

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

125
175

ESCOBAR URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-052629- -00005-0000

Fecha: 2008-05-14 15:04:13 Dep. 2020 NUECRACIONE
Tra. 11 PATENILIIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUL Folios: 15

2657/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 04-052.629
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 2374 notificado por fijación en lista el 15 de febrero de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 54, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza el originalmente presentado y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Se combinó la materia objeto de las antiguas reivindicaciones 1 y 2 en la nueva reivindicación 1.

1.2 Se separó la antigua reivindicación 3 en la nueva reivindicación 2 y en la nueva reivindicación 3, con el fin de que la primera haga referencia a la posibilidad de un solo sustituyente sobre el grupo fenilo en R1 y la otra (reivindicación 3) para la opción de dos sustituyentes sobre el mismo grupo.

1.3 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 8 y 10 a 13 que hacían referencia a materia no patentable bajo la legislación colombiana.

1

126
126

1.4 Se reemplazaron las expresiones como “opcionalmente”, “por cuando menos” con el fin de brindar claridad a la solicitud.

1.5 De otra parte, se reemplazó la expresión “grupo saliente” por la expresión “L es un halógeno o un grupo sulfoxilo alifático o aromático” según lo revelado en la página 10, líneas 20 a 23 de la memoria descriptiva.

1.6 De otra parte, se especificó el significado de X en la reivindicación 9 de proceso mediante la inclusión de la siguiente frase: “X es un grupo YM- en donde YMR2 se puede formar in situ mediante la reacción del metal M y el haluro YR2; en donde M es zinc, en la presencia de dibromoetano y un haluro de trialkylsililo”. Esta modificación tiene su sustento en la página 12, entre las líneas 1 a 10 de la descripción.

1.7 En la antigua reivindicación 14 de proceso, se introdujeron las condiciones a las cuales se lleva a cabo la síntesis de reacción. Esta modificación tiene su sustento en la página 10 línea 20 hasta la página 13, línea 11 de la descripción.

Respecto a estas modificaciones, atentamente manifiesto que las mismas no amplían la materia objeto de la solicitud estudiada y se enfocan con el fin de brindar cabal cumplimiento al requisito de claridad de la solicitud expuesto por el señor examinador.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-35,533 del 6 de mayo de 2008 con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Claridad de la solicitud.

En cuanto a la afirmación realizada por el examinador en cuanto a que: “Aquí se habla de los “AGENTES DE LA INVENCIÓN” y de “los Ejemplos: 1,3,10, 12, 14 y 15”; por lo tanto solo están señalando los resultados de 6 compuestos y no están dando los resultados que se obtuvieron con los mismos en detalle y su comparación respectiva con compuestos iguales o de similar actividad a los ya conocidos en el estado del arte.”, me permito decir que la descripción de la solicitud en estudio es totalmente clara para una persona versada en la materia, tanto en términos de los compuestos allí revelados como en relación con lo ejemplos que muestran la actividad biológica de compuestos representativos de la invención.

En este sentido se dirige la atención del examinador al ensayo de inhibición de Isoenzima PDE4 que se encuentra debidamente explicado en la página 15 línea 4 hasta la página 19, línea 9 de la memoria descriptiva, donde se pone de manifiesto que este ensayo se hace mediante la clonación de la PDE humana, la expresión de la

127
127

misma, su purificación y los análisis de tinción Western con los cuales se demuestra que compuestos como 1, 3, 10, 12, 14, y 15 que son ejemplos no limitantes pero sí representativos de la invención, mostraron una concentración de IC₅₀ determinada a partir de las curvas de inhibición—concentración de 38, 9, 25, 21, 57, y 9 nM, respectivamente, para la inhibición de PDE4D, es decir, que los compuestos exhiben selectividad para la inhibición de la isoenzima PDE4D más que para las isoenzimas PDE4A, PDE4B y PDE4C.

En este orden de ideas, me permito decir que los ejemplos y los resultados mostrados en la descripción son como se establece en el literal e) del artículo 28 de la Decisión 486, una “*descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención*” y lo hace “*utilizando ejemplos*”.

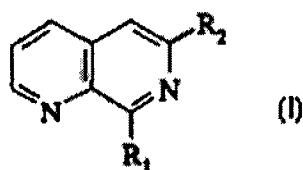
Más aún, teniendo en cuenta el tenor de lo divulgado en este artículo, se entiende que es legítimo presentar a manera de muestra la mejor forma de llevar a cabo la invención y no se establece en ninguna parte de este artículo, que se deban presentar resultados de todos los compuestos porque no sería una acción de ejemplificar e involucraría la petición por parte de ese despacho de una prueba diabólica, puesto que se estaría solicitando al inventor proporcionar pruebas que demuestren que no es cierto que no todos los compuestos tienen actividad biológica, lo cual en derecho se conoce como una **prueba inquisitorial**, es decir, probar lo que no es. En este caso, el examinador pide al solicitante que demuestre que no es cierto que no todos los compuestos presentan actividad demostrable como así lo quiere ver ese despacho.

En consecuencia, me permito decir que los argumentos expuestos por ese despacho para tratar de opacar la claridad, el sustento y en últimas la veracidad de la invención, es una manera de obstaculizar el trámite de la consecución del privilegio de invención para las solicitudes en estudio y no resulta ser una razón válida a la luz de la normatividad estipulada en la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

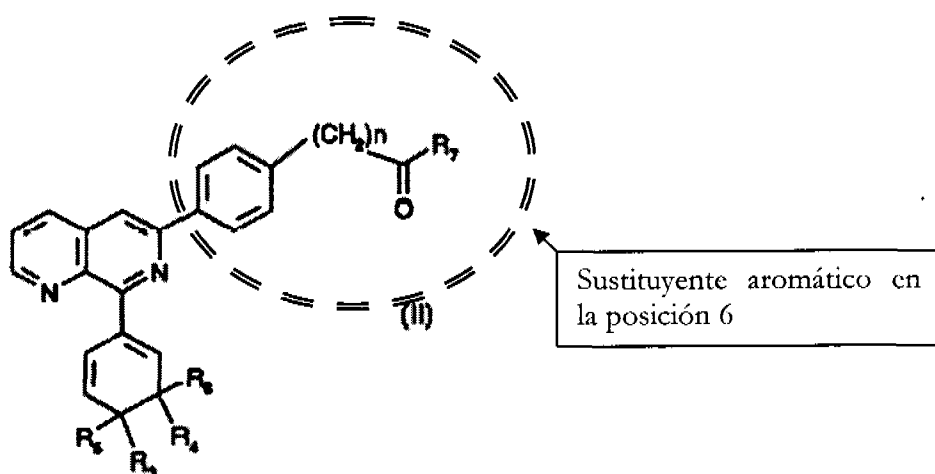
3. Nivel inventivo.

El examinador establece en su concepto técnico No. 54 que tanto los compuestos de la fórmula (I) como el proceso para la preparación de los mismos carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D1 (WO 98/18796).

En este sentido, me permito manifestar que la referencia citada hace mención a 8-aril-1,7-naftiridinas que son inhibidores PDE IV de la fórmula



y especialmente, compuestos de la fórmula (II)



En contraste, la presente invención se encuentra dirigida al problema técnico de proporcionar inhibidores de la isoenzima de fosfodiesterasa selectivos para la isoenzima tipo 4A para las enfermedades inflamatorias, especialmente para aquellos trastornos de las vías respiratorias. Este problema se logra resolver mediante los novedosos compuestos de la solicitud en estudio que son derivados de 8-aril-1,7-naftiridina de fórmula (I) en los cuales la posición 6 se encuentra sustituida por un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono que está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono y aminocarbonilo.

En este orden de ideas, me permito decir que la anterioridad no revela ni sugiere la posibilidad de reemplazar los grupos allí mencionados para la posición 6 (grupo hidroxilo, amino, trifluorometansulfonilo, alilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcóxilo, arilo, aralquilo, ariloxilo, arilamino, diarilamino, alcamino, dialcamino, alcarilo, arilamindo o alcamido) por un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono como el revelado en la solicitud en estudio para la misma posición.

En este sentido, una persona medianamente versada en la técnica no habría encontrado motivación alguna a partir de lo revelado en D1 para llevar a cabo una sustitución como la mostrada para la posición 6 del anillo de naftiridina de la presente invención, a partir de sustituyentes tan diferentes como los divulgados en D1. Estos sustituyentes a todas luces alejarían a la persona con conocimientos

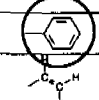
129
129

promedio en la técnica, de compuestos como los revelados en la invención en estudio, ya que en D1 los mismos tienen sustituyentes aromáticos y no cicloalquílicos.

Aún más, al analizar la clase de compuestos preferidos y revelados bajo la fórmula (II) en la anterioridad, se puede constatar que la sugerencia de D1 es que las modalidades preferidas allí mencionadas son grupos fenílicos para-sustituidos con grupos $(CH_2)_nC(=O)R^7$ donde n es 1 ó 0. Esto dista bastante de los compuestos de la presente invención, toda vez que, en la posición 6 de la estructura central los sustituyentes R^2 como los mostrados en la tabla 1, página 39 y 40 de la descripción de la invención en estudio, son todos sistemas cíclicos alquílicos de seis miembros con un grupo ácido carboxílico terminal.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no encontraría evidente la modificación en la posición 6 del sistema bicíclico, toda vez que para nada son equiparables o equivalentes los grupos fenílicos a los grupos cicloalquílicos mostrados en la invención en estudio.

En este sentido, dirijo la atención del examinador a las páginas 16 a 18 de D1 donde se muestra la tabla 1:

Example No.	R ₁	R ₂
22		-
23		-
24		-
25		
26	-	
27	-	
28		
29		-
30		
31		-
32		

Example No.	R ₁	R ₂
15		
16		-
17		-
18		
19	-	
20	-	
21		-

Example No.	R ₁	R ₂
33		-

En ella se enseña claramente como los sustituyentes preferidos para la posición 6 del sistema bicíclico de la fórmula I en esta referencia es un grupo NH_2 , un grupo fenílico, un grupo $-OSO_2CF_3$, un grupo $-C=CH_2$ ó un grupo $-C\equiv H$. Esto no conduciría de manera evidente a las sustituciones planteadas en la solicitud en estudio.

130
130

Es así que, también resulta lógico pensar que el solicitante no tendría porqué realizar ensayos comparativos entre estos compuestos y los de la presente invención, pues son muy diferentes en relación con la clase de sustituyentes en la posición 6.

Con relación al proceso revelado en la nueva reivindicación 9, me permito señalar que gracias a la introducción de las condiciones específicas a las cuales se lleva a cabo dicho proceso, se logra realzar el nivel inventivo del mismo, sobre las enseñanzas de D1.

De otra parte, quizás una persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la materia de la presente invención a través de un análisis retrospectivo de la materia divulgada en esta solicitud, es decir, de la misma manera como al parecer lo hizo el examinador de este caso. En este sentido, resulta pertinente recalcar que esta clase de enfoque, también llamado en el ámbito de la propiedad intelectual como hindsight, no es procedente para realizar el análisis de la altura inventiva de una invención, toda vez que es evidente que el examinador no está haciendo un esfuerzo por colocarse justo en el momento antes de la fecha de prioridad de esta solicitud y desde ahí juzgar si realmente hubiera sido evidente o no la forma como el solicitante resolvió el problema de proveer inhibidores novedosos de PDE 4.

El examinador debió juzgar la actividad inventiva de la invención mediante el planteamiento y la respuesta a las siguientes preguntas:

- 1) ¿Estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- 2) ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica? y
- 3) ¿de prever el resultado?

En cuanto a la pregunta del numeral 1), me permito manifestar que un técnico de conocimientos medios posiblemente hubiera estado en la capacidad de plantearse el problema de proveer inhibidores de PDEIV, a partir de lo revelado en D1.

No obstante la respuesta al numeral 2), es negativa, pues una persona versada en la materia aunque con el problema planteado en mente, no hubiera pensado en solucionarlo de la manera como se realiza en la presente invención, es decir, novedosos compuestos derivados de 8-aril-1,7-naftiridina de fórmula (I) en los cuales la posición 6 se encuentra sustituida por un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono que está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono y aminocarbonilo, toda vez que las enseñanzas de la técnica anterior sugieren sustituciones de tipo aromático sobre la posición 6 de la estructura central.

131

Respecto a la pregunta del numeral 3), la persona de conocimientos medios no hubiera podido prever el resultado de la presente invención, ya que como se expuso más arriba, en el ensayo de inhibición de Isoenzima PDE4 los compuestos representativos 1, 3, 10, 12, 14, y 15 de la solicitud en estudio mostraron una concentración de IC₅₀ 38, 9, 25, 21, 57, y 9 nM, respectivamente, para la inhibición de PDE4D, es decir, que estos compuestos mostraron selectividad para la inhibición de la isoenzima PDE4D que para las isoenzimas PDE4A, PDE4B y PDE4C.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia no hubiera encontrado obvio o evidente el sustituir grupos aromáticos por grupos cicloalquílicos en la posición 6 y mucho menos prever o llegar de manera evidente a los resultados en términos de inhibición de la isoenzima PDE4D, como así se establece en la página 19, entre las líneas 1 a 9 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

De lo anterior, se puede concluir que la presente invención sí tiene altura inventiva, ya que la respuesta es negativa para dos de las tres preguntas en el presente caso y según la “*Guía para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes*” de la OMPI de 1982, basta con que una de las tres respuestas sea negativa para que exista la actividad inventiva.

En conclusión, me permito manifestar que a la luz de los argumentos anteriormente expuestos y de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, los novedosos compuestos de la presente invención sí tienen altura inventiva sobre las enseñanzas de la referencia D1, motivo por el cual solicito que se proceda a conceder el privilegio de patente para la invención de la referencia.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

135
172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-052629- -00005-0000

Fecha: 2008-05-14 15:04:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35,533
FECHA : MAYO 6 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693055	06/05/2008	14,897,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO	
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
			TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

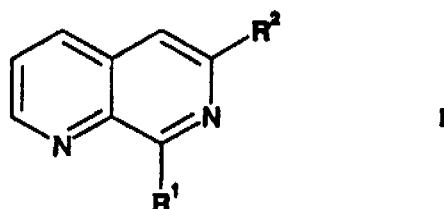
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

~~133~~
153

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



en forma libre o de sal, en donde:

R¹ es fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halógeno, carboxi, o aminocarbonilo, y opcionalmente por alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, o R¹ es fenilo sustituido por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, o tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R² es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxi, alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o aminocarbonilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R¹ es fenilo sustituido por un sustituyente seleccionado a partir de ciano, halógeno, carboxi, o aminocarbonilo *meta* para el anillo de naftiridina indicado, y opcionalmente por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono *orto* para el anillo de naftiridina indicado, o R¹ es fenilo sustituido por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono *meta* para el

134
1-4

anillo de naftiridina indicado, y

R^2 es cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono no sustituido o sustituido por uno o mas substituyentes seleccionados a partir de carboxi y alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es fenilo sustituido por dos substituyentes seleccionados a partir de ciano, halógeno, carboxi, o aminocarbonilo *meta* para el anillo de naftiridina indicado, y opcionalmente por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono *orto* para el anillo de naftiridina indicado, o R^1 es fenilo sustituido por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono *meta* para el anillo de naftiridina indicado, y

R^2 es cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono no sustituido o sustituido por uno o más substituyentes seleccionados a partir de carboxi y alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es fenilo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres substituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -SO-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, y haloalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, o fenilo fusionado con un anillo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo, de los cuales hasta 4 pueden ser átomos de carbono, y hasta 4 pueden ser átomos heterogéneos; y

P

138
155

R^2 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en carboxi y carboxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es fenilo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -SO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo fusionado con un anillo heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos del anillo, de los cuales hasta 4 pueden ser átomos de carbono, y hasta 2 pueden ser átomos heterogéneos; y

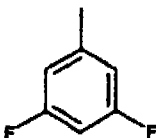
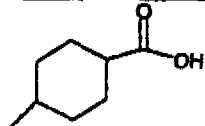
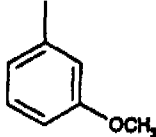
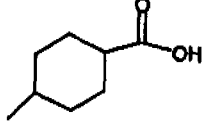
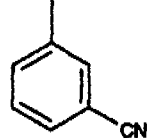
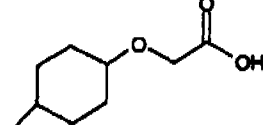
R^2 es cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en carboxi y carboxialcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

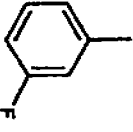
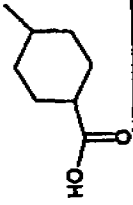
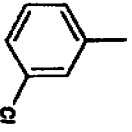
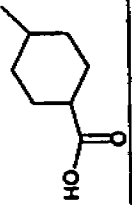
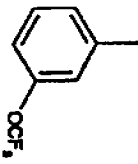
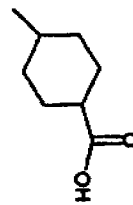
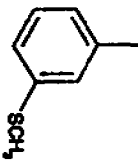
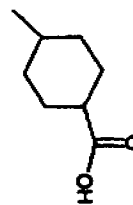
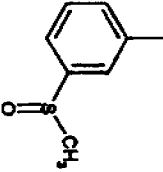
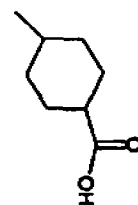
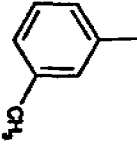
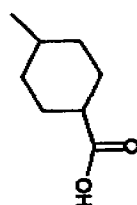
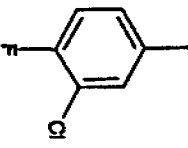
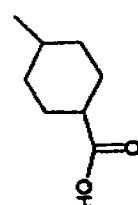
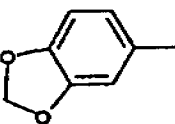
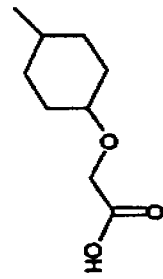
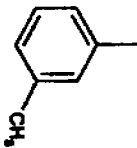
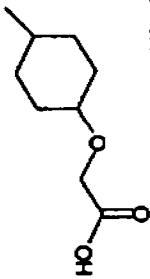
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, sal potásica del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ácido 4-[8-(3-carbamoil-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ácido 3-[6-(4-carboxi-ciclohexil)-[1,7]naftiridin-8-il]-benzoico, etiléster del ácido 4-[8-(5-

136
156

fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ácido 4-[8-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ó sal sódica del ácido 4-[8-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

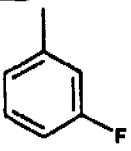
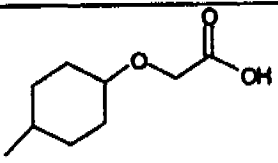
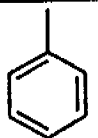
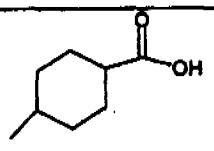
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son como se enlistan en la siguiente tabla:

Ej	R^1	R^2
9		
10		
11		

12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

134
137

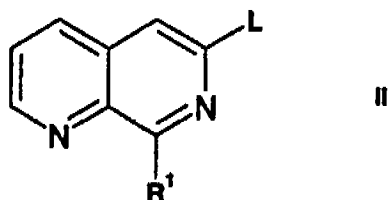
138
139

21		
22		

8. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en forma libre o de sal, caracterizado porque comprende:

(i) (A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en forma protegida o desprotegida, en donde R^1 es como se define anteriormente en la presente y L es un halógeno o un grupo sulfoxiloxi alifático o aromático, con un compuesto de la fórmula III:



en forma protegida o desprotegida, en donde R^2 es como se definió anteriormente en la presente, y X es un grupo YM- en donde

14

39
139

YMR^2 se puede formar *in situ* mediante la reacción del metal M y el haluro YR^2 ; en donde M es zinc, en la presencia de dibromoetano y un haluro de trialquilsililo, siendo la temperatura de reacción desde 25°C a 50°C , siendo X reactivo con L en la fórmula II para formar un enlace directo entre R^2 y el anillo de naftiridina indicado, seguido por desprotección si se requiere, o

(B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R^2 es cicloalquilo sustituido por un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, para convertir el grupo alcóxicarbonilo en un grupo carboxi, y

(ii) recuperar el producto en forma libre o de sal.

15

140
~~140~~

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	04 - 052629
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10758
	Folios	7

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/EP02/12300
Fecha de Presentación Internal.	Noviembre 04 de 2002

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

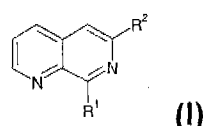
- | | | | |
|------|-----------------------------------|--|--|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 12 a 59 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 60 a 66
Folios: 133 a 139 | como se radicó inicialmente
modificadas |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | REINO UNIDO 0126511.5 del 05 de Noviembre de 2001
REINO UNIDO 0209882.0 del 30 de Abril de 2002 | |
| 1.6 | <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios: 125 a 139 | |

2. Objeto de la invención

- Título: **"DERIVADOS DE NAFTIRIDINA, SU PREPARACION Y SU USO COMO INHIBIDORES DE ISOENZIMA FOSFODIESTERASA 4 (PDE4)"**

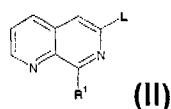
El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

- **Reivindicaciones de la 1 a la 7:** Un Compuesto de fórmula (I):

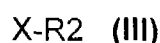


- **Reivindicación 8:** Una Composición Farmacéutica, de un compuesto de fórmula (I)
- **Reivindicación 9:** Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), así:

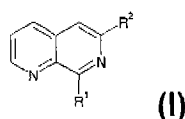
- (i) (A) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



Con un compuesto de fórmula (III):



- (B) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I):



Donde R2 es cicloalquilo sustituido por un grupo alcóxicarbonilo para convertirlo en un grupo carboxi

- (ii) Recuperar el producto en forma libre o de sal

El **problema planteado en la presente solicitud** es suministrar compuestos que sean inhibidores de Isoenzima fosfodiesterasa 4 (PDE4); los cuales sean útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por PDE4, en particular condiciones inflamatorias; y el tratamiento puede ser sintomático o profiláctico.

Para **resolver este problema técnico**, la **solicitud en estudio proporciona** un compuesto de fórmula (I), una composición farmacéutica del mismo y su respectivo proceso de preparación.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/4375**.

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

- El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontró falta de sustento debido a que:

- En el capítulo descriptivo folio 30, en la parte de la actividad de los "AGENTES DE LA INVENCION" los compuestos de los Ejemplos: 1, 3, 10, 12, 14 y 15 presentan valores de IC50; pero no están presentando valores comparativos que muestren estos resultados como superiores con respecto al estado del arte; por tanto, estos ejemplos no son suficientes y no pueden extrapolarse para todos los compuestos que se desean proteger.
- El capítulo descriptivo, por tanto no es explícito ni concreto en cuanto a las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica.

4.2. **Reivindicaciones** (artículo 30 D 486)

- En las **Reivindicaciones** de la **1** a la **5**: en éstas, se pretende proteger un compuesto de fórmula (I), el cual de acuerdo a la definición de sus radicales brinda múltiples compuestos; y de los mismos en el capítulo descriptivo no se presentan resultados de actividad farmacológica, únicamente se presentan resultados para 6 compuestos. Tampoco se encuentran ejemplos que tengan:
 - ✓ **R1=** Fenilo no sustituido, fenilo sustituido con carboxi, aminocarbonilo o hidroxilo
 - ✓ **R2=** El cicloalquilo en todos los ejemplos, siempre es ciclohexilo. El cicloalquilo sustituido por alquilo, alcoxicarbonilo o aminocarbonilo
- En la **Reivindicación 7**: Se pretende proteger en ésta 14 compuestos, de los cuales únicamente cuatro (4) presentan resultados de actividad (10, 12, 14 y 15) en cuanto a su acción farmacológica; el 11, 16, 19 20 y 21 no se encuentran soportados en la reivindicación uno (1).
- En la **Reivindicación 4**: la expresión: "átomos heterogéneos", no es concisas; por tanto no permiten delimitar allí la materia a proteger; de igual manera en la misma se encuentran algunos sustituyentes que no se encuentran soportados en la reivindicación 1 como son: fenilo fusionado con anillo heterociclo.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el verdadero alcance de su invención.

5. 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: **Noviembre 05 de 2001**

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; **aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:**

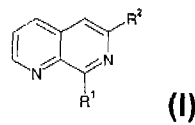
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 98/18796	NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES	Mayo 07 de 1998

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

- Reivindicaciones de la 1 a la 7: Un Compuesto de fórmula (I):



- Reivindicación 8: Una Composición Farmacéutica
- Reivindicación 9: Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I)

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-052629	D1 = WO 98/18796
1. Un Compuesto de fórmula (I): <chem>R1c1nc2cc(R2)ccn2c1</chem> (I) R1= Fenilo sustituido por uno o más sustituyentes, ciano, halógeno, carboxi o aminocarbonilo y opcionalmente por alcoxi C1-8, ó Es Fenilo sustituido por alcoxi C1-4, hidroxi o tioalquilo de C1-4 R2= Es un grupo cicloalquilo de C1-3 no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes de alquilo C1-4, carboxi, alcoxicarbonilo C1-8 o aminocarbonilo	1. Un Compuesto de fórmula (I): <chem>R1c1nc2cc(R2)ccn2c1</chem> (I) R1= Es fenil, bencil, 3-nitrofenil, 3-clorofenil, 3-cianofenil, 3-(tetrazoil) fenil, benzofurazanil o benzotiofurazanilo. R2= Es hidroxi, amino, trifluorometasulfonil, alilo, alquil, alquenil, alcoxi, aril, aralquil, ariloxi, amino, arilamino, diarilamino, dialquilamino, alcaril, arilamido o alcamido, y esteres y amidas de estos. Folios 116 y 117
2. Una Composición Farmacéutica, de un compuesto de fórmula (I)	2. Una Composición Farmacéutica, de un compuesto de fórmula (I) Folios 113 y 115

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I): (i) (A) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II): (II) En forma protegida o desprotegida, R1 es como esta ya definido, L es un halógeno o un grupo sulfonyloxi alifático o aromático, con un compuesto de fórmula (III): X-R2 (III) En forma protegida o desprotegida, R2 es como esta ya definido, y X= es un grupo YM-, en donde YMR2 se puede formar <i>in situ</i> mediante la reacción del metal M y el haluro YR2; en donde M=Zinc, en presencia de dibromoetano y un haluro de trialquilsililo, temperatura de reacción de 25 °C a 50°C; siendo X reactivo con L en la fórmula II para formar un enlace directo entre R2 y el anillo de naftiridina (B) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I): (I) Donde R2 es cicloalquilo sustituido, por un grupo alcocarbonilo en un grupo carboxi (ii) Recuperar el producto en forma libre o de sal	3. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I): El compuesto de fórmula (I) se puede preparar, por medios convencionales. Como puede ser: Haciendo reaccionar 2-ciano-3-piridilacetnitrilo con: (a) Con un ácido; por ejemplo H-A, siendo A un halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (III): III A partir de éste, pueden derivarse compuestos de la invención; como por ejemplo, por una reacción de acoplamiento cruzado, usando reactivos adecuados para formar un enlace C-C. Usando por ejemplo una reacción de Stille, Suzuki o Heck. Es decir haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con... + YR8 En donde Y representa un grupo de salida y R8 en este caso un grupo arilo; y así obtener el correspondiente compuesto de fórmula (IV): IV El grupo NH2 es susceptible de reacciones adicionales; reactivándolas con grupos adecuados. (b) Con un reactivo de Grignard, por ejemplo R8-MgBr, siendo R8 el resto del arilo; para así obtener el compuesto de fórmula (IV) (c) Con una mezcla de metal alcalino-alcohol; para obtener el compuesto de fórmula (IV) Folios 108 a 112
---	--

Compuestos de fórmula (I):

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a un compuesto de fórmula (I) el cual corresponde a derivados de 8-aril-1,7-naftiridina; el **documento del estado de la técnica más cercano** es **D1**, ya que divulga compuestos derivados de 8-aril-1,7-naftiridinas las cuales son inhibidores de la fosfodiesterasa PDE IV.

La **única diferencia con D1 de la presente solicitud** es que en ésta, los sustituyentes en posición 6 del anillo de la 1,7-naftiridina correspondiente a **R2**, refiere a sistemas cíclicos alquílicos de seis miembros. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en **D1** y motivado por tales sugerencias, **R2** puede ser una de muchas posibilidades de selección; para así poder desarrollar compuestos derivados de 8-aril-1,7-naftiridina con sustituciones diferentes a los ya conocidos en el estado del arte, conociendo los fundamentos de la síntesis orgánica y las propiedades de las Naftiridinas, sabe que por ejemplo, éstas pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos en el estado del arte y en su conocimiento básico hubiese llegado a obtener los compuestos correspondientes a ésta solicitud; de manera que **un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva** para la obtención de estos compuestos.

En el capítulo descriptivo, en el folio 43 de la presente invención, muestra la descripción de las realizaciones preferidas a través de veintidós (22) ejemplos, en los que muestra la manera de obtenerlos y estos, basándose en la 6-amino-8-bromo-1,7-naftiridina en ellos utilizada y la cual se prepara con base a **D1**; en vista a que no existen datos comparativos con compuestos iguales o de similar actividad a los ya conocidos en el estado del arte, por ejemplo con los compuestos del documento **D1**, no es posible determinar ni reconocer la ventaja inesperada que los compuestos de la invención presentan y estos que impliquen un salto cualitativo en relación con la técnica existente, ya que tanto los de la solicitud como los de **D1** son inhibidores de la Isoenzima PDE IV. Por tanto El efecto técnico que en la solicitud se dice presenta los compuestos de fórmula (I), no puede determinarse porque la descripción no presenta datos en tal sentido.

Ya que **no hay un efecto técnico apreciable** ni datos en la memoria descriptiva que así lo confirmen, no se logra ver la diferencia con **D1**; el **Problema Técnico Objetivo** fundamental de la Invención Reivindicada **no puede definirse por lo tanto**, en suministrar compuestos que sean inhibidores de Isoenzima fosfodiesterasa 4 (PDE4); y los cuales sean útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por PDE4, en particular condiciones inflamatorias.

Así que, el problema planteado en la solicitud, **sería solucionado fácilmente por el experto en la materia** ya que hubiese sido obvio obtener el compuesto de fórmula (I), teniendo en cuenta **D1**.

Proceso para la preparación de un Compuesto de fórmula (I):

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I); el **documento del estado de la técnica más cercano** es **D1**, porque divulga un Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), divulgando reacciones convencionales como por ejemplo: con un ácido, con un reactivo de Grignard, con una mezcla de metal, entre otros, como ya conocidos en el estado de la técnica.

La **única diferencia con D1 de la presente solicitud** es que en la solicitud el proceso de preparación para obtener el compuesto de fórmula (I) utiliza grupos funcionales protegidos o grupos protectores de acuerdo a la naturaleza de **R2**. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en **D1** y motivado por tales sugerencias y en su conocimiento básico de la síntesis orgánica y del estado del arte hubiese llegado a definir un método similar, de manera que **un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva** para dicho proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I).

Ya que **no hay un efecto técnico apreciable** ni datos en la memoria descriptiva que así lo confirmen; el **Problema Técnico Objetivo** fundamental de la Invención Reivindicada **no puede definirse**, en suministrar compuestos que sean inhibidores de Isoenzima fosfodiesterasa 4 (PDE4); y los cuales sean útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por PDE4, en particular condiciones inflamatorias.

Así que, el problema planteado en la solicitud, **sería solucionado fácilmente por el experto en la materia** ya que hubiese sido obvio plantear un proceso de preparación similar y/o alternativo teniendo en cuenta **D1**.

Por tanto, **Carecen de Nivel Inventivo: el Compuesto de fórmula (I), el Proceso de preparación del mismo y la Composición farmacéutica;** ya que son **alternativos** a los previamente conocidos en el estado de la técnica.

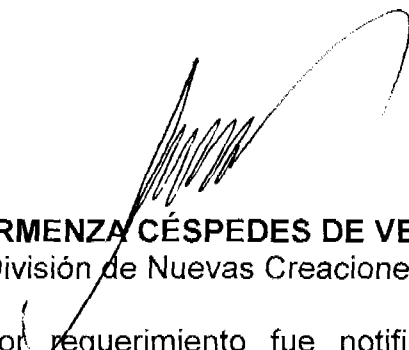
7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 98/18796	De la 1 a la 9	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
22 AGO 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 1784

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202080