

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.



No. 11-164352-00007-0000

Fecha: 2013-07-17 16:43:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Re: PI.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE IMIDAZOL COMO ANTAGONISTAS DE MGLUR5".-Clase C07D 401/04.-Expediente número 11-164.352.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 23 de Abril de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **6922**, en relación con la Claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la Novedad 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

El señor Examinador señala que la reivindicación 22 actualmente presentada carece de claridad, por cuanto el procedimiento que se pretende reclamar no está definido mediante alguna etapa o alguna condición específica en que debiera realizarse.

Adicionalmente, afirma que, las reivindicaciones 1 a 21, carecerían de concisión por cuanto las definiciones de los radicales para la fórmula I estarían descritos en términos de géneros funcionales.

A este respecto me permito manifestar que, tomando en consideración estas objeciones, es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que este se refiera de una manera clara a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con las mencionadas modificaciones, me permito resaltar que estas de ninguna manera se constituye en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como única finalidad definir más claramente la invención en concordancia con las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación.

- **Reivindicación 1.** Se ha modificado de manera tal, que el **alcance de la invención queda restringido**, dichas modificaciones están soportadas en la reivindicación 1 actualmente presentada, e incluye una restricción de las definiciones correspondientes a los radicales R^2 y R^3 , y también de m.
- **Reivindicación 2.** Se ha limitado su alcance realizando una restricción de las definiciones para los radicales R^2 , R^3 , R^5 y R^6 también de m. Así mismo, se ha eliminado la referencia a Z.
- **Reivindicaciones 3 y 4.** Corresponden respectivamente a las actualmente presentadas.
- **Reivindicación 5.** Se ha limitado su alcance realizando una restricción de las definiciones para los radicales R^2 , y R^3 también de m. Así mismo, se ha eliminado la referencia a Z y a R^6 .
- **Reivindicaciones 6 a 15.** Corresponden respectivamente a las actualmente presentadas.
- **Reivindicación 16.** Se ha limitado su alcance realizando una restricción de las definiciones para los radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^6 . Así mismo, se ha eliminado la referencia a X, Y, y R^5 .
- **Reivindicaciones 17 y 18.** Corresponden respectivamente a las actualmente presentadas.
- **Reivindicación 19.** Se ha limitado su alcance realizando una restricción de las definiciones para los radicales R^1 , R^2 , R^3 y R^6 . Así mismo, se ha eliminado la referencia a X, Y, y R^5 .
- **Reivindicaciones 20 y 21.** Corresponden respectivamente a las actualmente presentadas.
- **Reivindicación 22.** Ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **21 reivindicaciones**, las cuales se refieren a realizaciones preferidas de la invención que cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NOVEDAD DE LA SOLICITUD.**

De otra parte, el Señor Examinador asegura que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 21 sería anticipada por las enseñanzas del documento **WO2005118568 (D1)**.

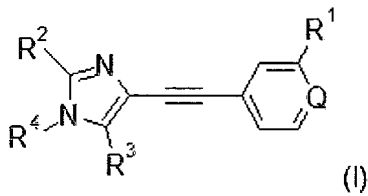
A este respecto el Señor Examinador indica que las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un compuesto de fórmula general I.

Sobre este particular me permito señalar que **se ha restringido la reivindicación 1**, de tal manera que se hacen aún más evidentes las diferencias entre los compuestos derivados de la fórmula 1 del documento D1 y los compuestos de la invención.

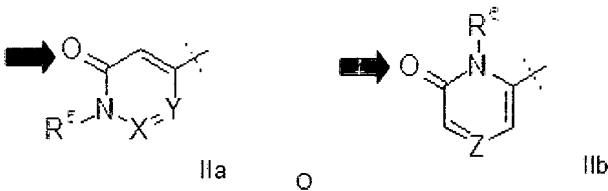
En conexión con lo anterior me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que dentro del ámbito de las patentes es aceptado que una reivindicación que reclama un compuesto particular solo puede ser anticipada si el arte previo revela **exactamente** el mismo compuesto. Por lo tanto, si existen diferencias estructurales entre el compuesto reclamado y aquel del arte previo, no puede considerarse como afectado el requisito de novedad.

En este sentido me permito muy respetuosamente resaltar que contrario a lo que afirma el señor Examinador si existen marcadas diferencias entre los compuestos de D1 y los que son objeto de la presente invención.

Al respecto, es importante destacar que la principal diferencia entre los compuestos de la presente invención y los de D1, es que en los compuestos de la invención el radical R⁴, se elige entre las estructuras de la formula IIa ó IIb:



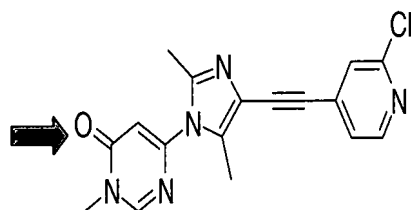
En donde R4 es:



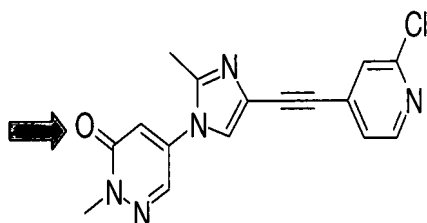
Se evidencia claramente, que **dicho heteroarilo está siempre sustituido por un grupo oxo** (Ver flecha roja).

En conexión con lo anterior, a través de la siguiente tabla comparativa, me permito llamar la atención del señor Examinador sobre las diferencias entre algunos compuestos de la invención cuando se comparan con los compuestos más cercanos divulgados en el documento D1:

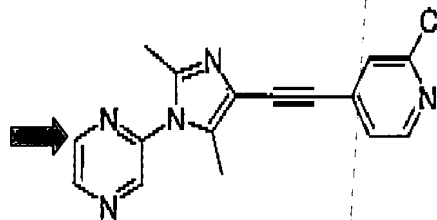
Compuestos de la Invención	Compuestos del documento D1
Ejemplo 7 4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona	Ejemplo 15 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-metil-piridina
Ejemplo 18 6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona	Ejemplo 23 2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-piridina

Ejemplo 46

6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona

Ejemplo 22

5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona

Ejemplo 18

2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-pirazina

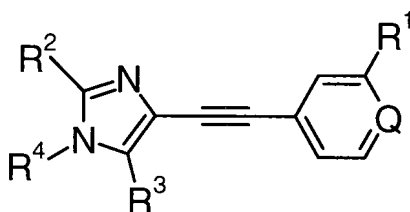
En vista de lo anterior, es importante resaltar que, dado que los compuestos de fórmula I de la reivindicación 1 y los compuestos revelados en el documento D1 son claramente diferentes, una persona versada en la materia no podría de ninguna manera considerar que la revelación de D1 sería una anticipación de la presente invención.

5. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 22 de la presente invención carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos: **WO2005/118568 (D1)** y **US7452909 (D2)**.

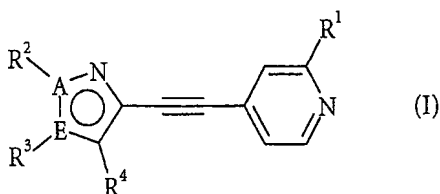
En respuesta a lo anterior, y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

- La solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger compuestos de fórmula I, los cuales son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son efectivos en el tratamiento de o la prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5. (Ver: pág. 4, líneas 4 a 8):



(I)

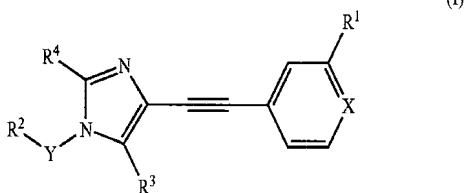
- Por su parte el documento D1 hace referencia a derivados de diazol según la fórmula I:



(I)

El documento D1 establece que dichos compuestos son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato. (Pág. 2, líneas 1 a 4).

- De otro lado, el documento D2 hace referencia a compuestos derivados de imidazol de fórmula I, los cuales son usados para el tratamiento y prevención de desórdenes mediados por el receptor mGluR5.



(I)

5.1 Diferencias entre la solicitud en cuestión y la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

- En el examen realizado, el Señor Examinador asegura que la diferencia entre los compuestos de la invención y aquellos divulgados en el documento D1, consiste en la ausencia de un grupo alcoxi y alquilo; y que por su parte la diferencia entre los compuestos de la invención y aquellos divulgados en el documento D2, consiste en la presencia de un radical Y.

Frente a los señalamientos anteriores, muy respetuosamente me permito resaltar nuevamente que la diferencia sustancial entre los compuestos de la invención y los de D1, consiste en **la presencia de un grupo oxo como sustituyente del heteroarilo unido al imidazol en los compuestos de la invención.**

Así mismo, considerando los compuestos del documento D2, es claro que sumado a la diferencia mencionada por el señor Examinador en cuanto a la ausencia del sustituyente Y (cadena alquílica) en los compuestos de la invención, se debe tener en cuenta que los compuestos de la invención poseen **un grupo oxo como sustituyente del heteroarilo unido al imidazol en los compuestos de la invención** sustituyente que no se menciona dentro del documento D2.

En conexión con el examen de patentabilidad realizado, el señor Examinador señala que una persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los sustituyentes faltantes para el radical R1 los cuales serían revelados por D2, dentro de los compuestos de D1 para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Sin embargo, me permito resaltar que como se observa en los párrafos anteriores, existen diferencias estructurales significativas entre los compuestos revelados en los documentos citados y aquellos que son reclamados por la solicitud en estudio que hacen que la persona versada en la materia **NO** pueda derivar de manera evidente las enseñanzas de estos documentos, solos o en combinación, para obtener los compuestos de la invención, especialmente como se encuentran definidos en el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial.

- Por otro lado, el señor Examinador afirma que no se aprecia un efecto sorprendente para los compuestos de la invención en comparación con los compuestos reportados en los documentos D1 y D2.

Frente a lo anterior, es sumamente importante resaltar que **los compuestos de la presente invención son más adecuados o convenientes para el uso como agentes farmacéuticos, que los compuestos de las anterioridades citadas, debido a que poseen propiedades fisicoquímicas mejoradas.**

En consecuencia, **dichas propiedades mejoradas se traducen en una mayor fracción libre del compuesto vs el tejido cerebral, y mejores propiedades de penetración cerebral, lo cual es de suma importancia para los antagonistas mGluR5, ya que se espera que estos actúen en el sistema nervioso central.**

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito resaltar los siguientes argumentos, que son de ayuda para comprender las ventajas de los compuestos de la invención sobre los compuestos divulgados en las anterioridades citadas.

Es así que, es de gran importancia destacar que el potencial de penetración puede ser medido por los valores de LogD, en donde el coeficiente de distribución (D) o el coeficiente de partición (P) es la relación de las concentraciones de un compuesto en las dos fases de una mezcla de dos solventes inmiscibles en el equilibrio, de aquí que esos coeficientes son una medida de la solubilidad diferencial de los compuestos entre esos dos solventes.

Normalmente, uno de los solventes elegidos es agua, mientras que el otro solvente suele ser un solvente hidrofóbico como el octanol. Ambos coeficientes (D) o (P) son una medida de cuán hidrofóbico o hidrofílico es un compuesto.

Ya en el campo médico, los coeficientes de partición son usados por ejemplo, en la estimación de la distribución de un fármaco en el cuerpo. Es así que, los fármacos hidrofóbicos con grandes coeficientes de partición se distribuyen principalmente a los compartimentos como la bicapa lipídica de las células, mientras que los fármacos hidrofílicos (es decir, con bajos coeficientes de partición) se distribuyen hacia los compartimentos hidrofílicos como la sangre.

Consecuentemente, el coeficiente de distribución de un fármaco, afecta fuertemente que tan fácil dicho fármaco puede alcanzar su blanco en el cuerpo, y además qué tan fuerte será el efecto que tendrá una vez llegue a su objetivo, y cuánto tiempo permanecerá en el cuerpo en una forma activa.

De esta forma, es importante resaltar que el valor de LogD es la relación entre la suma de las concentraciones de todas las formas del compuesto (formas ionizadas o no ionizadas) en cada una de las dos fases. Para la medida del coeficiente de

distribución, el pH de la fase acuosa se mantiene en un valor específico con el uso de un buffer. El logaritmo de la relación de la suma de las concentraciones de las diferentes formas del soluto en un solvente, y la suma de las concentraciones de sus formas en un segundo solvente, es lo que se conoce como Log D:

$$\text{Log } D_{\text{octanol/agua}} = \log \frac{([\text{solute}]_{\text{octanol}})}{([\text{solute ionizado}]_{\text{agua}} + [\text{solute no ionizado}]_{\text{agua}})}$$

Adicionalmente, Log D es dependiente de pH, por lo tanto en nuestro caso, el pH de interés particular es de 7.4, que es el pH de la sangre.

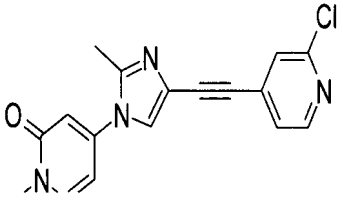
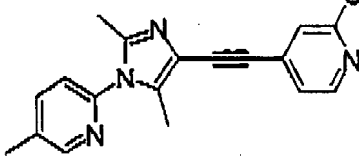
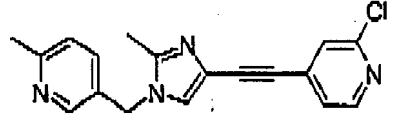
Muy respetuosamente me permito resaltar que es de gran importancia tener en cuenta que durante muchos años para la experimentación con este tipo de moléculas que actúan en el sistema nervioso central, solo se tenía en cuenta la proporción de fármaco en cerebro vs sangre, por esa razón, entre más grande fuera dicha relación era mejor, sin embargo, en muchos casos la concentración total de fármaco en cerebro no tenía ninguna relación con la unión al receptor o con la farmacodinamia del fármaco.

Por lo anterior, es necesario que el señor Examinador conozca que los datos consignados en la siguiente tabla fueron obtenidos usando un protocolo simplificado de experimentación, en el que los valores de concentración cerebral de fármaco, los cuales se miden durante los experimentos in vivo, se corrigen para la fracción no unida de fármaco medida a través de experimentos in vitro utilizando tejido cerebral homogenizado o cortes de tejido del cerebro, con el fin de obtener una estimación de la concentración no unida cerebro, también expresado como fracción libre%, lo cual ha demostrado brindar una mejor correlación respecto de la unión al receptor o la farmacodinamia de la molécula.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la siguiente tabla, se muestran los valores para el coeficiente de distribución LogD así como los valores para el coeficiente de distribución en el tejido cerebral LogK y el porcentaje de fracción libre para los compuestos de la presente invención en comparación con los compuestos estructuralmente similares divulgados en los documentos del arte previo que fueron citados en el examen de patentabilidad.

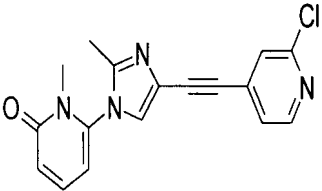
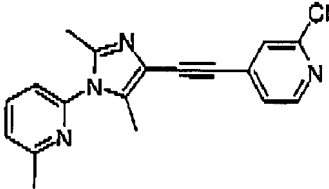
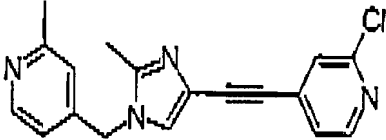
Dichos resultados revelan que los compuestos de la invención tienen valores de LogD consistentemente más bajos (aproximadamente 1-2 unidades logarítmicas) que los compuestos estructuralmente similares divulgados en los documentos D1 y D2.

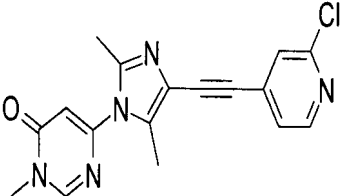
Así mismo, se evidencia que los valores resultantes de logK son claramente más bajos para los compuestos de la presente invención, esto sumado a lo que se observa a través del porcentaje de fracción libre en tejido cerebral homogenizado, muestra una clara superioridad de dichos compuestos de la invención comparados con los compuestos de D1 y D2 y otros compuestos similares.

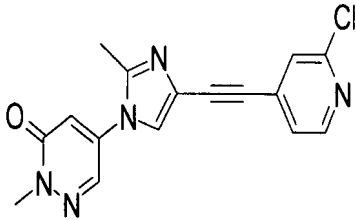
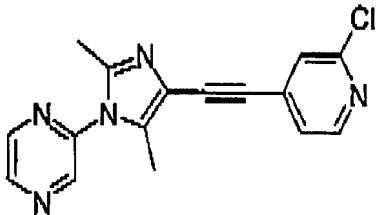
Estructura y nombre IUPAC	LogD (pH 7.4)	LogK	% Fracción libre
Ejemplo 7 de la presente solicitud  4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona	1.69	0.43	27.1
Eiemplo 15 Documento D1  2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-5-metil-piridina	3.26	1.56	2.7
Ejemplo 8 Documento D2  4-[1-(2-metil-piridin-5-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina	2.87	0.7	16.6

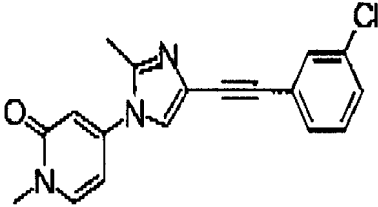
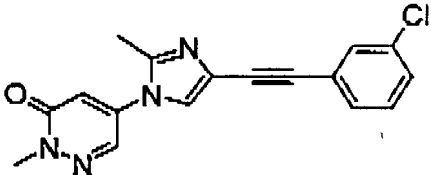
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

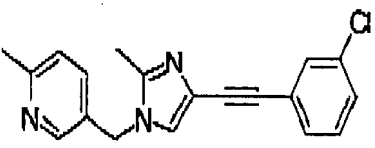
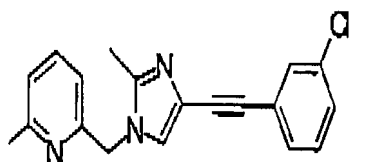
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Estructura y nombre IUPAC	LogD (pH 7.4)	LogK	% Fracción libre
Ejemplo 18 de la presente solicitud  6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona	1.43	0.26	35.5
Ejemplo 23 Documento D1  2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-6-metil-piridina	3.26	1.60	2.5
Ejemplo 20 Documento D2  4-[1-(2-metil-piridin-4-ilmetil)-2-metil-1H-imidazol-4-iletinil]-2-cloro-piridina	2.74	0.70	16.6

Estructura y nombre IUPAC	LogD (pH 7.4)	LogK	% Fracción libre
Ejemplo 46 de la presente solicitud  6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-3-metil-3H-pirimidin-4-ona	1.76	0.31	32.9

Ejemplo 22 de la presente solicitud  5-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona	1.62	0.43	27.1
Ejemplo 18 Documento D1  2-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il]-pirazina	2.63	1.09	7.5

Estructura y nombre IUPAC	LogD (pH 7.4)	LogK	% Fracción libre
Ejemplo 2 de la presente solicitud  4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona	3.05	1.54	2.8
Ejemplo 21 de la presente solicitud  5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona	2.92	1.37	4.1

Ejemplo 15 Documento D2  5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-ilmetil]-2-metil-piridina	4.05	2.04	0.9
Ejemplo 6 Documento D2  2-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-ilmetil]-6-metil-piridina	3.94	2.11	0.8

En vista de los datos presentados en la tabla anterior, queda claramente demostrado que los compuestos de la invención tienen valores de LogD consistentemente más bajos (aprox. 1-2 unidades logarítmicas) que los valores presentados para aquellos compuestos estructuralmente similares previamente divulgados en D1 y D2.

Así mismo, los valores medidos de LogK son claramente más bajos para los compuestos de la presente invención, y aún los resultados de fracción libre en tejido cerebral homogenizado para estos compuestos muestran una clara superioridad de los compuestos de la invención con los del arte previo D1 y D2.

Por lo tanto, los compuestos de la invención presentan una clara ventaja con respecto a su mejorado potencial de penetración cerebral debido a sus propiedades fisicoquímicas mejoradas.

En conclusión, resulta evidente y claro que una persona normalmente versada en la materia no lograría obtener los compuestos que se pretenden proteger, los cuales son antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato, a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

De esta manera cabe preguntarse, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, realizara específicamente la sustitución del heteroarilo unido al imidazol particularmente con un grupo oxo, en vez de tomar cualquier otro anillo o cualquier otro sustituyente presente en otros compuestos de D1 o de D2?

Por último, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para llegar a la estructura de la reivindicación 1, sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1 y D2, y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas modificaciones resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

5.2 La evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente en la Comunidad Andina.

Finalmente, dentro del contexto de lo discutido a lo largo del presente memorial 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.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

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."

De dicho señalamiento es claro que dentro de la Comunidad Andina, para que un documento afecte el nivel inventivo de una solicitud de patente el objeto de dicha solicitud debe ser derivable de manera evidente a partir de las enseñanzas del arte previo, y dicho documento debe brindar una motivación y guía suficientes que conduzcan inevitablemente a obtener la invención.

En vista de lo anterior, dado que a partir de las enseñanzas del documento D1 en combinación con el documento D2 no "salta a la vista de manera clara y directa" los compuestos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos de que las moléculas con las características estructurales particulares de las reclamadas por la solicitud en estudio tendrían una clara ventaja con respecto a su mejorado potencial de penetración cerebral debido a sus propiedades fisicoquímicas mejoradas, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

6. **CONCLUSIÓN.**

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el nivel inventivo de dicho capítulo reivindicatorio modificado, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **21** reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado;

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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.

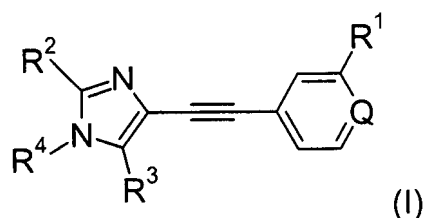
Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula general



en donde

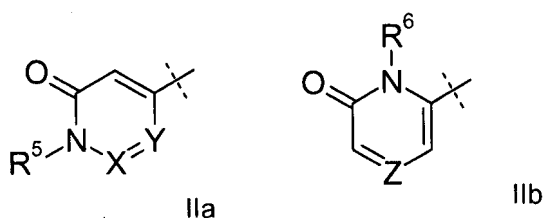
R¹ significa halógeno, alquiloC₁₋₆ ó alcoxiC₁₋₆;

R² significa alquiloC₁₋₆;

R³ significa hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

Q significa -N= ó -CH=;

R⁴ es un grupo de la formula IIa ó IIb



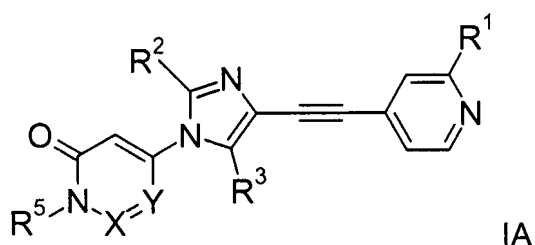
en donde,

X, Y y Z, son, de una forma independiente, -CH= ó -N=; y en donde, solamente una de X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R⁵ y R⁶ son, de una forma independiente, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-(CO)O-alquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-S(O)₂-alquiloC₁₋₆, -(CH₂)_m-C(O)-NR'R'', y en donde, m = 1 y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquiloC₁₋₆;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

2.- Un compuesto de la fórmula IA, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R^1 significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;

R^2 significa alquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} ;

X, Y son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde, solamente una de X ó Y, puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , y en donde, $m = 1$;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

3.- Un compuesto de la fórmula IA, según la reivindicación 2, en donde X e Y son $-CH=$ y R^1 es halógeno.

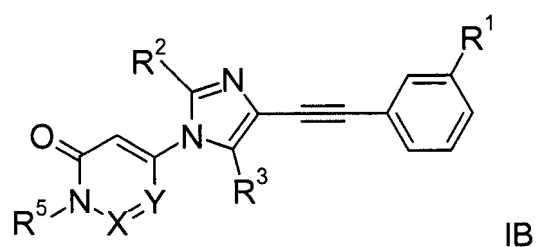
4.- Un compuesto de la fórmula IA según la reivindicación 3, cuyos compuestos son:

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona, ó

4-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

5.- Un compuesto de la fórmula IB, abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R^1 significa halógeno, alquilo C_{1-6} ó alcoxi C_{1-6} ;

R^2 significa alquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-6} ;

X, y Y son, de una forma independiente, $-CH=$ ó $-N=$; y en donde solamente una de X ó Y puede ser un átomo de nitrógeno;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-(CO)O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_m-C(O)-NR'R''$, y en donde, $m = 1$ y R' y R'' son, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

6.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X e Y, son $-CH=$ y R^1 es halógeno.

7.- Un compuesto de la fórmula IB, según la reivindicación 6, cuyos compuestos son:

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1H-piridin-2-ona

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

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona

4-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona ó

4-[4-(3-fluoro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.

8.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X e Y son $-\text{CH}=\text{}$ y R^1 es alquilo C_{1-6} .

9.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 8, cuyos compuestos son

4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-metil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-etil-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

1-(2-metoxi-etil)-4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-1H-piridin-2-ona

etil éster del ácido [4-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il]-acético

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-etil-1H-piridin-2-ona, ó

4-[2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il]-1-(2-metoxi-etil)-1H-piridin-2-ona.

10.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X es $-\text{N}=\text{}$, Y es $-\text{CH}=\text{}$ y R^1 es halógeno.

11.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 10, cuyos compuestos son

5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-ona
5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2,5-dimetil-imidazol-1-il]-2-metil-2H-piridazin-3-
ona
5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-etil-2H-piridazin-3-ona ó
5-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-2-(2-metoxi-etil-2H-
piridazin-3-ona

12.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X es -N=, Y es -CH= y R¹ es alquiloC₁₋₆.

13.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 12, cuyos compuestos son

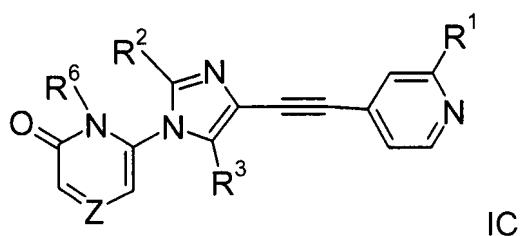
2-metil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona
5-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2-metil-2H-piridazin-3-ona
2-etil-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-ona, ó
2-(2-metoxi-etil)-5-(2-metil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-2H-piridazin-3-
ona

14.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 5, en donde X es -CH=, Y es -N= y R¹ es alquiloC₁₋₆.

15.- Un compuesto de la fórmula IB según la reivindicación 14, cuyo compuesto es

6-(2,5-dimetil-4-m-toliletinil-imidazol-1-il)-3-metil-3H-pirimidin-4-ona.

16.- Un compuesto de la fórmula IC abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R¹ significa halógeno;

R² significa alquiloC₁₋₆;

R³ significa hidrógeno;

Z es -CH= ó -N=;

R⁶ es hidrógeno,

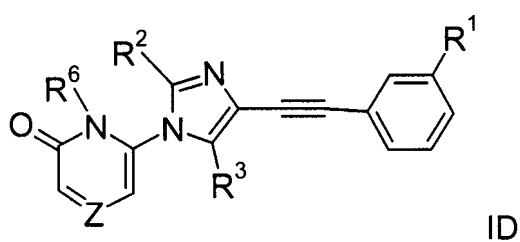
así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

17.- Un compuesto de la fórmula IC según la reivindicación 16, en donde Z es -CH= y R¹ es halógeno.

18. Un compuesto de la fórmula IC según la reivindicación 17, cuyo compuesto es

6-[4-(2-cloro-piridin-4-iletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol.

19.- Un compuesto de la fórmula ID abarcado por la fórmula I, según la reivindicación 1



en donde

R^1 significa halógeno;

R^2 significa alquilo C_{1-6} ;

R^3 significa hidrógeno;

Z es, $-CH=$ ó $-N=$;

R^6 es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

20.- Un compuesto de la fórmula ID según la reivindicación 19, en donde Z es $-CH=$ y R^1 es halógeno.

21.- Un compuesto de la fórmula ID según la reivindicación 20, cuyos compuestos son

6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-piridin-2-ol ó

6-[4-(3-cloro-feniletinil)-2-metil-imidazol-1-il]-1-metil-1H-piridin-2-ona.