

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081454- -00010-0000

Fecha: 2013-09-17 16:14:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 6

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P.I.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención para
"COMPUESTO 2-METIL-1-FENIL-2-(PIRIDIN-2-IL) PROPAN-1-
AMINA, ENANTIÓMEROS Y SALES DE LOS MISMOS, COMPOSICIONES
QUE LO COMPRENDEN, ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA
DEPRESIÓN".-Clase C07D 213/38.-Expediente número 11-081.454.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 14 de Mayo de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **8358**, en relación con la claridad del Título y del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentados y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador señala que este no refleja de forma precisa de la materia que está siendo objeto de reclamación.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de manera que este se refiera de forma clara al procedimiento para el cual se busca protección. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

**"COMPUESTO 2-METIL-1-FENIL-2-(PIRIDIN-2-IL) PROPAN-1-AMINA,
ENANTIÓMEROS Y SALES DE LOS MISMOS, COMPOSICIONES QUE LO
COMPRENDEN, ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN".**

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la presente invención superando así la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otro lado, con respeto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no sería claro toda vez que no define de forma clara las etapas que comprende el procedimiento reclamado.

Tomando en consideración esta objeción me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que se defina más claramente el procedimiento que es objeto de la presente invención, en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con el referenciado capítulo reivindicatorio modificado, me permito resaltar que este no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa el compuesto que es objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

Reivindicación 1. Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada.

Nueva reivindicación 2. Corresponde al isómero (S) del compuesto 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il) propan-1-amina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que presenta sustento en la página 45 y en la página 47 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

Nueva reivindicación 3. Corresponden a las sales farmacéuticamente aceptables, que presentan soporte en la página 14, líneas 16 - 26 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

Nueva reivindicación 4. Corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada.

Nueva reivindicación 5. Corresponde a una de las realizaciones preferidas de los compuestos de la invención, que presenta soporte en la página 14, líneas 16 - 26 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

Nueva reivindicación 6. Corresponde al isómero (S) del compuesto 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il) propan-1-amina, el cual presenta sustento en la página 45 y en la página 47 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

Nueva reivindicación 7. Corresponde a la composición farmacéutica que comprende los compuestos específicos de las reivindicaciones 1 - 6 que presenta soporte en las páginas 11 - 13 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **7 reivindicaciones**, las cuales se refieren de forma clara y concisa a las realizaciones preferidas del compuesto de la invención de acuerdo con lo revelado dentro del texto de la descripción.

Consecuentemente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

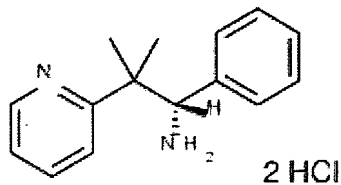
Finalmente, el Señor Examinador considera que las realizaciones reclamadas en las reivindicaciones 4 a 7 actualmente presentadas resultarían obvias a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO9320052 (D1)** y **WO0056324 (D2)**.

A este respecto el Señor Examinador asegura que la persona versada en la materia de forma evidente tomaría los compuestos de los documentos D1 y D2 y modificaría los sustituyentes en la fracción de etanamina y de esta manera llegar al compuesto objeto de la presente solicitud.

A este respecto me permito señalar que los compuestos de las enseñanzas de los documentos citados no conduciría de forma evidente al compuesto 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina que es objeto de la presente solicitud, máxime cuando ninguno de los documentos D1 ni D2 indica de manera específica o sugiere una sustitución y menos la sustitución con dos grupos metilo.

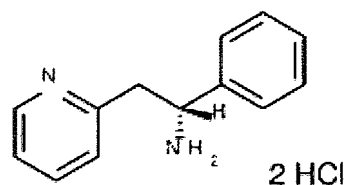
Adicionalmente, el Compuesto 1 (a continuación) es la sal de dihidrocloruro del Compuesto 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina (reivindicación 1), el Compuesto 2 (a continuación) corresponde al compuesto descrito en el documento D1 (Pág. 9; Líneas 16 - 26). Así mismo, el Compuesto 2 corresponde al isómero (R) del compuesto conocido en el documento D2 (Pág. 2; Líneas 11 - 12). Como puede observarse la diferencia entre estos dos compuestos consiste en la presencia de dos grupos metilo que no se encuentra divulgado de forma específica ni sugerido por

ninguno de los documentos citados como anterioridades. Sin embargo, de acuerdo con **Las reglas de Cahn-Ingold-Prelog**, que establecen la prioridad en los sustituyentes enlazados a un átomo de carbono, para denominación de los estereoisómeros de los compuestos orgánicos, es aplicada a estos dos compuestos en donde la presencia de los dos grupos metilo en el Compuesto 1 cambia la prioridad de los grupos de sustituyentes sobre el centro quiral. Por lo tanto el Compuesto 1 corresponde a una configuración isomérica (S), y el Compuesto 2 corresponde a una configuración isomérica (R), del compuesto revelado en las anterioridades.



1. Configuración (S)

Compuesto de la invención



2. Configuración (R)

Adicionalmente, el Solicitante ha evaluado la actividad del Compuesto 1 de la invención, frente a la actividad del Compuesto 2 divulgado en las anterioridades citadas por el Examinador, de acuerdo con el ensayo descrito en el Anexo 1. En donde el solicitante ha encontrado de manera sorprendente una ventaja técnica del Compuesto de la presente invención asociada a la concentración inhibitoria 50, como se muestra en los resultados a continuación:

Compound	Mean IC ₅₀ (μM)
Compound 1	3
Compound 2	10

Es así como el cambio inesperado en la actividad del compuesto de la invención no habría sido predicho por la persona medianamente versada en la materia. Por lo tanto, las reivindicaciones de la presente solicitud presentan altura inventiva de acuerdo con documentos citados por el examinador.

De acuerdo con lo anterior, y contrario a la afirmación hecha por el Examinador, el Compuesto 1, presenta ventaja técnica mejorada frente al compuesto divulgado en las anterioridades.

En conexión con lo anterior, para la persona versada en la materia debe realizar múltiples cambios y deducciones partiendo de las enseñanzas del estado de la técnica como se muestra a continuación:

Seleccionar la inclusión de una sustitución sobre el átomo de carbono número 2.
Seleccionar que esa sustitución corresponda a DOS grupos metilo.
Seleccionar dentro de las realizaciones preferidas el isómero (S); y

Por lo tanto, me permito resaltar que las enseñanzas de los documentos citados de ninguna manera sugieren el compuesto 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il) propan-1-amina, enantiómeros y sales de los mismos, y por lo tanto, la persona versada en la materia no derivaría de forma evidente el compuesto que es objeto de la presente invención a partir de las enseñanzas de estos documentos.

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados el Compuesto, como el que es objeto de la presente invención y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos de que este compuesto presentaría actividad mejorada frente a los compuestos del estado de la técnica, resulta innegable el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto a los documentos citados.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que el nuevo título de la solicitud refleja completamente la materia para la cual se busca protección.

De otra parte, me permito indicar que en virtud del capítulo reivindicatorio modificado presentado adjunto a este memorial, la reclamación es totalmente clara y concisa, y por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio modificado cumple a cabalidad con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos, se estableció que la materia reclamada por el mencionado capítulo reivindicatorio modificado de ninguna manera puede resultar evidente a partir de los documentos D1 y D2, máxime cuando ninguno de dichos documentos sugiere una sustitución sobre ningún átomo de carbono de la cadena de la amina ni mucho menos la sustitución con dos grupos metilo, tal y como se reclama en la presente solicitud. Por lo tanto resulta innegable que la solicitud en estudio es inventiva con respecto a los documentos citados.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Copia de la página **48** que corresponde al capítulo reivindicatorio modificado, discutido dentro del presente memorial, constituido por **7** reivindicaciones; y
- (ii) Anexo I.

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

Señor Superintendente,



T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il) propan-1-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal formada a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, ácido cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, metanosulfónico o bencenosulfónico.
4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3 en donde el compuesto es fumarato de (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3 en donde el compuesto es dihidrocloruro de (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il)propan-1-amina.
6. El compuesto de la reivindicación 2 que es (S)-2-metil-1-fenil-2-(piridin-2-il) propan-1-amina.
7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, portador, o diluyente.

Apéndice 1

Aislamiento de una línea de célula CHO / Humana NR1/NR2A estable;

Células (CHO-K1) de Ovario de Hamster de China fueron transfectadas con reagente Effectene^R siguiendo las instrucciones del fabricante. Las células fueron triplemente transfectadas con plásmidos pTet-Off, pTRE2-pur hNR1, y pGEN IRES Hyg-hNR2A. La transfección se hizo en un medio que contiene F12, de Hamster, 10% FBS, 2 mM L-Glutamina, 200 μ M quetamina y 2 μ g/ml doxiciclina. 24 horas después de la transfección, las células fueron divididas 1:10 en un medio en el cual 200 μ M de quetamina fueron remplazados con 20 μ M MK-801. Después de 24 horas adicionales (24 horas después de la transfección), se llevó a cabo una selección antibiótica así: 1 μ g/ml puomicina, 500 μ g/ml higromicina, y 500 μ g/ml de geneticina (G418). Después de dos semanas en el medio de selección (con cambios de medio cada 3-5 días), se desarrollaron 15-20 clones en el frasco. Estos clones fueron acumulados y cultivados durante una semana adicional. Las células fueron luego plateadas clonalmente en dos láminas con 96 depósitos a 1 célula/depósito por dilución limitante. Después de tres semanas, las células fueron tripsinizadas y cada lámina original con 96 depósitos fue dividida en dos: una lámina fue cultivada en presencia de 2 μ g/ml doxiciclina y la otra fue cultivada para ensayo sin doxiciclina. Después de tres días, las láminas de ensayo fueron protegidas contra la expresión funcional NMDAR estimulándolas con 50 μ M glicina/100 μ M glutamato. Dos clones positivos fueron expandidos y examinados para ver la respuesta a la dosis de glutamato con glicina fijada en 30 μ M. Un clon, CHO-1H8 dio una respuesta fuerte, dependiente de la dosis al glutamato y fue seleccionado para caracterización adicional.

Cultivo de Célula CHO-1H8:

Para cultivo de rutina, se mantuvieron células CHO-1H8 en Hamsters F-12 + 2 mM L-Glutamina (PAA, E15-817), 10% FBS (Sigma, F7442), 1 μ g/mL puomicina (Invitrogen A1113802), 250 μ g/mL higromicina (Invitrogen 10687010), 250 μ g/mL geneticina (Invitrogen 11811-098), 1 μ g/mL doxiciclina (Sigma D9891), y 3000 μ M del bloqueador de canal NMDA del ácido (R)- α -amino-6,7-dimetil-3-(fosfonometil)-2-quinolinopropanóico (CAS 170847-87-7, Swahn et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 1635). Las células que se usaron en el ensayo funcional fueron crecidas en el mismo medio que anteriormente, pero 1 μ g/mL doxiciclina fue remplazada por 2 μ g/mL tetraciclina (Sigma T7660) tres días antes de la inducción. El medio de crecimiento fue remplazado cada 2-3 días, i.e. lunes-miércoles-viernes. Para la inducción de la expresión NMDAR, se cultivaron células CHO-1H8 sin doxiciclina o tetraciclina (pero con CAS 170847-87-7) durante 48 horas en un medio preparado con el Sistema Tet Aprobado FBS (BD Biosciences).

Experimentos con abrazadera de parche automatizado:

Los experimentos con abrazadera de parche permiten la detección de corrientes por medio del canal NR1/NR2A en la línea de célula descrita anteriormente. Con el fin de monitorear el bloque de las corrientes específicas del canal NR1/NR2A, se desarrolló e implementó un ensayo electrofisiológico en el instrumento electrofisiológico automatizado QPatch16 (Sophion).

Las células NR1/NR2A fueron inducidas durante 48 horas y disociadas con TrypLE Express (GIBCO, 12604) inmediatamente antes de ser usadas. Las células fueron resuspendidas en un amortiguador de almacenamiento QPatch (500 ml CHO-S-SFM II (Invitrogen, 12052), HEPES 25 mM, CAS 170847-87-7 (100 μ M) a 1-2 millones de células por ml y se cargaron en el instrumento QPatch16. Las células fueron vertidas en los depósitos QPlate y se estableció configuración para todas las células usando los flúidicos integrados y controles de presión del instrumento y se siguieron los protocolos recomendados por el fabricante. La solución para el baño extracelular está compuesta de (mM): NaCl 140, KCl 5, BaCl₂ 1, HEPES 5, glucosa 3, pH ajustado a 7.35-7.4 usando NaOH. La solución intracelular contiene (mM): CsF 120, NaCl 10, HEPES 10, Na₂ fosfocreatina 20, EGTA 10 (en CsOH), Na₂ATP 4, GTP 0.3, pH ajustado a 7.3 usando CsOH. Se tomaron muestras de las corrientes a 2 KHz y se filtraron a 1 KHz.

Con el fin de evaluar los efectos de los compuestos de análisis como inhibidores de los canales NR1/NR2A, primero se activaron los canales por adición de un NMDA agonista NMDAR (Sigma, M3262) y Glicina (Merck, 3570) a la solución de baño extracelular. Las células NR1/NR2A fueron grapadas a -60 mV. Las corrientes de NR1/NR2A fueron registradas durante 12 sec después de la activación con 100 μ M NMDA/10 μ M Glicina ($I_{control}$). Luego se agregó 0.41 μ M del compuesto en presencia de 100 μ M NMDA/10 μ M Glicina y se registró durante 10 sec seguido de lavado con dos adiciones salinas ($I_{análisis}$). Se llevó a cabo un registro de línea de base antes de la activación del canal NR1/NR2A ($I_{línea de base}$).

Se hicieron adiciones y registros similares con 1.23 μ M, 3.70 μ M, 11.11 μ M y 33.33 μ M de los compuestos de análisis secuencialmente.

Se calculó el porcentaje de inhibición de las corrientes NR1/NR2A en cada concentración del compuesto de análisis como $100 \times (1 - \frac{I_{análisis} - I_{línea de base}}{I_{control} - I_{línea de base}})$.

Los valores del porcentaje de inhibición fueron calculados en cada concentración del compuesto de análisis para cada célula y se utilizó el programa a la medida de la curva GraphPad (V. 4.03, Prism) para ajustarlo con una ecuación Hill para proporcionar valores IC₅₀ y valores de inclinación Hill.