inventiva de procesos que conducen a la obtención de sustancias **que a su vez no solo son novedosas, sino que también son inventivas, máxime cuando esos procesos se encuentran incluidos en contextos específicos con el fin de dar respuesta a problemas técnicos también específicos**, dado que tal como ha sido reconocido por la doctrina en Propiedad Industrial, **las invenciones no surgen de la nada, es decir, se hace necesario el concurso de elementos y conceptos previos para la realización de nuevos desarrollos**, por lo que la existencia de diferentes procesos de síntesis química orgánica que puedan ser aplicados a un caso particular dista mucho de constituir un antecedente capaz de desvirtuar la altura inventiva de tales invenciones, ya que de ser así, difícilmente se podría pretender la protección de una síntesis específica, dado que para ello necesariamente se deben emplear conocimientos, metodologías, equipos, reactivos y condiciones previamente estudiados.

Adicionalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el documento D3 **no solo no hace referencia a la necesidad de obtener derivados de feniletinilo y feniletinilo con actividad antagonista potente de mGluR5, sino que además se desarrolla en un campo técnico**

completamente diferente al de la presente solicitud, por lo que constituye un documento que no puede ser calificado como "del estado de la técnica más cercano", es decir, es una referencia a la que la persona versada en la materia no recurriría por no encontrarse en el contexto que realmente le interesa.

En este sentido, con respecto a la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud frente a 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**"*¹¹ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, y de acuerdo con los argumentos presentados, la evaluación del requisito de nivel inventivo de la presente solicitud se llevó a cabo partiendo de las enseñanzas de un documento como D3, que no se encuentra dirigido a solucionar el mismo problema técnico, ni presenta compuestos con el mismo uso o actividad de los revelados por la presente solicitud, esto es, el señor Examinador está considerando una referencia que no puede corresponder a una anticipación relevante de la materia objeto en cuestión para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, a partir de las cual es claro que no se podría llegar al proceso revelado por el solicitante como parte del problema técnico al que se enfrentó.

Por lo tanto, se ha demostrado en forma contundente que el documento D3 tampoco constituye un antecedente técnico relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, específicamente del proceso reclamado en la reivindicación 8 del capítulo reivindicatorio modificado para la solicitud originalmente presentada, toda vez que corresponde a una referencia que se desenvuelve en un contexto técnico completamente diferente al de la presente solicitud y, por lo tanto, no sería considerada por una persona versada en la materia interesada en obtener compuestos con actividad antagonista del receptor mGluR5, por lo cual **se puede afirmar que el proceso descrito en la solicitud bajo estudio también cumple con las disposiciones del Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.**

¹¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 77.

8. CONCLUSIONES:

Como se desprende del contenido de este memorial, resulta de vital importancia que, basado en los argumentos expuestos en el punto 3, el señor Examinador replantee su determinación inicial de no dar trámite a la solicitud divisional 03-045.667A y a las modificaciones introducidas a la solicitud 03-045.667.

Partiendo de la base de la legitimidad con la que cuenta el solicitante para haber realizado dichas modificaciones, así como la independencia que guardan la solicitud 03-045.667 y la divisional 03-045.667A, se entienden plenamente superadas las objeciones de falta de claridad, falta de unidad de invención e inclusión de reivindicaciones relativas a usos que en algún momento pudieran haber afectado a la solicitud 03-045.667.

En cuanto a las objeciones de nivel inventivo, se han presentado argumentos sustanciales dentro del punto 7 de este documento que permiten concluir que la invención que se pretende proteger dista mucho de ser obvia para una persona versada en la materia y que no resulta viable para dicha persona combinar las enseñanzas de las referencias citadas **para llegar al resultado planteado en la presente invención.**

9. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Copia del Capítulo Reivindicatorio que corresponde actualmente a la solicitud 03-045.667 y que por las razones expuestas debe ser estudiado en forma independiente en el presente asunto; y
- (ii) Copia de la carátula y las páginas 123, 124, 328 y 329 del libro de texto "An introduction to medicinal chemistry", de Graham L. Patrick (Oxford University Press, 1999, ISBN 0198558716).

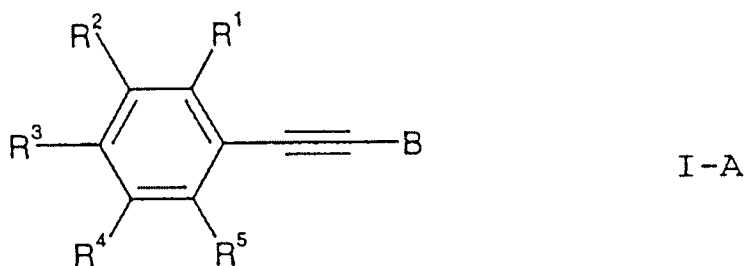
10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


GUSTAVO TAMAYO ARANGO
T.P. 37.172

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:

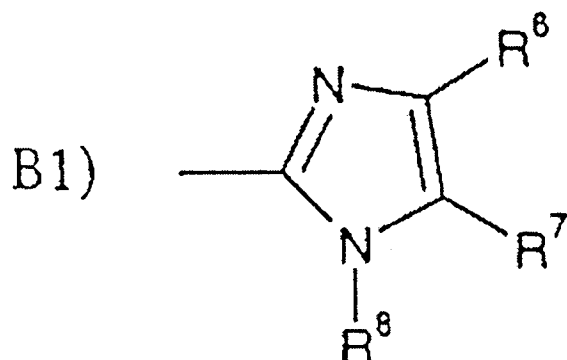


donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -halógeno, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-NRR'$, $-(CH_2)_n-N(R)-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 , fenilo o naftilo o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por uno o más residuos de alquilo C_1-C_6 ;

R , R' y R'' significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

B significa



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o fenilo o naftilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
y sus sales farmacéuticamente aceptables;
con excepción de:

1-metil-2-feniletinil-1H-imidazol,
1-metil-2-(4-metoxi-feniletinil)-1H-imidazol,
1-metil-5-feniletinil-1H-imidazol, y
1-metil-4-feniletinil-1H-imidazol.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^7 significa $-(CH_2)_n-C(O)OR'$ o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_6 .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido
carboxílico-etil-éster,

5-metil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-metoxi-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2,6-dicloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-metil-1-fenil-2-feniletinil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

3,5-dimetil-2-*m*-toliletinil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(3-acetilamino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-[3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-feniletinil]-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol,

3-ciclopropil-5-(3,5-dimetil-2-feniletinil-3H-imidazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol,

2-(4-cloro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(4-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-bifenil-4-iletinil-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster,

2-(2-fluoro-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster, o

2-(4-amino-feniletinil)-3,5-dimetil-3H-imidazol-4-ácido carboxílico-etil-éster.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto que se selecciona entre el grupo que consistente en:

2-(5-nitro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-etanol,

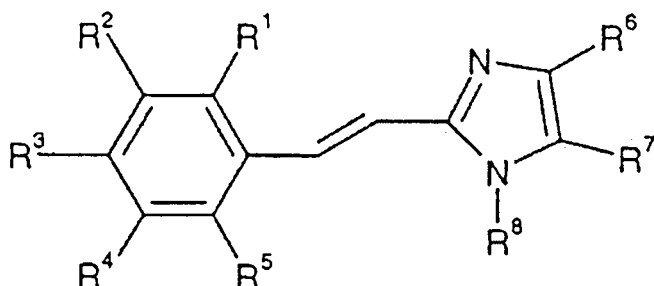
2-feniletinil-1H-imidazol,

2-(2-fluoro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol,

2-(2-cloro-feniletinil)-1-metil-1H-imidazol o

(4,5-dicloro-2-feniletinil-imidazol-1-il)-ácido acético etil-éster.

5. Compuestos de fórmula:



I-B-1

caracterizados porque:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ significan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-halógeno, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_n-NRR', -(CH₂)_n-N(R)-C(O)-alquilo C₁-C₆, fenilo o naftilo o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-

[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo,
[1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo,
2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo,
[1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-
pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo,
piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro
que está insustituido o sustituido por uno o más residuos
de alquilo C₁-C₆;

R, R' y R" significan, independientemente entre sí,
hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁶ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-C(O)OR o
halógeno;

R⁷ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-C(O)OR',
halógeno, nitro o heteroarilo seleccionado entre furilo,
pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-
imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo,
1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-
[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-
[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo,
[1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo,
[1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo,
[1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-
tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo,
pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo,
quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o
sustituido por cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₆; y

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_N-OH$,
 $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o fenilo o naftilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

y sus sales farmacéuticamente aceptables;

con la excepción de

2-[2-(fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(fenil)-vinil]-1-etil-1H-imidazol,

2-[2-(4-metil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-N,N'-dimetilamino-fenil)-vinil]-1-metil-1H-
imidazol,

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-1H-imidazol,

2-[2-(fenil)-vinil]-4,5-dimetil-1H-imidazol,

2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-5-nitro-1H-imidazol,

2-[2-(fenil)-vinil]-1H-imidazol, y

2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-1-(2-hidroxietil)-5-nitro-1H-
imidazol.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5,
caracterizado porque R^7 significa alquilo C_1-C_6 o $-(CH_2)_n-$
 $C(O)OR'$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6,
compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4,5-diisopropil-1-metil-2-estiril-1H-imidazol,

2-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-
1H-imidazol,

2-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-butoxi-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

4,5-diisopropil-2-[2-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,

4,5-diisopropil-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

2-[2-(4-etoxi-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol,

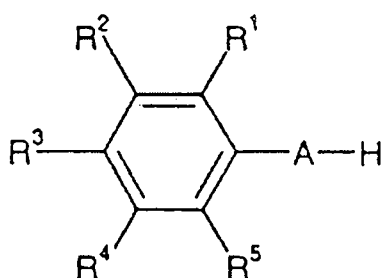
4,5-diisopropil-1-metil-2-[2-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-vinil]-1H-imidazol,

2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4,5-diisopropil-1-metil-1H-imidazol o

4,5-diisopropil-1-metil-1-(2-p-tolil-vinil)-1H-imidazol.

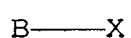
8. Un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmulas I-A y I-B de acuerdo con lo definido en las reivindicaciones 1 a 7, así como también, sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula:



II

con un compuesto de fórmula



III

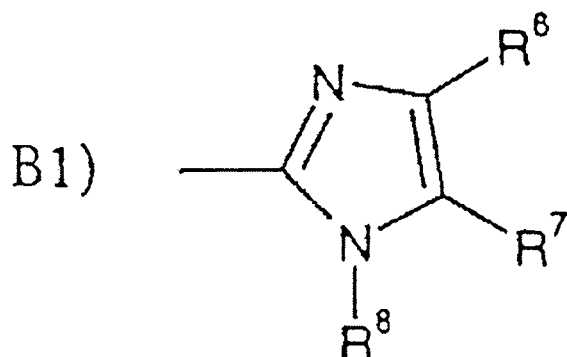
donde:

X significa halógeno o trifluorometansulfonilo,

de R^1 a R^5 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

para obtener un compuesto de fórmula I-A en el caso que A signifique $-C\equiv C-$ y B tenga los significados definidos en la reivindicación 1;

o para obtener un compuesto de fórmula I-B en el caso que A signifique $-HC=CH-$ y B sea:



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o fenilo o naftilo;

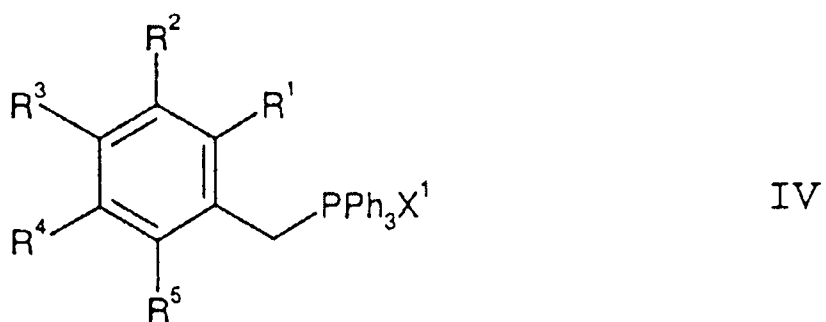
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

y de resultar conveniente,

la conversión del compuesto de fórmula I-A o I-B en sales farmacéuticamente aceptables;

o

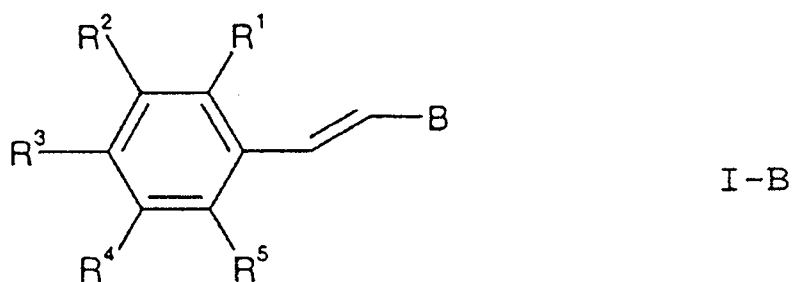
b) la reacción de un compuesto de fórmula:



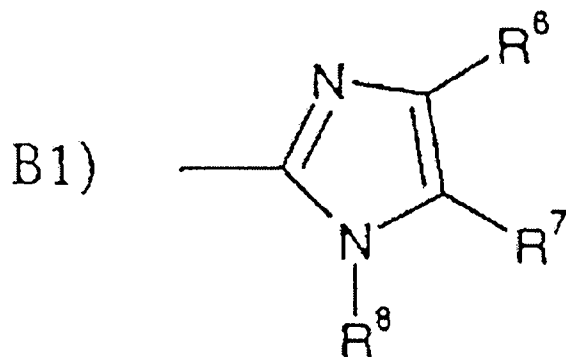
donde X^1 significa halógeno,
con un compuesto de fórmula:



para obtener un compuesto de fórmula:



donde de R^1 a R^5 tienen los significados reivindicados en
la reivindicación 1 y B es:



donde:

R^6 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR$ o halógeno;

R^7 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-C(O)OR'$, halógeno, nitro o heteroarilo seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, 1H-imidazolilo, 2H-imidazolilo, 4H-imidazolilo, 1H-pirazolilo, 3H-pirazolilo, 4H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,3]triazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, [1,2,3,4]oxatriazolilo, [1,2,3,5]oxatriazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo, 1H-pentazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo y sus derivados dihidro que está insustituido o sustituido por cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)OR''$ o fenilo o naftilo;

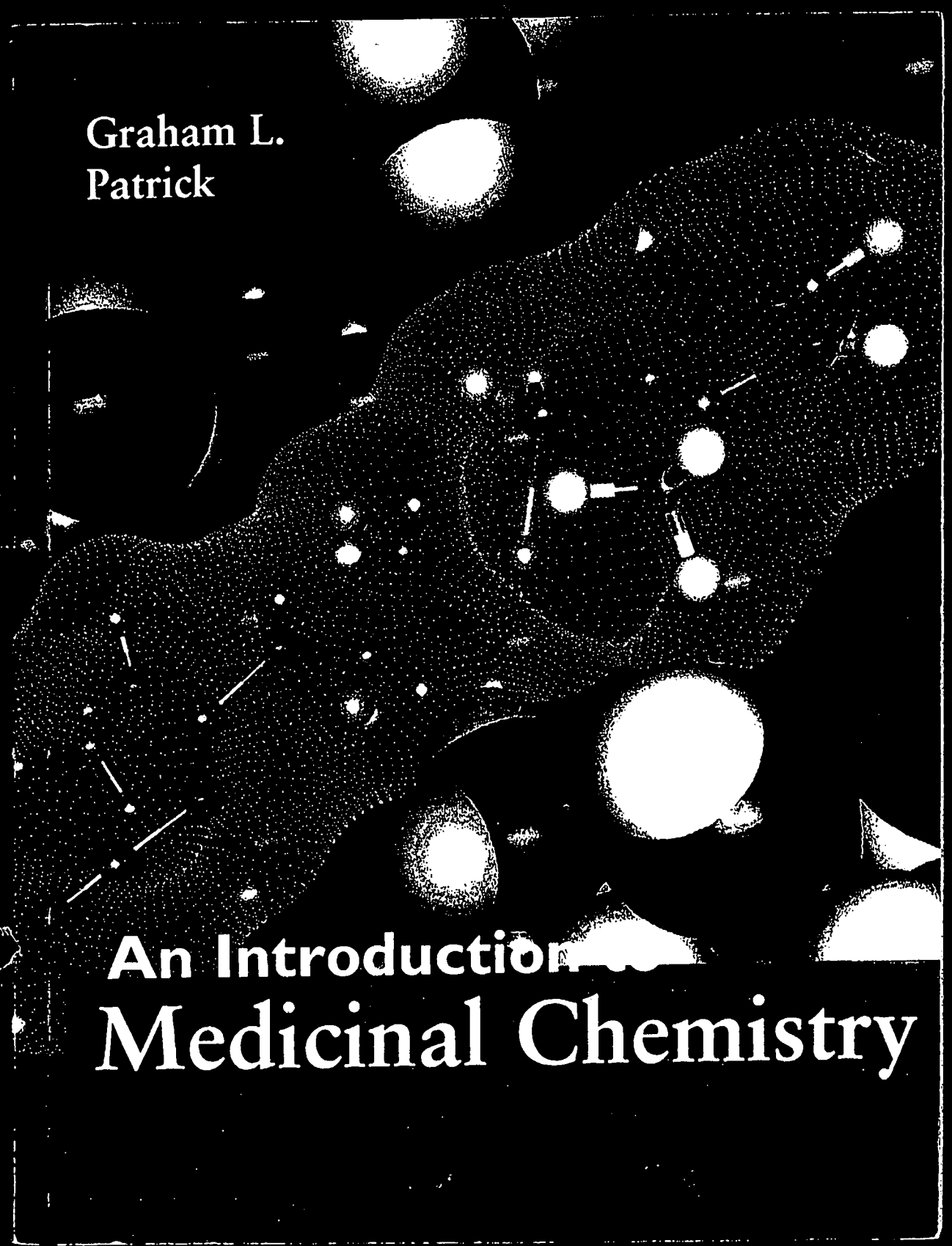
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

y de resultar conveniente,

la conversión de un compuesto de fórmula I-B en una sal farmacéuticamente aceptable.

9. Un medicamento que contiene entre 0.01 y 20 mg/kg/día de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y excipientes

farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o para la prevención de trastornos mediados por receptor de mGluR5.



Graham L.
Patrick

An Introduction to
Medicinal Chemistry

An Introduction to ■ Medicinal Chemistry

GRAHAM L. PATRICK

*Department of Chemistry,
Paisley University*

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

OXFORD

UNIVERSITY PRESS

Great Clarendon Street, Oxford OX2 6DP

Oxford University Press is a department of the University of Oxford
and furthers the University's aim of excellence in research, scholarship,
and education by publishing worldwide in

Oxford New York

Athens Auckland Bangkok Bogotá Buenos Aires Calcutta
Cape Town Chennai Dar es Salaam Delhi Florence Hong Kong Istanbul
Karachi Kuala Lumpur Madrid Melbourne Mexico City Mumbai
Nairobi Paris São Paulo Singapore Taipei Tokyo Toronto Warsaw

and associated companies in Berlin Ibadan

Oxford is a registered trade mark of Oxford University Press

Published in the United States

by Oxford University Press Inc., New York

© Graham L. Patrick, 1995

First published in 1995

Reprinted 1995, 1997, 1998, 1999

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means,
without the prior permission in writing of Oxford University Press.
Within the UK, exceptions are allowed in respect of any fair dealing for the
purpose of research or private study, or criticism or review, as permitted
under the Copyright, Designs and Patents Act, 1988, or in the case
of reprographic reproduction in accordance with the terms of licenses
issued by the Copyright Licensing Agency. Enquiries concerning
reproduction outside those terms and in other countries should be
sent to the Rights Department, Oxford University Press,
at the address above.

This book is sold subject to the condition that it shall not, by way
of trade or otherwise, be lent, re-sold, hired out, or otherwise circulated
without the publisher's prior consent in any form of binding or cover
other than that in which it is published and without a similar condition
including this condition being imposed on the subsequent purchaser

A catalogue record for this book is available from the British Library

Library of Congress Cataloging in Publication Data

Patrick, Graham L.

An introduction to medicinal chemistry / Graham L. Patrick.— 1st ed.

Includes bibliographical references and index.

1. Pharmaceutical chemistry. I. Title

RS403.P38 1995 615/.19dc20 94-24704

ISBN 0 19 855871 6 (Pbk)

Printed in Great Britain on acid-free paper by
The Bath Press, Bath

Pr

This to
interes
somel
chemis

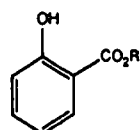
No
basics

Chaj
effectiv

Chaj
repres
this, it
scheme

The
long hi
randon
wastef
based c
antiulo
to med

Paisley
June 19



SALICYLIC ACID R = H
ASPIRIN R = Ac

Fig. 8.18

Prodrugs can be used to give a slow release of drugs which would be too toxic to give directly. Propiotaldehyde is useful in the aversion therapy of alcohol, but is not used itself since it is an irritant. However, the prodrug pargylene can be converted to propiotaldehyde by enzymes in the liver (Fig. 8.19).

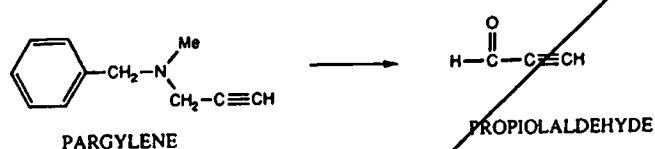


Fig. 8.19 Pargylene as a prodrug for propiotaldehyde.

An extension of this tactic is to design a prodrug such that it is converted to the active drug at the target site itself. If this can be achieved successfully, it will greatly reduce the side-effects of highly toxic drugs such as the anticancer agents. Cyclophosphamide is a successful anticancer drug which is not toxic itself, but which is converted in several steps to the toxic phosphoramide mustard (Fig. 8.20). This is a strong alkylating agent which will alkylate a cell's DNA and thus kill the cell. Since there is a high level of phosphoramidase enzyme in some tumour cells, it was hoped that the drug could be directed selectively against these cells. Some selectivity has indeed been observed and it is hoped that complete selectivity can eventually be achieved.

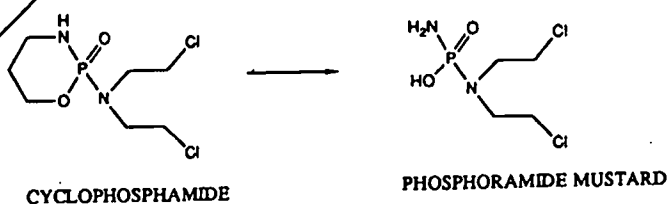


Fig. 8.20

8.3.6 Bioisosteres

A bioisostere is a chemical group which can replace another chemical group without affecting biological activity.

Many peptides and polypeptides are chemical messengers in the body, yet using such compounds as medicines is impractical since the body's own digestive enzymes can hydrolyse the peptide links. One answer to the problem has been to replace the peptide bond with another functional group which is stable to these hydrolytic enzymes. For example, a peptide bond might be replaced with a double bond. If the compound retains activity, then the double bond represents a bioisostere for the peptide link *in this particular case*. Note that bioisosteres are not general. They are specific for the drug and the protein with which it interacts. A successful bioisostere in one field of medicinal chemistry may be useless in a different field. Note also that bioisosteres are different from isosteres. It is the retention of important biological activity which determines whether a group is a bioisostere, not the valency.

An example of how bioisosteric groups have been used successfully is provided by the cholinergic drug bethanechol described in Chapter 11.

8.3.7 'Sentry' drugs—synergism

In this approach, a second drug is administered along with the drug which is 'going into action'. The role of the second drug is to guard or assist the principal drug. Usually, the second drug is an antagonist of an enzyme which metabolizes the principal drug.

For example, clavulanic acid inhibits the enzyme β -lactamase and is therefore able to protect penicillins which are labile to that particular enzyme (Chapter 10).

Another example is to be found in the drug therapy of Parkinson's disease. The use of L-dopa (levodopa) as a prodrug for dopamine has already been described. However, to be effective, large doses of L-dopa (3–8 g per day) are required, and over a period of time these dose levels lead to side-effects such as nausea and vomiting. L-Dopa is susceptible to the enzyme dopa decarboxylase and as a result, much of the L-dopa administered is decarboxylated to L-dopamine before it reaches the central nervous system (Fig. 8.21).

As stated earlier, dopamine is unable to cross the blood–brain barrier. As a result, an excess of dopamine builds up in the peripheral blood supply and this is what leads to the nausea and vomiting side-effects.

If an antagonist was administered to dopa decarboxylase, then it would inhibit the decarboxylation of L-dopa and less would be required. The drug carbidopa has been

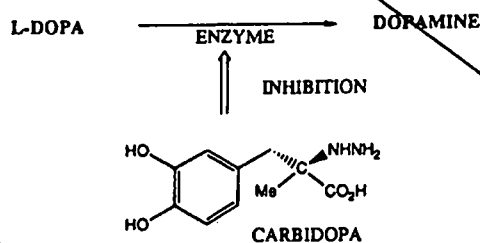


Fig. 8.21 Inhibition of L-dopa decarboxylation.

used
more
moi
can
A
enz
pro
the
8.3
A n
rat
sys
am
acti

Fig

gro
Th
cel
eff

wt
su
ap

Glossary

ADDICTION

Addiction can be defined as a habitual form of behaviour. It need not be harmful. For example, one can be addicted to eating chocolate or watching television without suffering more than a bad case of toothache or a surplus of soap operas.

AGONIST

A drug producing a response at a certain receptor.

ANTAGONIST

A drug which interacts with a defined receptor to block an agonist.

ANTIBACTERIAL AGENT

A synthetic or naturally occurring agent which can kill or inhibit the growth of bacterial cells.

ANTIBIOTIC

An antibacterial agent derived from a natural source (e.g. penicillin from penicillium mould).

BACTERIOSTATIC

Bacteriostatic drugs inhibit the growth and multiplication of bacteria, but do not directly kill them (e.g. sulfonamides, tetracyclines, chloramphenicol).

BACTERICIDAL

Bactericidal drugs irreversibly damage and kill bacteria, usually by attacking the cell wall or plasma membrane (e.g. penicillins, cephalosporins, polymyxins).

BIOISOSTERE

A chemical group which can replace another chemical group in a drug without affecting the biological activity of the drug.

DEPENDENCE

A compulsive urge to take a drug for psychological or physical needs. The psychological need is usually why the drug was taken in the first place (to change one's mood) but physical needs are often associated with this. This shows up when the drug is no longer taken leading to psychological withdrawal symptoms (feeling miserable) and physical withdrawal symptoms (headaches, shivering, etc.) Dependence need not be a serious matter if it is mild and the drug is non-toxic (e.g.

dependence on coffee). However, it is a serious matter if the drug is toxic and/or shows tolerance. Examples: opiates, alcohol, barbiturates, diazepam.

ED50

The ED50 is the mean effective dose of a drug necessary to produce a therapeutic effect in 50 per cent of the test sample.

ISOSTERE

A chemical group which can be considered to be equivalent in size and behaviour to another chemical group; for example, replacing a methylene group with an ether bridge (CH_2 for O).

LD50

The LD50 is the mean lethal dose of a drug required to kill 50 per cent of the test sample.

PARTIAL AGONIST

A drug which acts like an antagonist by blocking an agonist, but retains some agonist activity of itself.

RECEPTOR

A protein in the cell membrane of a nerve or target organ with which a transmitter substance or drug can interact to produce a biological response. Example: cholinergic receptors at nerve synapses.

THERAPEUTIC INDEX (OR RATIO)

The therapeutic index is the ratio of a drug's undesirable effects with respect to its desirable effects and is therefore a measure of how safe that drug is. Usually this involves comparing the dose levels leading to a toxic effect with respect to the dose levels leading to a therapeutic effect. The larger the therapeutic index, the safer the drug.

To be more precise, the therapeutic index compares the drug dose levels which lead to toxic effects in 50 per cent of cases studied, with respect to the dose levels leading to maximum therapeutic effects in 50 per cent of cases studied. This is a more reliable method of measuring the index since it eliminates any peculiar individual results.

TOLERANCE

Repeat doses of a drug may result in smaller biological results. The drug may block or antagonize its own action and larger doses are needed for the same pharmacological effect.

Alternatively, the body may 'learn' how to metabolize the drug more efficiently. Again larger doses are needed for the same pharmacological effect, increasing the chances of toxic side-effects.

Examples: morphine, hexamethonium.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03-45667

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/4164; A61P25/28; C07D233/90

Concepto Técnico No. 2793

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP01/13714

Fecha de Presentación Internal. 26-11-2001

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 78 a 136 (como se radicó inicialmente)

1.2. Reivindicaciones: Folios 137 a 157 (como se radicó inicialmente)
Folios 251 a 263 (modificación)

1.3. Prioridad: Folio: 1
Fecha: 04-12-200; país y número: EP00126615.4.

1.6 Respuesta del solicitante Folios: 223 a 250

2. Divisionales

El solicitante entrega una solicitud divisional con el presente documento denominada 03-045.667 A, en respuesta al concepto 1837 y solicita que la misma sea sometida al examen de patentabilidad. Luego del estudio del documento 03-045.667 A, esta oficina establece que el mismo no amplía la protección divulgada en la solicitud inicial y por lo tanto es aceptada para ser estudiada.

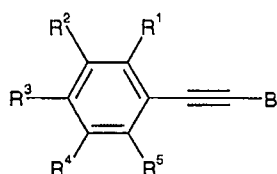
3. Análisis de la Prioridad

Se acepta la prioridad para la materia contenida en la solicitud.

4. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO"

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:



I-A

Reivindicaciones 1– 7: Un compuesto de la fórmula I-A.

Reivindicación 8: Un procedimiento para elaborar un derivado de I-A

Reivindicación 9: Un medicamento que contiene un derivado de la fórmula I-A

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para tratar enfermedades del SNC mediante la modulación del receptor mGluR5.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de la fórmula I-A.

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) como: A61K31/4164; A61P25/28; C07D233/90.

5. De la solicitud de Patente

5.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

5.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio contenido en los folios 251 a 263 sí cumple con el requisito de definición claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

6. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud sí cumple con el requisito de unidad de invención.

7. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f)

Las reivindicaciones no se catalogan dentro de ninguno de los numerales del artículo 15, por lo cual las reivindicaciones sí son invenciones.

8. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El objeto de la solicitud no se encuentra dentro del alcance de las excepciones de patentabilidad por lo cual las reivindicaciones si son patentables.

9. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia de las reivindicaciones no se refiere a usos ni segundos usos.

10. Análisis de la(s) Oposición(es) (artículo 43 D. 486)

La solicitud no presenta oposiciones.

11. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 04-12-2000

Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

12. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante entrega un capítulo reivindicatorio delimitado y conciso y argumenta que los compuestos allí reclamados presentan ventajas frente a los conocidos en el estado de la técnica, mediante una explicación de la tabla de resultados de los ensayos de afinidad al receptor m-GluR5. Esta oficina luego de estudiar el capítulo reivindicatorio contenido en los folios 251 a 263, establece que el mismo no amplía la materia contenida en la solicitud como fue presentada originalmente por lo que es aceptado para examen de patentabilidad; adicionalmente se encuentra que los argumentos y explicaciones brindadas por el solicitante ratifican la ventaja técnica de los presentes compuestos frente al estado de la técnica y el nivel inventivo de la invención reclamada.

13. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

13.1 Novedad (artículo 16 D486)

De acuerdo con el numeral 11, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención contenida en las reivindicaciones 1 a 9. En conclusión la invención es novedosa de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

13.2 Nivel inventivo (artículo18 D486)

Las reivindicaciones 1 a 9 se refieren a derivados de la fórmula I-A, un procedimiento para obtenerlos y un medicamento que los contiene. No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como se estipula en el numeral 11, documento alguno que afecte el nivel inventivo de dichas reivindicaciones. En consecuencia la invención tiene nivel inventivo de acuerdo a lo establecido en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

13.3 Aplicación industrial (artículo19 D 486)

La invención contenida en las reivindicaciones 1 a 9 sí tienen Aplicación Industrial.

14. **Conclusión:**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 9 (folios: 251 a 263).

Con base en las reivindicaciones 1 a 9, este despacho expresa el título de la presente solicitud en los siguientes términos: **“Derivados de feniletenil o feniletinil como antagonistas del receptor de glutamato y procedimiento para su elaboración”**.

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No.2793	EXAMINADOR TECNICO Código No.202073
------------------------------------	---

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION **Nº 4 4 6 5 3**

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO **117**

Rad. PCT/ 03-45667

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que la solicitud internacional PCT/EP 01/13714 de fecha 26 de noviembre del 2001, correspondiente a la patente de invención titulada "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO", fue radicada en esta Superintendencia el 29 de mayo del 2003 bajo el número 03045667, para los efectos de que se dé comienzo a la fase nacional, en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial Nº 533 del 31 de octubre del 2003, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 205 a 222 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 03-045667-00007-0000 del 06 de junio del 2008, atendió oportunamente el requerimiento formulado, presentando nuevos folios 251 a 263, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes "*...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*".

**REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCION Nº 4 4 6 5 3

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 117

Rad. PCT/ 03-45667

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 9 contenidas en los folios 251 a 263, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO Y PROCEDIMIENTO PARA SU ELABORACION".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar el privilegio de patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación denominada:

**" DERIVADOS DE FENILETENIL O FENILETINIL COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR DE GLUTAMATO Y PROCEDIMIENTO PARA SU ELABORACION "**

Clasificación IPC: A 61 K 31/4164; A 61 P 25/28; C 07 D 233/90.

Reivindicación(es): 1 a 9 **Folio(s):** 251 a 263.

Titular(es): F. HOFFMANN – LA ROCHE AG.

Domicilio(s): Basilea, Suiza.

Inventor(es): Vincent Mutel, Jens-Uwe Peters y Juergen Wichmann.

Prioridad Nº: EPO 00126615.4 **Fecha:** 04 de diciembre del 2000.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 4 4 6 5 3

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 117

Rad. PCT/ 03-45667

Solicitud Internacional N°: PCT/EP 01/13714 **Fecha:** 26 de noviembre del 2001

Vigente desde: 26 de noviembre del 2001 **Hasta:** 26 de noviembre del 2021

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de F. Hoffmann – La Roche AG., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación personal o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

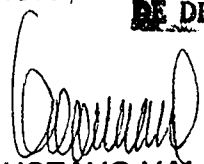
NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

31 OCT. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

APORTE RECIBIDO POR VALOR DE
T/03 **POR CONCEPTO**
DE DERECHOS ADMINISTRATIVOS


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 N° 5 – 83, Piso 5.
Bogotá D.C.

202021


Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 26 95. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
EL SECRETARIO GENERAL ad - hoc

Certifica que la resolución 44653 de fecha: 31 Oct 08
fue notificada mediante edicto / listado número 190
fijado el 12 Nov 08 y desfijado el 26 Nov 08