

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-066756- -00011-0000

Fecha: 2010-07-01 18:06:37 Dep. 2020 DIR NULVASCH
Fia 11 PATENTELIYII Lve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 412 REPOSPRESRLCU Folios: 59

P-1898

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

Re: Expediente No. **05.066.756**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 20 de abril de 2009, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, de la sociedad **NOVARITS AG**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 28665 emitida el 31 de mayo de 2010 por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

En relación con los argumentos presentados por ese despacho en la resolución impugnada No. 28665, es necesario señalar que carecen de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para poder desvirtuar la novedad de la invención, toda vez que ese despacho cometió un error al no realizar un análisis apropiado de este requisito de patentabilidad, debido a que consideró afectada la materia objeto de la presente invención en vista de un documento donde se hace una revelación generalizada de compuestos de fórmula (I) mediante una fórmula Markush que reporta un sinfín de posibilidades de combinaciones para compuestos de fórmula (I).

1.1 Violación de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.

Consideramos que la resolución impugnada viola los artículos 14 y 16 al no otorgar el beneficio de patente de invención debido a una supuesta carencia de novedad de la materia técnica reclamada en la solicitud en estudio en vista de la divulgación generalizada en D1 (CO 04-1320) cuyo número de publicación internacional es WO02/102782.

RECEIVED
NOTARIA 11 DEL CIRCULO

345-344



En efecto, ese despacho basa su argumentación en el hecho de que a partir de la información proporcionada en D1 se podrían obtener los compuestos reclamados en la solicitud en estudio ya que el patrón de sustitución encontrado por el solicitante para los compuestos reclamados, puede hallarse a partir de diversas combinaciones de sustituciones propuestas en D1. Adicionalmente, la Superintendencia de Industria y Comercio desestimó los datos aportados por el solicitante afirmando que establecer actividad biológica para compuestos ya conocidos no les proporcionaba novedad a los compuestos reclamados en la invención, siendo que D1 no revela de manera expresa ninguno de los compuestos solicitados y mucho menos reporta algún valor de actividad para un compuesto idéntico a los de la solicitud en estudio.

Sobre este particular, es deseo del solicitante decir que la argumentación expuesta en la resolución No. 28665 y en el concepto técnico 3282 del oficio 12171 del 30 de octubre de 2009 son carentes de justificación técnica y legal, toda vez que el solicitante logró demostrar que la invención en estudio, que podría considerarse como una novedosa selección de compuestos a partir de las enseñanzas generalizadas en D1, tiene una selección de compuestos con una actividad novedosa y mejorada sobre aquella reportada en D1, razones por las cuales los compuestos de la presente invención no pueden ser simplemente considerados como una llana selección sino que deben ser vistos como un conjunto novedoso e inventivo de compuestos que no habrían podido ser escogidos de manera evidente a partir de las enormes listas de sustituciones reportadas en D1 que son amplias y generalizadas.

Sumado a lo anterior, el argumento de que en D1 ya se hablaba de valores de inhibición IC_{50} de 50 μM bajando hasta 10 nM, no es un hecho contundente que evidencie que los compuestos de la invención tengan la misma acción que los reportados en D1, ya que, como se demostró en nuestra respuesta del 22 de enero de 2010 y 22 de septiembre de 2009, **los compuestos de acuerdo con la invención en estudio muestran valores de inhibición IC_{50} de alrededor de 1 nM**, lo cual demuestra que los compuestos reclamados resultan ser compuestos con una actividad muy mejorada que aquellos sugeridos en la descripción genérica de D1.

Aún más, como se explicó en nuestro memorial del 22 de septiembre de 2009, los dos compuestos de las reivindicaciones 2 y 4 tienen prioridad que es anterior a la fecha de publicación de D1, de tal manera que no resulta necesario mostrar efectos de superioridad de los mismos, pues son novedosos per se.

De otra parte, es deseo del solicitante señalar que el compuesto del ejemplo 75, cuyo nombre en el título original, estaba involuntariamente errado pero se demostró que la fórmula y los datos físicos evidenciaban que era el compuesto 4-bromo-fenil, presenta otra ventaja específica e inesperada.

396-345

En este sentido, nos permitimos presentar ante ese despacho una copia informal de una declaración realizada por el inventor en Estados Unidos de América en inglés y su respectiva traducción, donde se pone de manifiesto que el compuesto de la reivindicación 3, también mencionado como segundo compuesto en la reivindicación 1 y cuyo nombre es 1-(4-bromo-benzil)-4-8isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona, muestra un perfil farmacocinético superior, en comparación con los ejemplos de la anterioridad citada, que para el caso de la Oficina de Patentes Estadounidense, corresponde al caso No. US2004/0180912 publicada el 16 de septiembre de 2004 y titulada como Derivados de Quinazolina.

En este sentido, es importante señalar que si bien los compuestos de la solicitud en estudio habrían podido ser armados por una persona versada en la materia a partir de la divulgación genérica de D1, también es cierto que dicha persona habría tenido que conocer la presente invención con el fin de lograr un patrón de sustitución idéntico al reportado en la presente invención. Por lo cual, respetuosamente nos permitimos hacer énfasis sobre el hecho que no basta con que una anterioridad genérica pudiera contener dentro de su gran número de posibilidades de variación de los sustituyentes, los radicales específicos de los compuestos de la invención, sino que también sería forzoso demostrar que dicha anterioridad mostrara la manera de combinar dichos radicales para obtener un patrón tan específico de sustitución como el reportado en los compuestos reclamados en la presente invención.

Aún más, como se pone de manifiesto en la Declaración del Doctor Leo Widler, los compuestos ejemplificados de la técnica anterior, es decir en el documento estadounidense US 2004/0180912 que corresponde a la solicitud internacional WO02/102782 (D1) muestran diferencias notorias con los compuestos reclamados en la solicitud negada, como por ejemplo:

- ✓ El compuesto del ejemplo 20 lleva un residuo 6-metoxi en lugar del residuo propargiloxi en la posición 6 y el N-benzilo no se encuentra sustituido.
- ✓ El compuesto del ejemplo 37 incluye el residuo propargiloxi en la posición 6 pero el N-benzilo ha sido reemplazado con un N-isopropilo.
- ✓ El compuesto del ejemplo 80 incorpora tanto un residuo 6-propargiloxi y un grupo N-benzilo pero no incluye la sustitución sobre el anillo aromático benzílico.-
- ✓ Los ejemplos 90 y 120 incorporan un residuo benzilo sustituido dentro de la estructura del ejemplo 80, es así que el Ejemplo 90 incluye un hidroxilo en la posición *para* y el ejemplo 120 incluye un amino en la posición *para*.

REPI
C
INDIA 1 DEL CIRC
DE BOGOTÁ D.C.

- ✓ El compuesto del ejemplo 148 incorpora un residuo N-(4-clorobenzil) dentro del compuesto que contiene un residuo 6-metoxi.
- ✓ El compuesto del ejemplo 149 incorpora el residuo N-(4-bromobenzil) dentro de un compuesto que contiene un residuo 6-metoxi
- ✓ El compuesto del ejemplo 150 introduce un residuo N-(4-fluorobenzil) en un compuesto que contiene un residuo 6-metoxi.
- ✓ El compuesto del ejemplo 152 incorpora un residuo N-(4-metoxibenzil) en un compuesto que contiene un residuo 6-metoxi.
- ✓ El compuesto del ejemplo 153 introduce un residuo N-(4-hidroxibenzil) en un compuesto que contiene un residuo 6-metoxi.
- ✓ El compuesto del ejemplo 154 incorpora un residuo 4-(4-trifluorometilbenzil) dentro de un compuesto que tiene un residuo 6-metoxi.

Por lo tanto, contrario a lo manifestado por ese despacho, la invención cumple a cabalidad con el requisito de novedad pues los compuestos reclamados en la solicitud en estudio, **no habían sido revelados, ni sugeridos ni mucho menos anticipados por el documento D1.** Más aún, resulta importante señalar que la novedad de una revelación específica no puede ser afectada o destruida por una revelación general, como así se establece en la página 67 bajo el acápite 9.4.1 referente a la novedad, dentro del *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina*, que si bien es cierto no es la normativa que nos rige, si es una doctrina que busca la armonización de los conceptos y lineamientos en las evaluaciones realizadas por los examinadores de las oficinas Propiedad Intelectual de los países miembros.

Así las cosas, nos permitimos reiterar que la invención en estudio tiene novedad sobre lo descrito en D1, toda vez que los compuestos reclamados no habían sido reportados o sugeridos en D1 y existen diferencias entre los patrones de sustitución mostrados en D1 y el patrón de sustitución reportado en la presente invención.

2. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

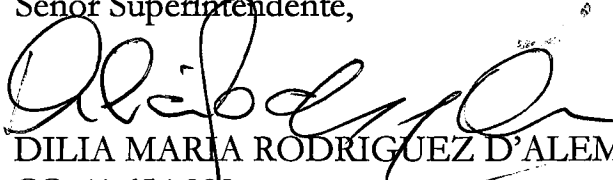
a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

298-347



b) Que se revoque la resolución No. 28665 emitida el 31 de mayo de 2010 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

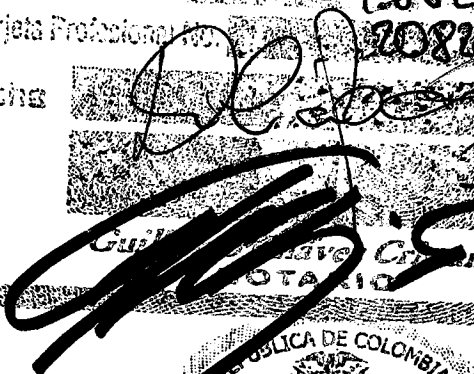
TP 20824 CSJ

NBA

LD/NEA

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO C. DE DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
personalmente por **Dña. Roenifuer**
D. Aleman
cuión exhibió la c.c. **41654882** **Bogotá**
y Tarjeta Profesional No. **20824** E.S.J. **01 JUL 2010**

Fecha **01 JUL 2010**

Guillermo Chávez Crisanchó
NOTARIO



~~399~~ 348

ANEXO 1

**TRADUCCIÓN INFORMAL DE LA DECLARACIÓN DEL DOCTOR
LEO WIDLER Y DECLARACIÓN EN IDIOMA ORIGINAL INGLES**

400-749

En la solicitud de; Eva Altmann y
colaboradores

Serial No. 10/540,359

Presentada: Junio 23 de 2005

Para: Derivados de Aril-quinazolin/aril-2-
amino-fenil metanona que promueve la
liberación de la hormona paratifoidea

Documento No. PA/4-32832A

MS. Modificación

Comisionado para patentes

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

DECLARACIÓN SEGÚN 37 C.F.R. § 1.132 DEL

DR. LEO WIDLER

Yo, Leo Wilder, un ciudadano de Suiza, con residencia en Münchenstein/Suiza
aquí declaro como sigue:

1. Recibi mi PhD de ETH (Instituto Federal de Tecnología) localizado en
Zürich/Suiza en el año de 1983. Después de dos años de estudios post-
doctorales en el Instituto de Investigación Sandoz en E. Hanover, NJ. USA me
vinculé con la división farmacéutica de Ciba-Geigy como químico investigador
trabajando para diferentes proyectos en las áreas de artritis y metabolismo óseo.
Poco después de la fusión de ciba y Sandoz (1997) me vinculé al proyecto
también denominado "calcilytics", primero como coordinador de las tentativas
químicas y en el año 2000 como el líder del grupo de todo el proyecto.
Actualmente soy empleado de Novartis Pharmaceuticals AG, Basel, Suiza y soy

un inventor nombrado en la solicitud de patente anteriormente identificada. He adjuntado a la presente una copia de mi hoja de vida (véase anexo A).

2. El proyecto "calcilytics" se encuentra enfocado en la identificación de compuestos que antagonizan el receptor sensible a calcio (CaSR) en la glándula paratiroides: PTH, secreción que es controlada por el receptor sensible a calcio (CaSR), un miembro de la familia 3 de GPCR expresado en la superficie de las células paratiroides. Las concentraciones de Ca^{2+} extracelular por debajo del nivel fisiológico estimula la liberación de PTH, en tanto que a altas concentraciones de Ca^{2+} no se secreta PTH o se secreta muy poca. Con un modulador de CaSR, los niveles de PTH pueden ser controlados de manera independiente de las concentraciones extracelulares de Ca^{2+} . Los compuestos calcio-miméticos (agonistas de CaSR) activan el receptor e inhiben la secreción de PTH, en tanto que los "calcilíticos" (antagonistas de CaSR) imitan un estado de hipocalcemia mediante el bloqueo de CaSR de células paratiroides sobre la superficie celular y luego estimula la liberación de PTH endógena que es almacenada en cantidades relativamente grandes en las células paratiroides. Esta liberación de PTH se traduce en un transitorio incremento en los niveles de PTH en la circulación.

Dado que ahora se ha establecido de una mejor manera que el tratamiento controlado de pacientes con PTH y análogos de la misma pueden tener un efecto anabólico pronunciado en la formación ósea, los compuestos que promueven la liberación de PTH, tal como los compuestos "calcilíticos", pueden ser empleados para la prevención y el tratamiento de condiciones óseas que se encuentran asociadas con el agotamiento del calcio incrementado o resorción o en donde se desea la estimulación de formación de hueso y fijación del calcio, particularmente en osteoporosis.

No obstante, se ha documentado bien que los niveles elevados de PTH únicamente resultan en una masa ósea más alta si dichos niveles son transitorios, es decir, cuando los mismos no persisten por más de aproximadamente 2 a 4 horas. Se ha encontrado que un periodo corto de elevación de niveles en plasma de PTH es crucial para un resultado terapéutico efectivo, dado que los niveles de

402-401

PTH en plasma constantemente elevados incrementa no sólo la formación de hueso por la activación de los osteoblastos, sino también la activación de osteoclastos conduce a un incremento en la resorción ósea resulta en la pérdida de red predominantemente del hueso cortical. Por lo tanto, compuestos calcilíticos exitosos deben mostrar un perfil farmacocinético (PK) que induzca tal periodo corto de niveles incrementados de PTH.

3. La presente solicitud describe, en las partes relevantes, nuevos compuestos y sales de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden el(los) compuesto(s) o sales de los mismos, y métodos para el tratamiento de la osteoporosis, osteoporosis juvenil, osteoporosis menopáusica, osteoporosis post-menopáusica, osteoporosis post-traumática, fracturas, osteopatía, osteomalacia, pérdida periodontal ósea o pérdida ósea debida a artritis u osteoartritis, en los cuales los nuevos compuestos o las sales de los mismos, se administran al paciente. Los compuestos de la solicitud en estudio son descritos como compuestos calcilíticos, es decir, compuestos que actúan como antagonistas en los receptores CaSR de célula paratifoidea y como promotores de la liberación de PTH, por lo que siendo útiles en el tratamiento de condiciones óseas que se encuentran asociadas con el agotamiento del calcio incrementado o resorción o en donde se desea la estimulación de formación ósea y la fijación de calcio en el hueso, en particular, las condiciones anteriormente citadas.

4. He revisado la acción oficial emitida por el Examinador en Abril 14 de 2009 en la solicitud de patente más arriba identificada, como también la Solicitud de Patente Estadounidense co-pendiente No. 10/480.559 citada ahí. Entiendo que las reivindicaciones 11-13 y 23-25 en la solicitud de patente anteriormente identificada, se encuentran rechazadas provisionalmente, según la obviedad creada de tipo doble patentamiento, en cuanto a la no patentabilidad según se alega sobre las reivindicaciones 25, 32 y 34 de la solicitud de patente estadounidense co-pendiente No. 10/480.559 (la solicitud '559). Entiendo que esto significa que el Examinador cree que los compuestos de las reivindicaciones 11-13 y 23-25 de la solicitud en estudio son obvios dada la amplitud de las reivindicaciones 25, 32 y 34 de la solicitud '559.

403 402

5. Los datos comparativos proporcionados con la presente, establecen que las especies de las reivindicaciones 11 y 13 de la solicitud en estudio tienen una potencia in vitro e in vivo superior cuyas propiedades no fueron encontradas ni son sugeridas por los ejemplos de la solicitud '559. Más en particular, se proporcionan datos comparativos para el compuesto de la reivindicación 13 (Tabla 1), los compuestos ejemplificados y estructuralmente más relacionados descritos en la solicitud '559 (Tabla 2) y los compuestos ejemplificados de más actividad en la solicitud '559 (Tabla 3 y 4).

Los datos comparativos describen el antagonismo potencial de los compuestos en el receptor sensible a calcio (CaSR) en la glándula paratiroides, bien sea por la inhibición del calcio intracelular transitorio estimulado por el calcio extracelular con un ensayo llamado FLIPR como se describe dentro de la memoria descriptiva de la solicitud en estudio en el párrafo [0972] y como se expone en más detalle en el párrafo 6 *infra*, y/o por la inhibición de formación de fosfato inositol inducido por calcio estimulada por calcio extracelular con un ensayo llamado PI como se describe en la memoria descriptiva de la presente invención en los párrafos [0970]–[0971] y como se pone de manifiesto en más detalle en el párrafo 7 *infra*. Como ya se indicó en el párrafo 2 *supra*, un calcilítico óptimo no solo a de ser potente antagonista del CaSR, sino que además, su perfil farmacocinético (PK) debe ser apropiado con el fin de provocar un efecto anabólico óseo, es decir, debe de inducir una rápida y corta liberación perdurable de la PTH en el plasma. Los parámetros requeridos para un buen calcilítico son una concentración alta en plasma (C_{max}) en un punto de tiempo temprano (T_{max}) y una vida media terminal corta para asegurar un regreso expedito de exposición y niveles de PTH hacia la línea base. Los datos de PK comparativos fueron determinados con un ensayo estándar para dosificación de cassette farmacocinético en ratas como se expone en mayor detalle en el párrafo 8 *infra*.

6. **Ensayo para calcio libre intracelular (ensayo FLIPR)** se determinó el antagonismo en los receptores CaSR mediante la medición de la inhibición de calcio intracelular transitorio estimulado por calcio extracelular. Se sembraron fibroblastos CCL39 transfectados de manera estable con PCaR humano (el gen

404 407

que codifica para CaSR) a 40.000 células por poso en placas transparentes de 96 posos y se incubó por 24 horas. Se retiró entonces el medio y se reemplazó con medio fresco que contenía 2 μ M de Fluo-3 AM (Sondas Moleculares. Leiden. Países bajos), en experimentos de rutina, se incubaron células a 37°C, 5% de CO₂ por 1 hora. Después de esto, las placas se lavaron dos veces con mHBS y los posos se rellenaron con 100 μ L de mHBS que contenía los compuestos de prueba. Se continuó la incubación a temperatura ambiente por 15 minutos. A fin de registrar los cambios del calcio libre intracelular, las placas se transfirieron a un lector de placas de imagen de fluorescencia (dispositivos Moleculares, Sunnyvale, CA, USA). Se registró como línea base 5 mediciones de 0.4 segundos cada una (excitación del láser 488 nm). Entonces, las células fueron estimuladas con calcio (2.5 nM final) y se registraron los cambios de fluorescencia durante un periodo de 3 minutos. Los picos de niveles de calcio intracelular fueron trazados como una función de la concentración de los compuestos de prueba y se determinaron los valores IC₅₀ mediante el uso del software "Origene curve fitting"

7. **Ensayo de formación de fosfoinositol (Ensayo PI)** Para determinar la actividad antagonista en el receptor sensible a calcio (CaSR) paratiroide humano, se probaron los compuestos en ensayos funcionales midiendo la inhibición de la formación de fosfato inositol inducido por calcio en fibroblastos CCL39 establemente transfectados con PCaR humano (el gen que codifica CaSR). Las células se sembraron en placas de 24 posos y crecieron hasta confluencia. Se marcaron entonces los cultivos con inositol[³H] (74 Mb/ml) en medio libre de suero por 24 horas. Luego de la marcación, las células se lavaron una vez con solución salina con HEPES modificado y amortiguado (HBS : 130 nM NaCl, 5.4 mM KCL, 0.5 mM CaCl₂ , 0.9 mM MgSO₄, 10 mM glucosa, 20 mM HEPES, pH 7.4) y se incubaron con mHBS a 37°C en presencia de 20 mM de LiCl para bloquear la actividad de la monofosfatasa inositol. Se agregaron los compuestos de prueba 3 minutos antes de la estimulación del CaSR con 5.5 mM de calcio e incubaciones continuadas por 20 minutos adicionales. Después de esto, se extrajeron las células con 10 mM de ácido fórmico enfriado en hielo y se determinaron las cantidades de fosfatos de inositol formados, mediante el uso de cromatografía de intercambio aniónico y las fracciones líquidas que contenían niveles de fosfatos de

405
404

inositol se trazaron como una función de la concentración del compuesto de prueba para determinar los valores de IC₅₀

8. **Ensayo para dosificación de cassette farmacocinético (PK) en ratas.**
El experimento se llevó a cabo en ratas concientes, alimentadas y permanentemente canuladas mantenidas según las condiciones estándar. Los compuestos fueron administrados tanto como un cocktail de hasta 7 compuestos- también llamado cassette- que incluía un compuesto de referencia bien caracterizado para chequear las interacciones fármaco-fármaco dentro del cassette, o como un compuesto sencillo en casos seleccionados. El o los compuestos fueron administrados de manera oral mediante alimentación por sonda, a una concentración de 3 mg7kg en un vehículo microemulsión preparado mediante la dilución de una solución 1% peso a peso o 2% peso a peso de los respectivos compuestos en un pre-concentrado de microemulsión (MEPC-A ó MEPC-B) con agua desionizada hasta el volumen final deseado (típicamente 2.5 mL/kg total del volumen administrado). Los MEPCs tuvieron las siguientes composiciones:

	MEPC-A	MEPC-B
Cremophor® RH40	45% p/p	43% p/p
Glicéridos de aceite de maíz	36% p/p	35.7% p/p
Tocoferol, DL-alfa	-	0.1% p/p
Propilenglicol	9% p/p	10.5% p/p
Etanol	10% p/p	10.5% p/p

Los preconcentrados de microemulsión se prepararon como sigue: luego de calentar el Cremophor® RH40 hasta 65°C con agitación, se agregaron los otros componentes en las proporciones en peso indicadas. La mezcla se agitó por una hora. La solución clara obtenida, es decir, el MEPC, se mezcló con el compuesto de prueba y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 8 a 12

406 405

horas. La disolución completa en el MEPC se analizó mediante microscopia de luz polarizada cruzada.

Se recolectaron muestras de sangre (aproximadamente 70 μ l) a diferentes puntos de tiempo típicamente 15, 30, 60, 120, 180, 240, 360, 480 y 1440 minutos) de la arteria femoral por 24 horas luego de la dosificación oral. Luego de la precipitación con acetonitrilo de las muestras de sangre o de plasma (25 μ L), los residuos secos fueron re-disueltos en metanol/agua y analizados por HPLC, típicamente en una columna de HPLC de fase reversa C₁₈. los eluentes típicos fueron: 100% de agua con 0.1% de HCOOH (pH 2.1) y 100% de acetonitrilo con 0.1% de HCOOH. Se corrió el gradiente lineal normalmente desde 15 hasta 95% B durante 7 minutos seguidos de 3 minutos de espera a 95% B a una temperatura constante de 40°C en el recinto de la columna. La velocidad de flujo se mantuvo constante a 50-100 μ L/min, como es apropiado. El volumen de la muestra de inyección fue de 10 μ L. El flujo desde el sistema HPLC fue directamente introducido en una fuente de iones de un analizador de masas de triple cuadrupolo y se sometió a ionización de electrospray de presión atmosférica. Se detectaron todos los compuestos de prueba como iones moleculares cuasi-protonados [M+H]⁺ o como fragmentos apropiados de los mismos. Los compuestos relacionados y cercanos estructuralmente fueron empleados como estándares analíticos internos. La cuantificación de los niveles en sangre o en plasma de los compuestos patrón se basó en una curva de calibración nivel 7 (por triplicado) mediante el uso de muestras blanco de plasma de ratas hechas con soluciones stock de estándares externos e internos. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos básicos mediante el uso de una aproximación no-comportamental. La AUC p.o fue calculada mediante el empleo de la regla trapezoidal, la C_{max} y T_{max} se tomaron a partir de la media nivel sangre/plasma versus curva de tiempo (n = 3- 4 animales). Los valores de C_{max} fueron normalizados por dosis.

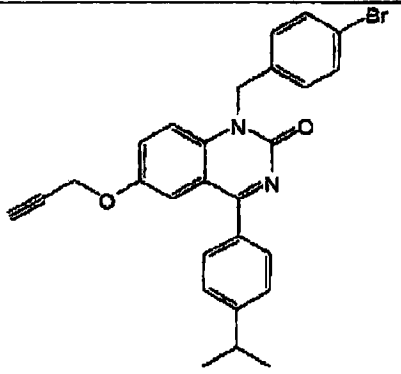
Para compuestos seleccionados, un grupo adicional de ratas recibió el compuesto por medio de inyección intravenosa, y la AUC i.v. se determinó mediante el empleo de una aproximación análoga como se describió anteriormente para la AUC p.o. Se calculó entonces la biodisponibilidad oral absoluta (en %) a partir de

405 406

las AUC p.o normalizadas por dosis dividida por la AUC i.v. normalizada por dosis y luego se multiplicó por 100.

9. El compuesto de la reivindicación 13 tiene un promedio de valor de IC₅₀ en FLIPR CaSR de 1.35±0.2 nM, cuando se determinó por medio del ensayo de FLIPR descrito en el párrafo 6 *supra*. Adicionalmente, el compuesto de la reivindicación 13 muestra una C_{max} normalizada por dosis de 61.5 nM, un T_{max} de 1 hora y una biodisponibilidad de 31% en ratas como se determinó por el ensayo de cassette de PK empleando los MEPC-A señalados en el párrafo 8 *supra*. Si se dosificó como compuesto solo (en el experimento llamado uno a uno), el compuesto 13 muestra una C_{max} normalizada por dosis de 54.7 nM, una T_{max} de 0.42 horas y una biodisponibilidad de 41% en ratas como se determinó por el ensayo de PK empleando los MEPC-A descritos en el párrafo 8 *supra*. Véase tabla 1 *infra*.

La Tabla 1 *infra* muestra el promedio del valor IC₅₀ FLIPR CaSR determinado por medio del ensayo FLIPR descrito en el párrafo 6 *supra* y los datos de PK determinados por el ensayo de PK descrito en el párrafo 8 *supra* para el compuesto de la reivindicación 13.

Reivin- dica- ción #	ESTRUCTURA	CaSR FLIPR IC ₅₀ (Promedio [nM])	C _{max} [nM]	T _{max} [h]	Biodis- ponibili- dad [%]
13		1.35	61.5 (Dosificación del cassette)	1.0 (Dosificación del cassette)	31 (Dosificación del cassette)
			54.7 (Dosis sencilla)	0.42 (Dosis sencilla)	41 (Dosis sencilla)

~~408~~ 407

10. La Tabla 2 *infra* enlista los datos comparativos para los compuestos ejemplificados en la solicitud '559 que se encuentran estructuralmente relacionados con los compuestos de la reivindicación 13 de la solicitud en estudio.

El compuesto del ejemplo 20 lleva un residuo 6-metoxi en lugar del residuo propargiloxi en la posición 6 y el N-benzilo no se encuentra sustituido.

El compuesto del ejemplo 37 incluye el residuo propargiloxi en la posición 6 pero el N-benzilo ha sido reemplazado con un N-isopropilo.

El compuesto del ejemplo 80 incorpora tanto un residuo 6-propargiloxi y un grupo N-benzilo pero no incluye la sustitución sobre el anillo aromático benzílico.

Los ejemplos 90 y 120 incorporan un residuo benzilo sustituido dentro de la estructura del ejemplo 80, es así que el Ejemplo 90 incluye un hidroxil en la posición *para* y el ejemplo 120 incluye un amino en la posición *para*.

El compuesto del ejemplo 148 incorpora un residuo N-(4-clorobenzil) dentro del compuesto que contiene un residuo 6-metoxi.

El compuesto del ejemplo 149 incorpora el residuo N-(4-bromobenzil) dentro de un compuesto que contiene un residuo 6-metoxi

El compuesto del ejemplo 150 introduce un residuo N-(4-fluorobenzil) en un compuesto que contiene un residuo 6-metoxi.

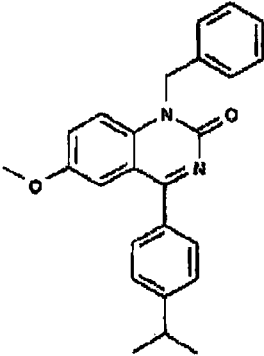
El compuesto del ejemplo 152 incorpora un residuo N-(4-metoxibenzil) en un compuesto que contiene un residuo 6-metoxi.

~~409~~ 408

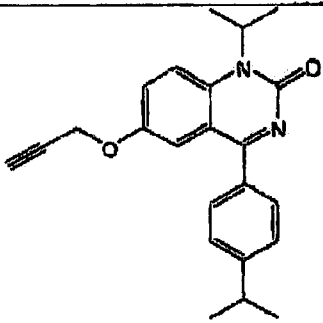
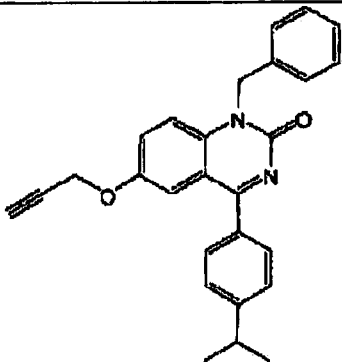
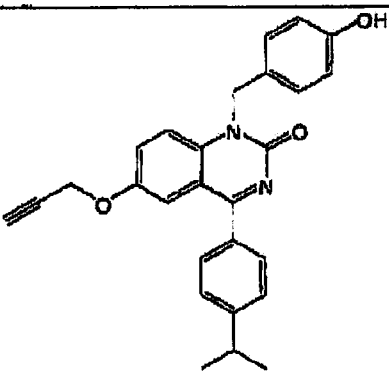
El compuesto del ejemplo 153 introduce un residuo N-(4-hidroxibenzil) en un compuesto que contiene un residuo 6-metoxi.

El compuesto del ejemplo 154 incorpora un residuo 4-(4-trifluorometil-benzil) dentro de un compuesto que tiene un residuo 6-metoxi.

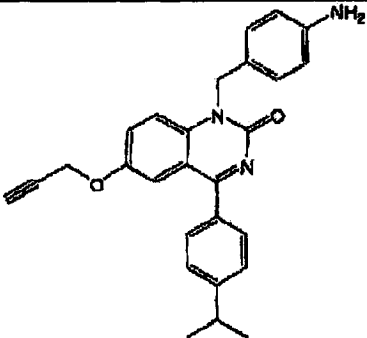
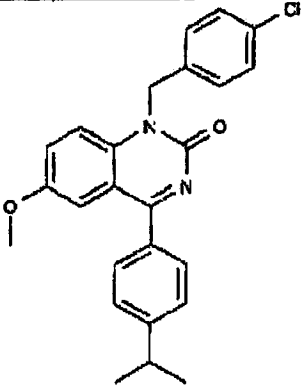
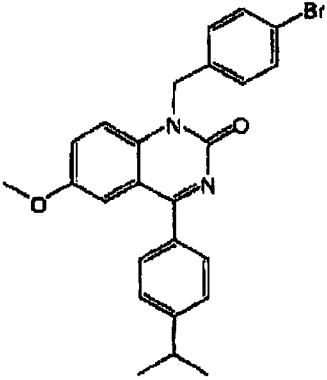
La Tabla 2 *infra* muestra el promedio del valor IC50 FLIPR CaSR determinado por medio del ensayo PI descrito en el párrafo 7 *supra* y los valores promedio de IC50 de FLIPR CaSr determinados por medio del ensayo FLIPR descrito en el párrafo 6 *supra* y la sigla N.d. hace referencia a que no fue determinado.

EJEMPLO # Solicitud '559	ESTRUCTURA	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) [nM]
29		160	n.d.

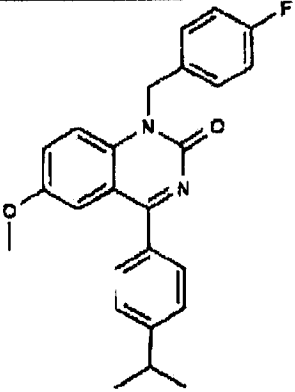
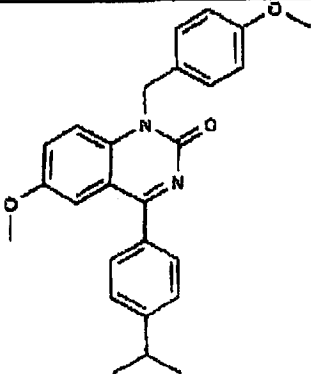
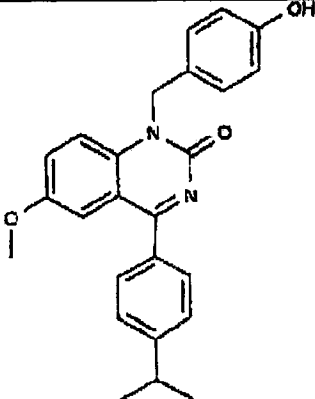
410 4109

EJEMPLO # Solicitud '559	ESTRUCTURA	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) [nM]
37		30	8.75
80		5.3	4.4
80		n.d.	10.0

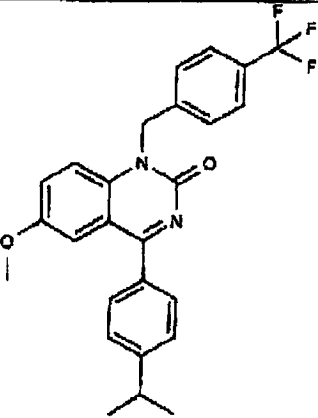
411 410

EJEMPLO Solicitud '559	ESTRUCTURA	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) [nM]
120		35	15.0
148		130	n.d.
149		150	100

~~412~~ 411

EJEMPLO # Solicitud '559	ESTRUCTURA	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) [nM]
150		160	290
152		450	n.d.
153		470	n.d.

413 412

EJEMPLO # Solicitud '559	ESTRUCTURA	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) [nM]
154		510	2060

11. Para los compuestos mostrados en la Tabla 2 *supra*, los estudios de la relación temprana estructura-actividad fueron llevados a cabo sobre compuestos que tenían un sustituyente 6-metoxi en lugar del grupo 6-propargiloxi (véase los ejemplos 29, 148 a 150 y 152 a 154). Los compuestos iniciales fueron evaluados mediante el uso del ensayo PI descrito en el párrafo 7 *supra*. Los compuestos sustituidos por halógeno en la posición *para* (ejemplos 148 a 150) muestran sustancialmente la misma potencia en el ensayo PI como los compuestos N-bencilo no sustituidos padres (ejemplo 29). La incorporación de otros *para* sustituyentes sobre el grupo N-benzilo redujo la potencia observada en el ensayo PI por aproximadamente 3 veces (véase en particular los ejemplos 152-154).

12. A partir de los compuestos estructuralmente relacionados de la solicitud '559 listados en la anterior tabla 2, se ha aprendido que el reemplazo del sustituyente 6-metoxi con un grupo propargiloxi (véase ejemplos 97, 80, 90 y 120) mejora la potencia de antagonismo de los respectivos compuestos en el receptor CaSR por aproximadamente 30 a 50 veces (véase el ejemplo 29 en comparación con el ejemplo 80 y el ejemplo 153 en comparación con el ejemplo 90). Sin embargo, no hubo ninguna tendencia general deducible con respecto a la influencia de la naturaleza del sustituyente N(1) de las 1H-quinazolin-2-onas sobre la actividad, dado que la sustitución *para* del residuo N-bencilo, no sustituido, con un grupo hidroxilo o amino, se tradujo en una actividad inhibidora disminuida (véase en particular los ejemplos 90 y 120 en comparación con el ejemplo 80), en tanto que el reemplazo de la parte N-benzílica con un grupo N-

~~414~~ 413

isopropilo redujo la potencia (véase ejemplo 37). El compuesto más activo en esta serie fue un derivado N-benzilo no sustituido (ejemplo 80).

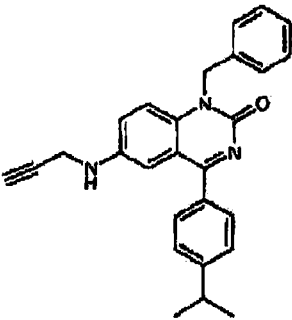
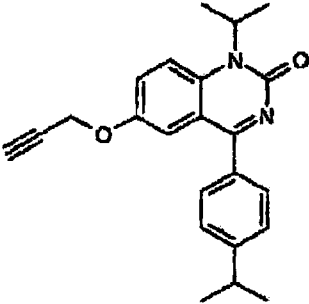
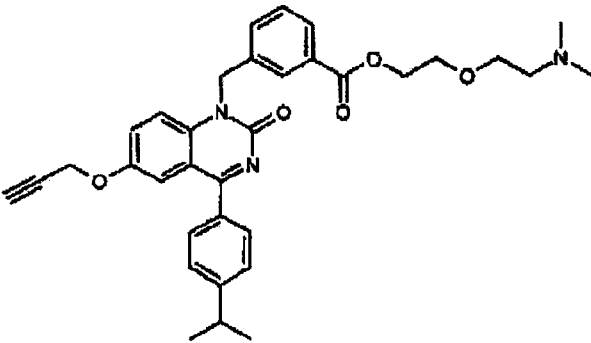
El compuesto de la reivindicación 13 de la presente invención muestra una actividad inhibidora del CaSR incrementada (medida con el ensayo FLIPR) cuando se compara con los compuestos estructuralmente relacionados de la solicitud '559 listados en la Tabla 2 *supra*. Más en particular, el compuesto de la reivindicación 13 de la presente invención ofrece por lo menos una mejora de 3 veces en la inhibición del CaSR cuando se compara con el derivado N-benzilo no sustituido (ejemplo 80), una mejora de por lo menos 7 veces en la inhibición de CaSR cuando se compara con otros derivados N-benzilo *para*-sustituídos (ejemplos 90 y 120), y de al menos una mejora de 100 veces cuando se compara con el derivado 6-metoxi (ejemplo 149).

Por la simple extrapolación de la relación estructura-actividad entre los ejemplos 80, 90 y 120 por un lado y entre los ejemplos 29 y 80 y los ejemplos 29 y 149, respectivamente por el otro lado, y dado al gran número de posibilidades de variación de sustituyentes, es de mi consideración y opinión como científico que la solicitud '559 no reporta, ni sugiere, ni tampoco hace referencia a las mejoras actualmente observadas en la actividad inhibitoria de CaSR mediante el reemplazo del grupo 6-metoxi en combinación con la incorporación de un sustituyente *para*-bromo sobre el residuo N-benzil como se proporciona mediante el compuesto de la reivindicación 13.

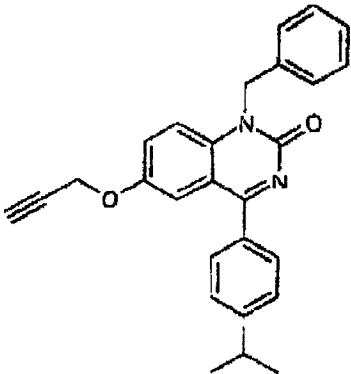
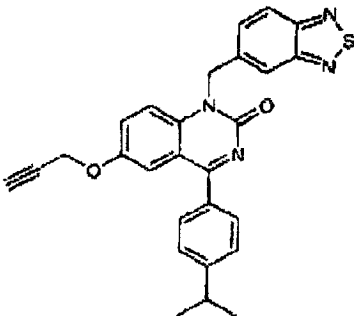
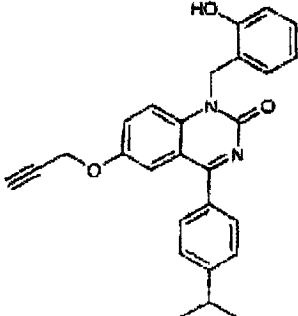
13. En la tabla 3 se describen los valores de IC_{50} de CaSR in vitro como se determinaron con el ensayo FLIPR descrito en el párrafo 6 *supra*, para la mayoría de compuestos potentes ejemplificados en la co-pendiente USSN 10/480,559. Los ejemplos 37 y 80 que fueron incluidos en la Tabla 2 son re-presentados en la Tabla 3 por simple conveniencia. Cada compuesto enlistado en la Tabla 3 muestra un IC_{50} de menos de 10 nM en el ensayo FLIPR. Ninguno de los compuestos en la tabla 3 incluye un residuo N-benzil que sea sustituido en la posición *para* del anillo N-benzílico. La mayoría de los compuestos activos ejemplificados de la solicitud '559 presentan un residuo N-benzil sustituido en la posición *meta* (ejemplos 89, 106, 110, 116 y 117) o un residuo benzotiadiazolil-metil (ejemplo 84), cada uno de los cuales tiene un IC_{50} de entre 2 y 3 nM en el ensayo FLIPR.

~~415~~ 414

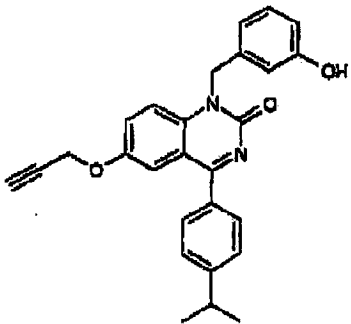
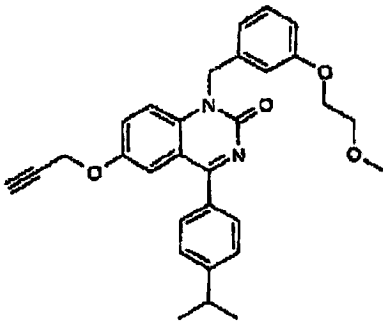
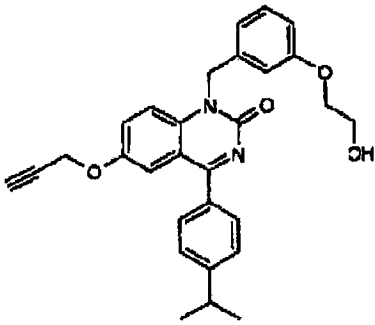
La Tabla 3 *infra* muestra el promedio de los valores IC50 de CaSR en FLIPR determinados por el ensayo FLIPR descrito en el párrafo 6 *supra*, para la mayoría de compuestos potentes ejemplificados en la co-pendiente USSN 10/480,559.

Ejemplo No.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) [nM]
14		6.1
37		8.75
61		4.4

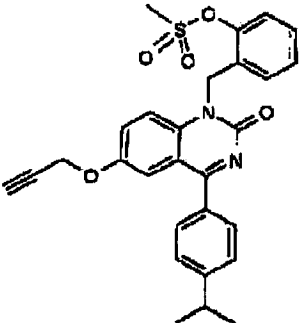
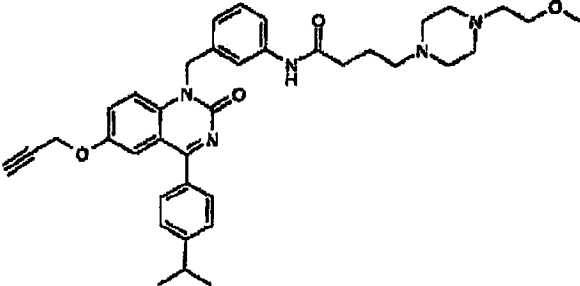
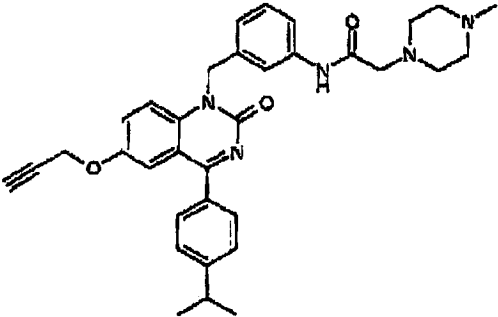
416
415

Ejemplo No	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) (nM)
80		4.4
84		2.8
87		4.5

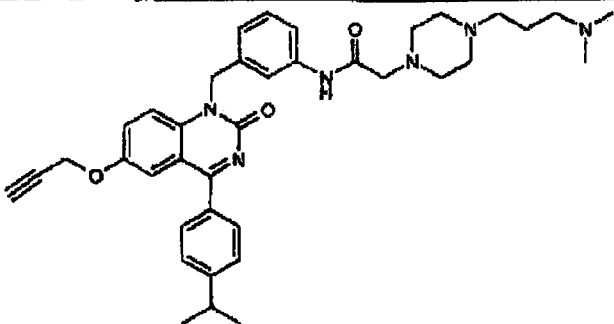
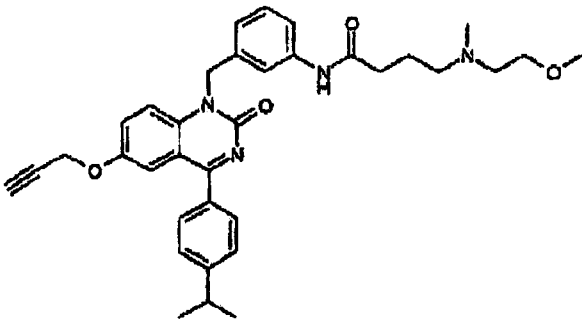
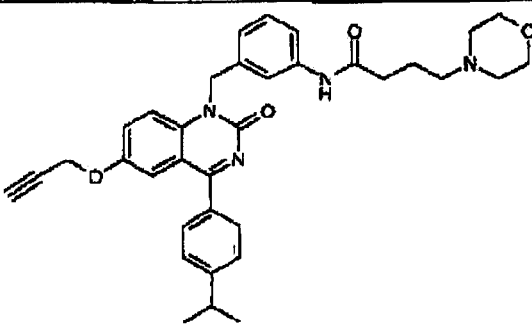
~~412~~ 416

Ejemplo No.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) [nM]
89		2.5
99		9
102		7.3

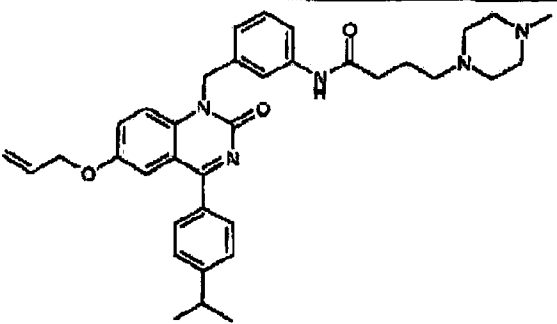
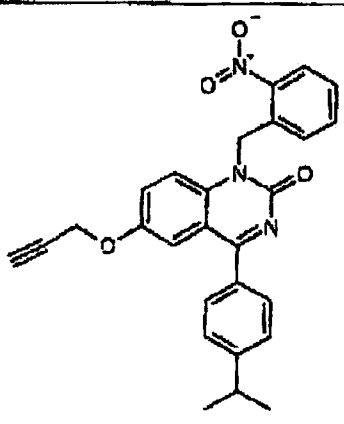
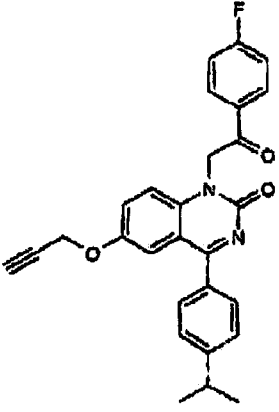
~~418~~ 417

Ejemplo No.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) [nM]
105		6.2
106		2.8
110		2.4

~~419~~ 418

Ejemplo No.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio) [nM]
113		8.1
116		2.9
117		2.5

420 419

Ejemplo No.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (Promedio ±) (nM)
118		4.6
121		6.4
190		6.3

14. El compuesto de la reivindicación 13 de la presente invención mostró potencia incrementada en el ensayo FLIPR, es decir, una actividad antagonista incrementada en el CaSR, en comparación con todos los compuestos ejemplificados de la solicitud '559. Más en particular, el compuesto de la reivindicación 13 ofrece una potencia mejorada comparada con el ejemplo 80, el derivado N-benzil no sustituido, de la solicitud '559 y a los ejemplos más activos 110, 117, 89, 84, 106 y 116, que llevan tanto un residuo N-benzil *meta* sustituidos

Declaración

421 420

(ejemplos 89, 106, 110, 116 y 117) o un residuo benzotiadiazolil-N-metil (ejemplo 84).

Extrapolando la relación estructura-actividad entre los ejemplos más activos 110, 117, 89, 84, 106 y 116 y dado al gran número de posibilidades de variación de los sustituyentes, es de mi opinión y consideración científica que la solicitud '559 no reporta, ni sugiere y tampoco hace alusión a un mejoramiento en la actividad inhibidora de CaSR mediante la incorporación de un sustituyente bromo en la posición *para* de uno de los sustituyentes ejemplificados en la posición *meta* sobre el residuo N-benzil como se proporciona por el compuesto de la reivindicación 13.

15. Como ya se estableció anteriormente, un buen calcilítico no solo debe ser un potente antagonista del CaSR sino que más importante aún es su perfil PK que debe ser apropiado a fin de provocar un efecto anabólico óseo. Los parámetros requeridos son una C_{max} alta en un punto de tiempo temprano (T_{max}) y una vida media terminal corta para asegurar el retorno expedito de la exposición y niveles de PTH hasta la línea base (un pico afilado debe verse en un punto de tiempo temprano luego de la administración en la gráfica de tiempo-concentración). Como se demostró en la Tabla 1 *supra*, el compuesto de la reivindicación 13 de la presente invención mostró tal mejora significativa en el perfil de PK cuando se midió por medio de experimentos de farmacocinética en ratas descrito en el párrafo 8 *supra*. En particular, el compuesto de la reivindicación 13 fue mostrado en el experimento de PK dosis-cassette por tener un valor de C_{max} normalizado por dosis alto y de 61.5 nM alcanzado después de un periodo corto (siendo el T_{max} de 1 hora) y una buena biodisponibilidad de 31%.

Adicionalmente, hemos encontrado que el factor W (cociente de C_{max} sobre IC_{50}) es un pronosticador razonable de la "potencia in vivo" (siempre que el perfil de PK sea "tipo calcilítico", es decir, se aprecie un pico afilado en la gráfica de concentración-tiempo). El factor W es determinado mediante la medición de datos IC_{50} (en receptor humano, que en la experiencia del grupo del proyecto fue sustancialmente idéntico a los datos encontrados en rata) como se expone en el párrafo 6 ó 7 *supra* y el máximo de concentración obtenido a partir del estudio farmacocinético en ratas (valores C_{max} normalizados por dosis) como se expuso en Declaración

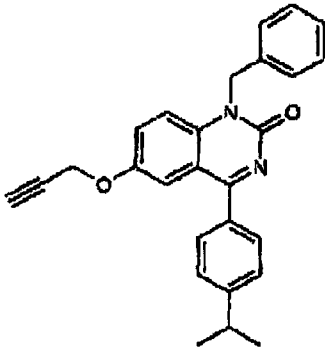
~~422~~ 421

~~422~~ 421

~~422~~ 421

~~422~~ 421

423 422

Ej #	Formula	CaSR FLIPR IC ₅₀ (Promedio) [nM]	C _{max} [nM]	T _{max} [h]	W = C _{max} / IC ₅₀ (FLIPR)
80		4.4	23.3	0.42	5.3

17. De los compuestos ejemplificados en la solicitud '559 que han sido probados en el ensayo de PK, ambos compuestos, es decir, los ejemplos 80 y 37, demostraron valores razonablemente altos de C_{max} normalizados por dosis por encima de 20 nM, un valor que es, sin embargo, menor que el valor correspondiente para el compuesto de la reivindicación 13. El ejemplo 80 y en particular, el ejemplo 37, mostraron ambos valores de T_{máx} temprano, es decir, perfiles de PK tipo calcilíticos, afilados, pero además en el análisis farmacodinámico in vivo en ratas, mostró que los compuestos exhibían claramente una potencia reducida en comparación con el compuesto de la reivindicación 13 de la presente solicitud.

Extrapolando la relación entre estructura y perfil farmacocinético de los compuestos calcilíticos analizados, y dado al gran número de posibilidades de variación de los sustituyentes, es de mi opinión y consideración científica que la solicitud '559 no reporta, ni sugiere ni tampoco hace alusión al perfil farmacocinético actualmente observado como se es proporcionado por el compuesto de la reivindicación 13 mediante la incorporación de un sustituyente *para -bromo* sobre un residuo N-Benzil.

~~424~~ 427

18. En lo que respecta al "factor W" determinado como se expuso en el párrafo 15 supra, de los compuestos ejemplificados de la solicitud '559 que han sido probados en este sentido, ambos compuestos, es decir, los ejemplos 37 y 80, tienen un factor W por debajo de 20 y de hecho, se mostraron por tener una potencia claramente inferior cuando se comparan con el compuesto de la reivindicación 13 de la presente solicitud como ya se mencionó en el párrafo 17 supra.

19. En resumen, el compuesto de la reivindicación 13 exhibe un $C_{\max}$ de 61.5 nM, un $T_{\max}$ de una hora y una biodisponibilidad de 31% en ratas. Más aún, el factor W para el compuesto de la reivindicación 13 es 45. Por consiguiente, el compuesto de la reivindicación 13 proporciona una potencia excelente, un buen perfil PK (caracterizado por la $C_{\max}$, el $T_{\max}$ y la biodisponibilidad) y un valor de factor W (proporción de $C_{\max}$ a IC_{50}) pronosticados de una buena potencia in vivo.

20. Como se expuso en detalle anteriormente, la potencia superior in vitro e in vivo proporcionada por el compuesto de la reivindicación 13 de la presente invención no es encontrado ni tampoco sugerido por los ejemplos de la solicitud '559.

21. Declaro además que todas las afirmaciones realizadas en la presente y de mi propio conocimiento son verdaderas y que todas las afirmaciones hechas sobre la información y la afirmación, son creíbles y serán verdaderas; y adicional a estas declaraciones que están hechas con el conocimiento de que las afirmaciones falsas intencionadas y las similares así hechas son castigadas por la ley con multa o prisión, o ambas, bajo la Sección 1001 del Título XVIII del Código de los Estados Unidos, y que tales afirmaciones falsas intencionadas pueden hacer peligrar la validez de la solicitud de patente o cualquier expedición de patente, acto seguido,

425 424

(firma ilegible)
Dr. Leo Widler

Octubre 13, 2009
Fecha

ANEXO A
HOJA DE VIDA
Dr. Leo Widler

Curriculum Vitae

Alto oficial en investigación, Institutos Novartis Research para investigación en Biomedicina, Basel Suiza.

1975-1979	Estudios de pregrado en química en el instituto Federal de Tecnología (ETH), Zurich, Suiza
1979	M.S. tesis con Profesor A. Eschenmoser Instituto Federal de Tecnología (ETH), Zurich, Suiza
1980-1983	PhD tesis con el profesor D. Seebach Instituto Federal de Tecnología (ETH), Zurich. Título:; reacciones regio- y diastereoselectivas de compuestos alil-titanio
1983-1985	Post-doc en el instituto de Investigación de Sandoz. E Hanover N.J. /USA

426

425

	Trabajo sobre inhibidores de reductasa HMG-CoA (Lescol®)
1985-1994	Labhead Pharma Division Ciba-Gelgy, Basle Sección de inflamación, huesos y alergia trabajo en antirreumáticos y bisfosfonatos (Zometa® / Acclasta®)
Enero-marzo 88	Job rotation Hindustan Ciba Gelgy Instituto de investigación Goregaon, Mumbai (Bombay)/INDIA
1994-1995	Job rotation Ciba Smmit N.J. /USA Unidad de Artritis sobre inhibidores de COX-2 (Prexige®)
1995-1996	CIBA Basel/Suiza Líder de laboratorio en el grupo de metabolismo óseo de la Unidad de Recursos Químicos y oncología trabajo sobre inhibidores o-Src.
1997-1999	Líder de laboratorio en la unidad de metabolismo óseo, novartis.
2000-actual	Líder del grupo de Proyecto de la unidad de metabolismo óseo y Química de descubrimiento global Responsable de calcilíticos/Proyecto Liberación de PTH

427

426

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the application of: Eva Altmann, et al.

Serial No.: 10/540,359

Filed: June 23, 2005

For: DERIVATIVES OF ARYL-QUINAZOLINE/ARYL-
2-AMINO-PHENYL METHANONE WHICH
PROMOTE THE RELEASE OF PARATHYROID
HORMONE

Attorney Docket No.: PA/4-32832A

Group Art Unit: 1624

Examiner: Tamthom Ngo Truong

MS: Amendment

Commissioner for Patents

PO Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. §1.132 OF DR. LEO WIDLER

I, Leo Widler, a citizen of Switzerland, residing in Münchenstein/Switzerland, hereby declare as follows:

1. I received my PhD from the ETH (Federal Institute of Technology) located in Zürich/Switzerland, in 1983. After two years of post-doctoral studies at the Sandoz Research Institute in E. Hanover, NJ, USA I joined the pharmaceutical division of Ciba-Geigy as research chemist working for different projects in the areas of arthritis and bone metabolism. Shortly after the merger of Ciba and Sandoz (1997) I joined the so-called "calcilytics" project, first as coordinator of the chemistry efforts and in 2000 as the team leader of the whole project. I am currently employed by _Novartis Pharmaceuticals AG, Basel, Switzerland, and I am a named inventor on the above-identified patent application. I have attached hereto a copy of my curriculum vitae (see, Appendix A)

428

427

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

Group Art Unit 1624

which demonstrates that I am an expert in the field of medicinal chemistry and have particular knowledge and understanding in the areas of arthritis and bone metabolism.

2. The "calcilytics" project focused on the identification of compounds antagonizing the calcium-sensing receptor (CaSR) in the parathyroid gland: PTH secretion is controlled by a calcium-sensing receptor (CaSR), a member of the GPCR family 3, expressed on the surface of parathyroid cells. Extracellular Ca^{2+} concentrations below the normal physiological level stimulate PTH release, while at high Ca^{2+} concentrations little or no PTH is secreted. With a CaSR modulator, PTH levels can be controlled independently of extracellular Ca^{2+} concentrations. Calcimimetic compounds (agonists of CaSR) activate the receptor and inhibit PTH secretion, while calcilytics (antagonists of CaSR) mimic a state of hypocalcaemia by blocking the parathyroid cell CaSR located on the cell surface and thus stimulate the release of endogenous PTH which is stored in relatively large amounts in parathyroid cells. This PTH release results in transient increases in circulating PTH levels.

Since it is now well established that controlled treatment of patients with PTH and analogues thereof can have a pronounced anabolic effect on bone formation, compounds promoting PTH release, such as calcilytic compounds, may be used for preventing and treating conditions of bone which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable, in particular osteoporosis.

However, it is well documented that elevated levels of PTH only result in higher bone mass if they are transient, i.e. they do not persist for more than about 2-4 hours. It has been found that a short period of elevation of PTH plasma levels is crucial for an effective therapeutic result, since constantly elevated plasma levels of PTH increase not only bone formation by activation of the osteoblasts, but also activate osteoclasts leading to an increase in bone resorption and result in a net loss of predominantly cortical bone. Therefore, successful calcilytic compounds have to show a pharmacokinetic (PK) profile inducing such a short period of increased PTH levels.

3. The instant application describes, in relevant parts, a new compound(s) (and salts thereof), pharmaceutical compositions comprising the compound(s) or salt thereof, and methods for treating osteoporosis, juvenile osteoporosis, menopausal osteoporosis, post-menopausal osteoporosis, post-traumatic osteoporosis, fractures,

429

428

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

Group Art Unit 1624

osteopathy, osteo-malacia, periodontal bone loss or bone loss due to arthritis or osteoarthritis in which the new compound(s), or salt thereof, is administered to a patient. The compounds of the instant application are described as calcilytic compounds, i.e. compounds acting as antagonists at the parathyroid cell CaSR and as promoters of PTH release, therefore being useful in the treatment of conditions of bone which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable, in particular the aforementioned conditions.

4. I have reviewed the Final Office Action issued by the Examiner on April 14, 2009 in the above-identified patent application, as well as co-pending U.S. Patent Application No. 10/480,559 cited therein. I understand that claims 11-13 and 23-25 in the above-identified patent application stand provisionally rejected, under the judicially created obviousness-type double patenting, as allegedly unpatentable over claims 25, 32 and 34 of co-pending U.S. patent application no. 10/480,559 (the '559 application). I understand that this means the Examiner believes that the compounds of claims 11-13 and 23-25 of the instant application are obvious given broad claims 25, 32 and 34 of the '559 application.

5. Comparative data provided herewith establishes that the species of claims 11 and 13 of the instant application have superior in vitro and in vivo potency, which properties are not found in, nor are they suggested by the examples of the '559 application. More particularly, comparative data is provided for the compound of claim 13 (Table 1), the structurally related, exemplified compounds recited in the '559 application (Table 2) and the most active exemplified compounds in the '559 application (Tables 3 and 4).

The comparative data describe the antagonistic potential of the compounds at the calcium-sensing receptor (CaSR) in the parathyroid gland either by the inhibition of intracellular calcium transients stimulated by extracellular calcium with a so-called FLIPR assay as described within the specification of the instant application in paragraph [0972] and as set out in more detail in paragraph 6 *infra*, and/or by the inhibition of calcium-induced inositol phosphate formation stimulated by extracellular calcium with a so-called PI assay as described within the specification of the instant application in paragraphs [0970] – [0971] and as set out in more detail in paragraph 7 *infra*. As indicated in

430

429

paragraph 2 *supra*, an optimal calcilytic must not only be a potent antagonist of the CaSR but, in addition, its pharmacokinetic (PK) profile must be appropriate in order to elicit a bone anabolic effect, i.e. it has to induce a rapid and short-lasting release of the PTH into the plasma. The required parameters for a good calcilytic are a high plasma concentration (C_{max}) at an early time point (T_{max}) and a short terminal half life to ensure expeditious return of exposure and PTH levels to baseline. Comparative PK data were determined with a standard assay for pharmacokinetic cassette dosing in rats as set out in more detail in paragraph 8 *infra*.

6. **Assay for intracellular free calcium (FLIPR assay).** Antagonism at the CaSR was determined by measuring the inhibition of intracellular calcium transients stimulated by extracellular calcium. CCL39 fibroblasts stably transfected with human PCaR (the gene coding for CaSR) were seeded at 40'000 cells /well into 96-well Viewplates and incubated for 24 hours. Medium was then removed and replaced with fresh medium containing 2 μ M Fluo-3 AM (Molecular Probes, Leiden, The Netherlands). In routine experiments, cells were incubated at 37°C, 5 % CO₂ for 1 h. Afterwards, plates were washed twice with mHBS and wells were refilled with 100 μ l mHBS containing the test compounds. Incubation was continued at room temperature for 15 minutes. To record changes of intracellular free calcium, plates were transferred to fluorescence-imaging plate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). A baseline consisting in 5 measurements of 0.4 seconds each (laser excitation 488 nm) was recorded. Cells were then stimulated with calcium (2.5 mM final), and fluorescence changes recorded over a period of 3 minutes. Peak intracellular calcium levels were plotted as a function of test compound concentration, and IC₅₀ values were determined using the Origene curve fitting software.

7. **Assay for phosphoinositol formation (PI Assay).** To determine the antagonistic activity at the human parathyroid calcium-sensing receptor (CaSR), compounds were tested in functional assays measuring the inhibition of calcium-induced inositol phosphate formation in CCL39 fibroblasts stably transfected with human PCaR (the gene coding for CaSR). Cells were seeded into 24 well plates and grown to confluence. Cultures were then labeled with [³H]inositol (74 Mb/ml) in serum-free medium for 24h. After labeling, cells were washed once with a modified Hepes-buffered salt solution (mHBS: 130 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 0.5 mM CaCl₂, 0.9 mM MgSO₄, 10 mM

glucose, 20 mM HEPES, pH 7.4) and incubated with mHBS at 37°C in the presence of 20 mM LiCl to block inositol monophosphatase activity. Test compounds were added 3 minutes before stimulating CaSR with 5.5 mM calcium and incubations continued for further 20 min. Thereafter, cells were extracted with 10 mM ice-cold formic acid and amounts of inositol phosphates formed were determined using anion exchange chromatography and liquid scintillation counting. Inositol phosphates levels were plotted as a function of test compound concentration to determine IC₅₀ values.

8. **Assay for pharmacokinetic (PK) cassette dosing in rats.** The experiment was performed in conscious, fed, permanently cannulated rats kept under standard conditions. Compounds were either administered as a cocktail of up to 7 compounds – so-called cassettes – including a well-characterized reference compound to check for drug-drug interactions within the cassette or as single compound in selected cases. The compound(s) were orally administered by gavage, at a concentration of 3 mg/kg in a microemulsion vehicle prepared by diluting a 1% w/w or 2% w/w solution of the respective compound(s) in a microemulsion preconcentrate (MEPC-A or MEPC-B) with deionized water to the desired final volume (typically 2.5 mL/kg total administration volume). The MEPCs had the following compositions:

	MEPC-A	MEPC-B
Cremophor® RH40	45% w/w	43% w/w
Corn oil glycerides	36% w/w	35.7% w/w
Tocopherol, DL-alpha	-	0.1% w/w
Propylene glycol	9% w/w	10.5% w/w
Ethanol	10% w/w	10.5% w/w

The microemulsion preconcentrates were prepared as follows: After heating Cremophor® RH40 to 65° C with stirring, the other components were added at the weight ratios indicated. This mixture was stirred for one hour. The clear solution obtained, i.e. the MEPC, was mixed with the test compound and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 8 to 12 hours. Complete dissolution in the MEPC was assessed by crossed polarized light microscopy.

Blood samples (approx. 70 µL) were collected at different time points (typically 15, 30, 60, 120, 180, 240, 360, 480 and 1440 min) from the femoral artery for 24 hours

432 431

after oral dosing. After acetonitrile precipitation of blood or plasma samples (25 μ L), dried residues were re-dissolved in methanol/water, analyzed by HPLC, typically on a C₁₈ reversed-phase HPLC column. Typical eluents were: 100 % water with 0.1 % HCOOH (pH 2.1), and 100 % acetonitrile with 0.1 % HCOOH. A linear gradient was usually run from 15 to 95 % B over 7 min followed by a 3 min hold at 95 % B at a constant temperature of 40 °C in the column compartment. The flow rate was held constant at 50-100 μ L/min, as appropriate. Sample injection volume was 10 μ L. The flow from the HPLC system was directly introduced into the ion source of a triple quadrupole mass analyzer and subjected to atmospheric pressure electrospray ionization. All compounds were detected as protonated quasi-molecular ions [M+H]⁺ or appropriate fragments thereof. Structurally closely related compounds were used as analytical internal standards. Quantification of blood or plasma levels of the parent compounds was based on a 7-level calibration curve (in triplicate) using blank rat plasma samples spiked with stock solutions of external and internal standards. Basic pharmacokinetic parameters were estimated using a non-compartmental approach. AUC p.o. was calculated using the trapezoidal rule, C_{max} and T_{max} taken from the mean blood/plasma level vs. time curve (n=3-4 animals). The C_{max} values were dose-normalized.

For selected compounds an additional group of rats received the compound by intravenous injection, and AUC i.v. was determined using an analogous approach as described above for AUC p.o. Absolute oral bioavailability (in %) was then calculated from the dose-normalized AUC p.o. divided by dose-normalized AUC i.v., then multiplied with 100.

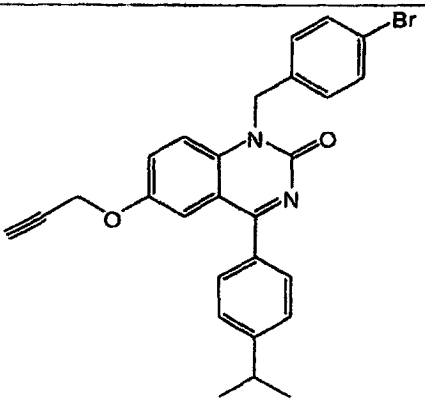
9. The compound of claim 13 has an average CaSR FLIPR IC₅₀ value of 1.35 $\pm$ 0.2 nM, as determined by the FLIPR assay recited in paragraph 6 *supra*. Furthermore, the compound of claim 13 exhibits a dose-normalized C_{max} of 61.5 nM, a T_{max} of 1 hour and a bioavailability of 31% in rat as determined by the PK cassette dosing assay using MEPC-A recited in paragraph 8 *supra*. If dosed as single compound (in a so-called one-in-one experiment), the compound of claim 13 exhibits a dose-normalized C_{max} of 54.7 nM, a T_{max} of 0.42 hours and a bioavailability of 41% in rat as determined by the PK assay using MEPC-A recited in paragraph 8 *supra*. See Table 1 *infra*.

433

432

Table 1 *infra*, displays the average FLIPR CaSR IC₅₀ value determined by the FLIPR assay recited in paragraph 6 *supra*, and the PK data determined by the PK assay recited in paragraph 8 *supra*, for the compound of claim 13.

Table 1:

claim #	Structure	CaSR FLIPR IC ₅₀ (average) [nM]	C _{max} [nM]	T _{max} [h]	Bioavailability [%]
claim 13		1.35	61.5 (cassette dosing)	1.0 (cassette dosing)	31 (cassette dosing)
			54.7 (single dosing)	0.42 (single dosing)	41 (single dosing)

10. Table 2 *infra* lists comparative data for exemplified compounds of the '559 application which are structurally related to the compound of claim 13 of the instant application.

The compound of Example 20 carries a 6-methoxy residue instead of the propargyloxy residue at the 6 position, and the N-benzyl is not substituted.

The compound of Example 37 includes the propargyloxy residue at the 6 position but the N-benzyl has been replaced with N-isopropyl.

The compound of Example 80 incorporates both a 6-propargyloxy residue and an N-benzyl group but does not include substitution on the benzyl aromatic ring.

Examples 90 and 120 incorporate a substituted benzyl residue into the structure of Example 80 (e.g., Example 90 includes a para hydroxy and Example 120 includes a para amino).

The compound of Example 148 incorporates an N-(4-chlorobenzyl) residue into a compound which contains a 6-methoxy residue.

The compound of Example 149 incorporates the N-(4-bromobenzyl) residue into a compound which contains a 6-methoxy residue.

The compound of Example 150 incorporates an N-(4-fluorobenzyl) residue into a compound which contains a 6-methoxy residue.

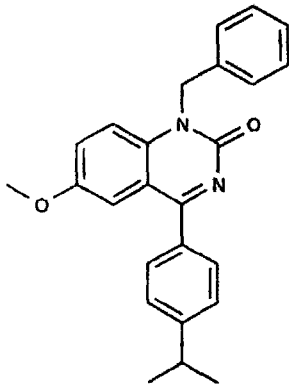
The compound of Example 152 incorporates an N-(4-methoxybenzyl) residue into a compound which contains a 6-methoxy residue.

The compound of Example 153 incorporates an N-(4-hydroxybenzyl) residue into a compound which contains a 6-methoxy residue.

The compound of Example 154 incorporates an N-(4-trifluoromethyl-benzyl) residue into a compound which contains a 6-methoxy residue.

Table 2 *infra*, displays the average PI CaSR IC₅₀ values determined by the PI assay recited in paragraph 7 *supra*, and the average FLIPR CaSR IC₅₀ values determined by the FLIPR assay recited in paragraph 6 *supra*. N.d. refers to not determined.

Table 2:

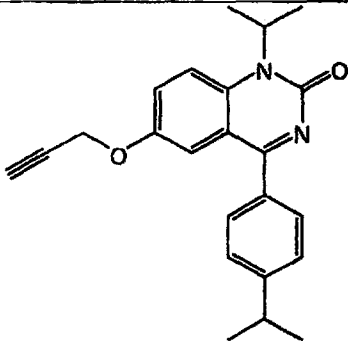
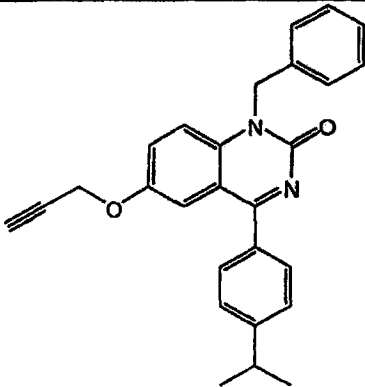
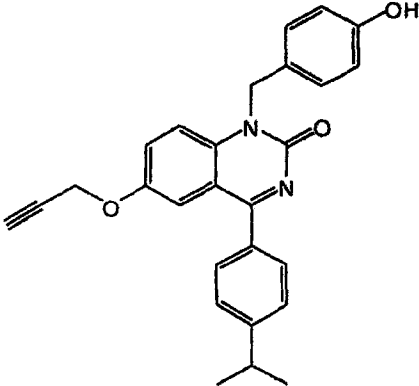
'559 application example #	Structure	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
29		160	n.d.

435

434

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

Group Art Unit 1624

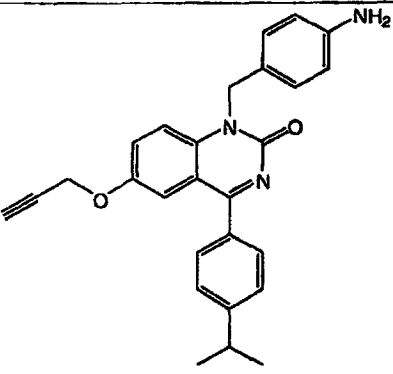
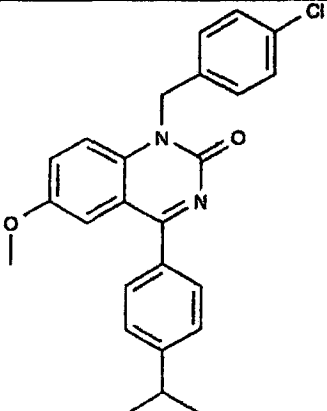
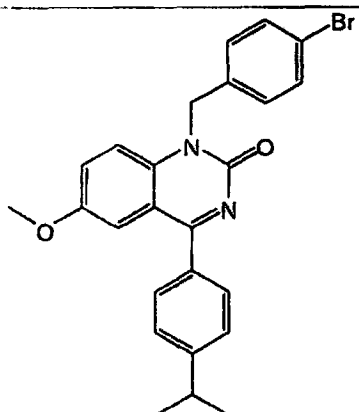
'559 application example #	Structure	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
37		30	8.75
80		5.3	4.4
90		n.d.	10.0

436

435

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

Group Art Unit 1624

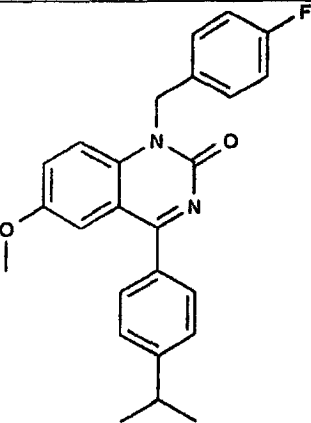
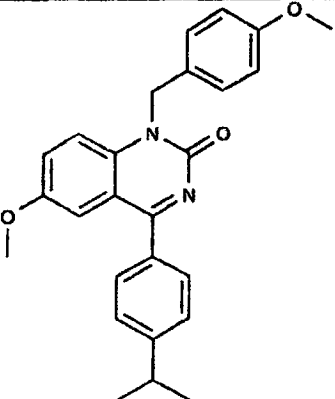
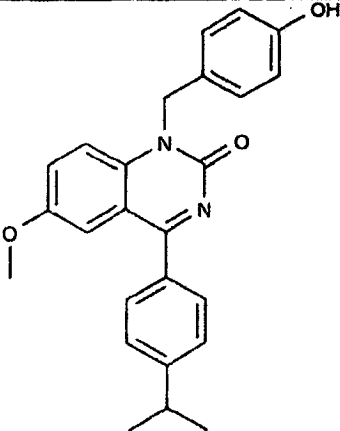
'559 application example #	Structure	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
120		35	15.0
148		130	n.d.
149		150	100

433

436

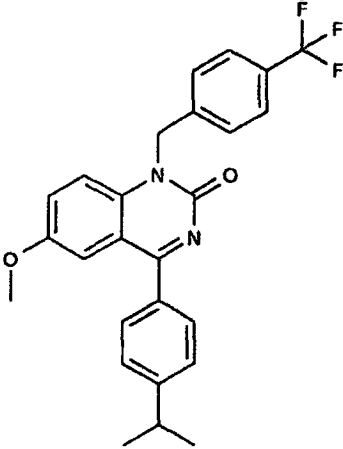
U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

Group Art Unit 1624

'559 application example #	Structure	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
150		160	290
152		450	n.d.
153		470	n.d.

438

437

'559 application example #	Structure	PI CaSR IC ₅₀ [nM]	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
154		510	2060

11. For the compounds displayed in Table 2 *supra*, early structure-activity relationship studies were conducted on compounds having a 6-methoxy substituent in lieu of the 6-propargyloxy group (See Examples 29, 148-150 and 152-154). Initial compounds were assessed using the PI assay described in paragraph 7 *supra*. Para-halogen substituted compounds (Examples 148-150) exhibit substantially the same potency in the PI assay as the parent unsubstituted N-benzyl compound (Example 29). Incorporation of other para substituents on the N-benzyl group reduced the observed potency in the PI assay by about 3 fold (See in particular Examples 152-154).

12. From the structurally related compounds of the '559 application listed in Table 2 *supra*, it had been learned that replacement of the 6-methoxy substituent with a 6-propargyloxy group (see Examples 37, 80, 90 and 120) improved the antagonistic potency of the respective compounds at the CaSR by approximately 30 to 50 fold (see Example 29 in comparison to Example 80 and Example 153 in comparison to Example 90). However, there was no general trend deducible concerning the influence of the nature of the N(1) substituent of the 1H-quinazolin-2-ones on activity, since para substitution of the unsubstituted N-benzyl residue with hydroxy or amino resulted in decreased inhibitory activity (see in particular Examples 90 and 120 in comparison to Example 80), whereas replacement of the N-benzyl moiety with an N-isopropyl group

reduced potency (see Example 37). The most active compound in this series was the unsubstituted N-benzyl derivative (Example 80).

The compound of claim 13 of the instant invention exhibits increased CaSR inhibitory activity (measured with the FLIPR assay) compared to the structurally related compounds of the '559 application listed in Table 2 *supra*. More particularly, the compound of claim 13 of the instant application offers at least a 3 fold improvement in CaSR inhibition in comparison to the unsubstituted N-benzyl derivative (Example 80), an at least a 7 fold improvement in CaSR inhibition in comparison to the other para-substituted N-benzyl derivatives (Examples 90 and 120), and an at least 100 fold improvement in comparison to the 6-methoxy derivative (Example 149).

By simply extrapolating the structure-activity relationship between Examples 80, 90, and 120 on the one hand and between Examples 29 and 80 and Examples 29 and 149, respectively on the other hand, and given the huge number of possibilities of variation of the substituents, it is my considered scientific opinion that the '599 application does not disclose, suggest, or even allude to the actually observed improvement in CaSR inhibitory activity by the replacement of the 6-methoxy group in combination with the incorporation of a para-bromo substituent on the N-benzyl residue as provided by the compound of claim 13.

13. The in vitro CaSR IC_{50} data as determined with the FLIPR assay recited in paragraph 6 *supra* for the most potent compounds exemplified in co-pending USSN 10/480,559 are recited in Table 3. Examples 37 and 80 which were included in Table 2 are re-presented in Table 3 for the sake of convenience. Each compound listed in Table 3 exhibits an IC_{50} of less than 10 nM in the FLIPR assay. None of the compounds in Table 3 include an N-benzyl residue which is substituted at the para position of the N-benzyl ring. The most active exemplified compounds of the '559 application have a meta substituted N-benzyl residue (Examples 89, 106, 110, 116 and 117) or a benzothiadiazolyl-methyl residue (Example 84), each of which has an IC_{50} of between 2 and 3 nM in the FLIPR assay.

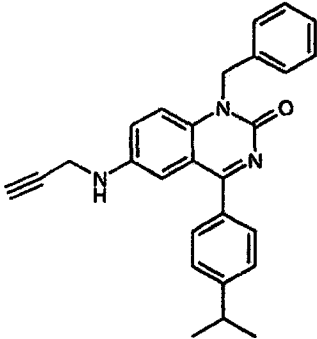
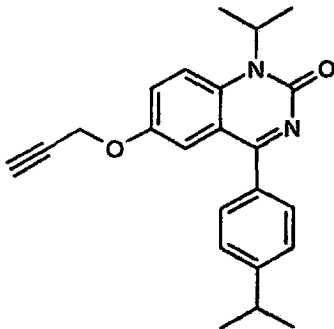
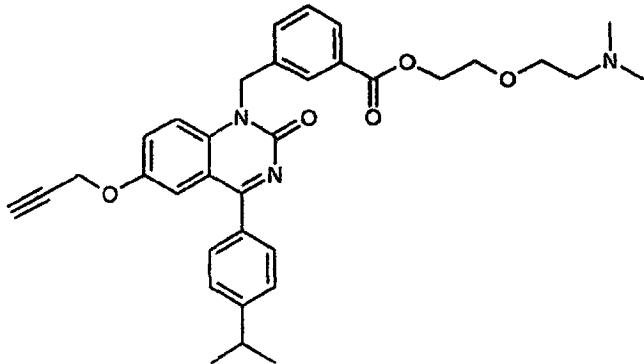
Table 3 *infra*, displays the average FLIPR CaSR IC_{50} values determined by the FLIPR assay recited in paragraph 6 *supra* for the most potent compounds exemplified in co-pending USSN 10/480,559.

~~440~~ 439

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

Group Art Unit 1624

Table 3:

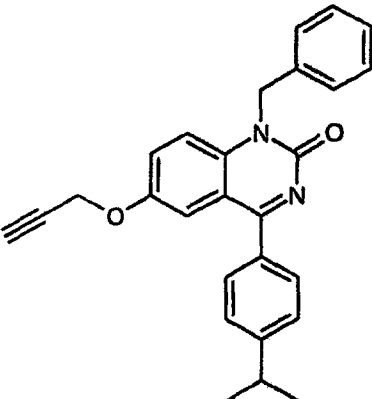
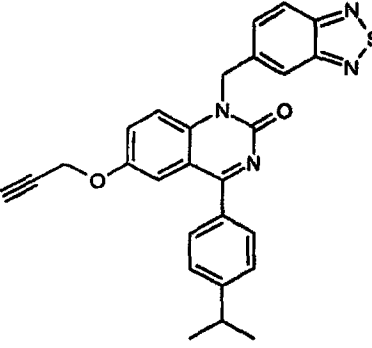
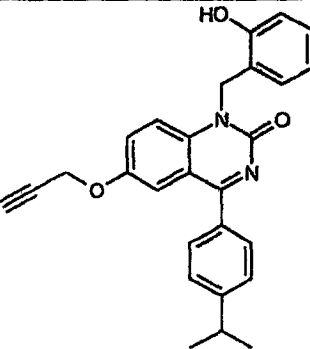
Example Nr.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
14		6.1
37		8.75
61		4.4

441

440

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

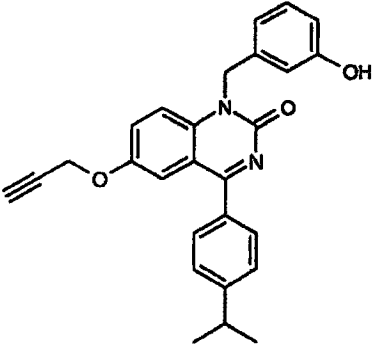
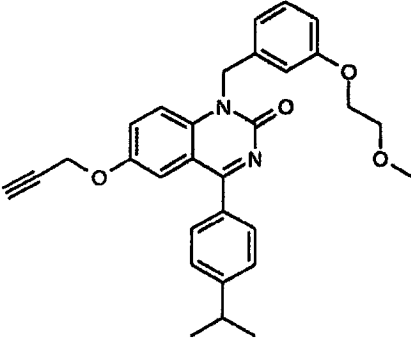
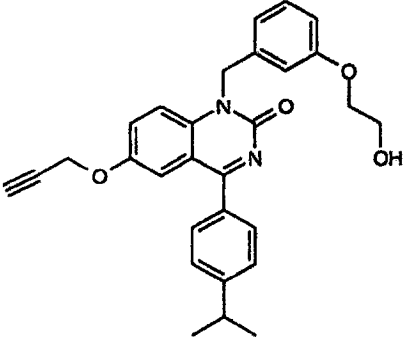
Group Art Unit 1624

Example Nr.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
80		4.4
84		2.8
87		4.5

442 441

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

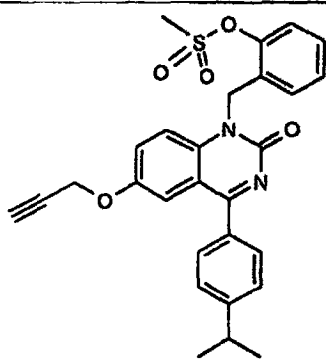
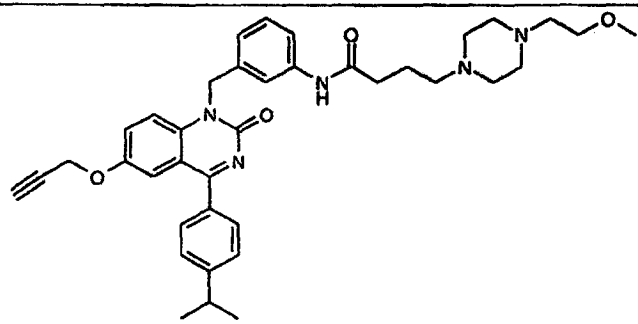
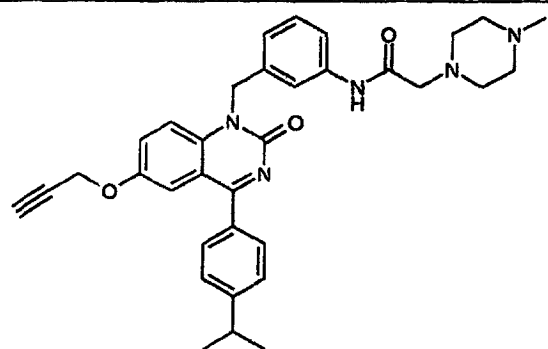
Group Art Unit 1624

Example Nr.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
89		2.5
99		9
102		7.3

~~443~~ 442

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

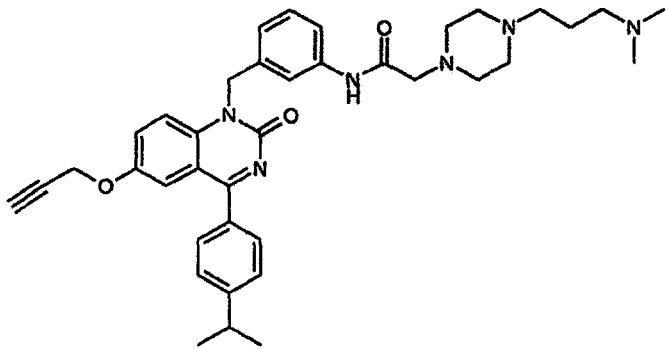
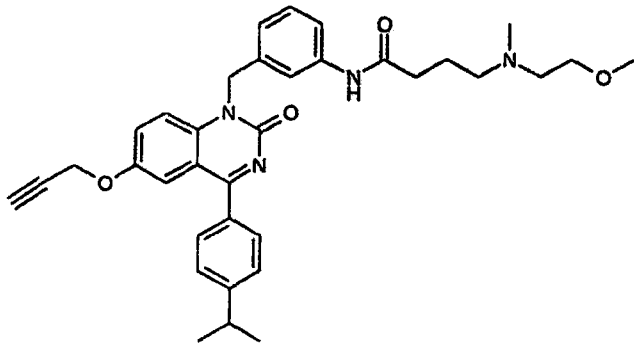
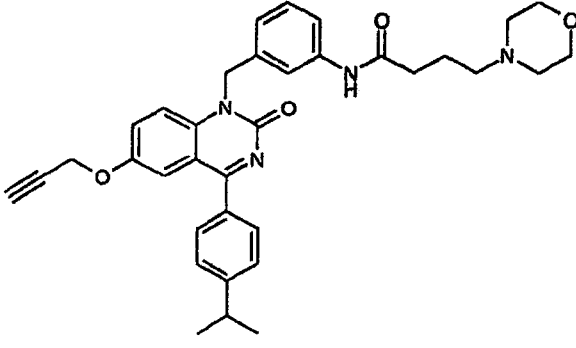
Group Art Unit 1624

Example Nr.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
105		6.2
106		2.8
110		2.4

~~444~~ 443

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

Group Art Unit 1624

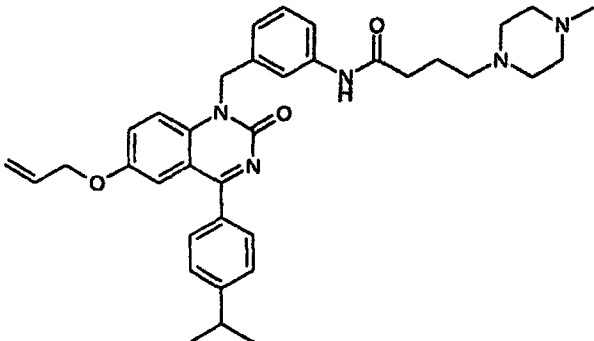
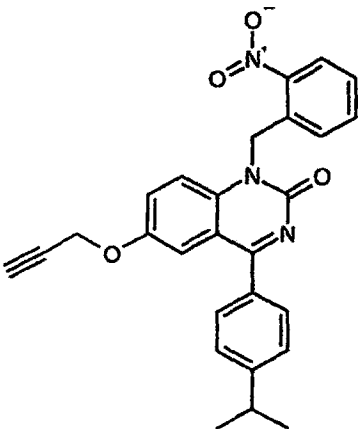
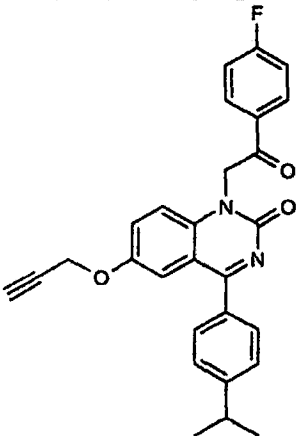
Example Nr.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
113		8.1
116		2.9
117		2.5

445

444

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

Group Art Unit 1624

Example Nr.	Formula	FLIPR CaSR IC ₅₀ (average) [nM]
118		4.6
121		6.4
190		6.3

446 445

14. The compound of claim 13 of the instant invention exhibited increased potency in the FLIPR assay, i.e. an increased antagonistic activity at the CaSR, compared with all of the exemplified compounds of the '559 application. More particularly, the compound of claim 13 offers improved potency compared to Example 80, the unsubstituted N-benzyl derivative, of the '559 application and to the most active Examples 110, 117, 89, 84, 106 and 116, carrying either a meta substituted N-benzyl residue (Examples 89, 106, 110, 116 and 117) or a benzothiadiazolyl-N-methyl residue (Example 84).

Extrapolating the structure-activity relationship between the most active Examples 110, 117, 89, 84, 106 and 116, and given the huge number of possibilities of variation of the substituents, it is my considered scientific opinion that the '599 application does not disclose, suggest, or even allude to an improvement in CaSR inhibitory activity by incorporation of a para-bromo substituent instead of one of the exemplified substituents in the meta position on the N-benzyl residue as provided by the compound of claim 13.

15. As pointed out previously, a good calcilytic must not only be a potent antagonist of the CaSR but most importantly its PK profile must be appropriate in order to elicit a bone anabolic effect. The required parameters are high C_{max} at an early time point (T_{max}) and a short terminal half life to ensure expeditious return of exposure and PTH levels to baseline (a sharp peak should be seen at an early time point after administration in the concentration-time graph). As displayed in Table 1 *supra*, the compound of claim 13 of the instant invention exhibited such a significantly improved PK profile as measured by the pharmacokinetic experiments in rats recited in paragraph 8 *supra*. In particular, the compound of claim 13 was shown in the cassette-dosing PK experiment to have a high dose-normalized C_{max} value of 61.5 nM reached after a short time period (T_{max} being 1 hour) and a good bioavailability of 31%.

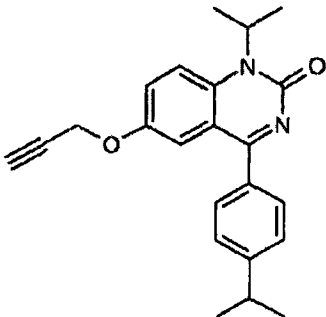
Furthermore, we have found that factor W (quotient of C_{max} over IC_{50}) is a reasonable predictor of "in vivo potency" (provided the PK profile was "calcilytic like", i.e. a sharp peak was seen in the concentration-time graph). The W factor is determined by measuring IC_{50} data (in human receptor which in the experience of the project team was substantially identical to the rat data) as set out in paragraph 6 or 7 *supra* and the maximum concentration obtained from a rat pharmacokinetic study (the dose normalized C_{max} values) as set out in paragraph 8 *supra*. A value of factor W of at least 20 was

considered necessary to warrant further in vivo investigation for a compound. The compound of claim 13 of the instant invention was predicted to have good "in vivo" potency based on a factor W calculation, since it has a factor W of 45 (i.e., $C_{max}/IC_{50} = 61.5/1.35 = 45$).

16. From the compounds of co-pending application USSN 10/480,559 the corresponding pharmacokinetic data were determined for Examples 37 and the structurally closest related Example 80 by the dosing assay recited in paragraph 8 *supra* of co-pending USSN 10/480,559 (Examples 37 was analysed in MECP-B, and Example 80 in MEPC-A) (see Table 4 *infra*).

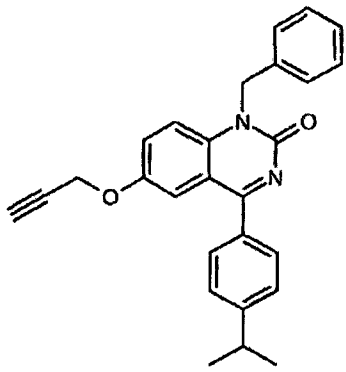
Table 4 *infra*, displays the average FLIPR CaSR IC_{50} values determined by the FLIPR assay recited in paragraph 6 *supra*, and the PK data determined by the PK assay recited in paragraph 8 *supra*, for Examples 37 and 80 of co-pending USSN 10/480,559. The factor W was calculated as indicated above (quotient of C_{max} over IC_{50}).

Table 4

Ex. #	Formula	CaSR FLIPR IC_{50} (average) [nM]	C_{max} [nM]	T_{max} [h]	$W = C_{max} / IC_{50}$ (FLIPR)
37		8.75	37.1	0.21	4.2

448

443

Ex. #	Formula	CaSR FLIPR IC ₅₀ (average) [nM]	C _{max} [nM]	T _{max} [h]	W = C _{max} / IC ₅₀ (FLIPR)
80		4.4	23.3	0.42	5.3

17. Of the exemplified compounds of the '559 application having been tested in the PK assay, both compounds, i.e. Examples 80 and 37, demonstrated reasonably high dose normalized C_{max} values of over 20 nM, a value which is however lower than the corresponding value for the compound of claim 13. Example 80 and in particular Example 37 both exhibit early T_{max} values, i.e. sharp, calcilytic-like PK profiles, but further in vivo pharmacodynamic analysis in rats showed that the compounds exhibited clearly reduced potency in comparison to the compound of claim 13 of the instant application.

Extrapolating the relationship between structure and pharmacokinetic profile of the analysed calcilytic compounds, and given the huge number of possibilities of variation of the substituents, it is my considered scientific opinion that the '599 application does not disclose, suggest, or even allude to the actually observed pharmacokinetic profile as provided by the compound of claim 13 by incorporation of a para-bromo substituent on the N-benzyl residue.

18. Concerning the "factor W" determined as set out in paragraph 15 *supra*, of the exemplified compounds of the '559 application that have been tested in this regard, both compounds, i.e. Examples 37 and 80, have a factor W below 20 and were indeed shown to have a clearly inferior potency when compared to the compound of claim 13 of the instant application as already set out in paragraph 17 *supra*.

19. In summary, the compound of claim 13 exhibits a C_{max} of 61.5 nM, a T_{max} of 1 hour and a bioavailability of 31% in rat. Moreover the W factor for the compound of claim 13 is 45. Accordingly, the compound of claim 13 provides excellent potency, a good PK profile (characterized by C_{max} , T_{max} and bioavailability) and a factor W value (C_{max} to IC_{50} ratio) predictive of a good *in vivo* potency.

20. As set out in detail above, the superior *in vitro* and *in vivo* potency provided by the compound of claim 13 of the instant invention is not found in, nor is it suggested by the examples of the '559 application.

21. I declare further that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under §1001 of Title XVIII of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of this Application for Patent or any patent issuing thereon.



Dr. Leo Widler

Oct 13, 2009

Date

U.S.S.N. 10/540,359
§132 Declaration of Dr. Leo Widler

~~480~~ 449
Group Art Unit 1624

Appendix A

Curriculum Vitae

Dr. Leo Widler

August 2009

Curriculum Vitae

Dr. Leo Widler

Senior Research Investigator I
Novartis Research Institutes for BioMedical Research, Basel, Switzerland

- | | |
|-----------------|--|
| 1975 - 1979 | Undergraduate Studies in chemistry at the
Federal Institute of Technology (ETH), Zurich Switzerland |
| 1979 | M.S. thesis with Prof. A. Eschenmoser
Federal Institute of Technology (ETH), Zurich Switzerland |
| 1980 - 1983 | PhD thesis with Prof. D. Seebach
Federal Institute of Technology (ETH), Zurich
<i>Title: Regio- and diastereoselective reactions of
allyl-titanium compounds</i> |
| 1983 - 1985 | Post-doc at the Sandoz Research Institute
E. Hanover N.J. / USA
working on HMG-CoA reductase inhibitors
(Lescol [®]) |
| 1985 - 1994 | Labhead Pharma Division Ciba-Geigy, Basle
Section Inflammation, Bone & Allergy
working on antirheumatics and
bisphosphonates (Zometa [®] / Acclasta [®]) |
| Jan. - March 88 | Job rotation Hindustan Ciba Geigy
Research Institute Goregaon, Mumbai (Bombay) / INDIA |
| 1994 - 1995 | Job rotation Ciba Summit N.J. / USA
Arthritis Unit
working on COX-2 inhibitors (Prexige [®]) |
| 1995 - 1996 | CIBA Basel / Switzerland
Labhead in the Bone Metabolism Group of the
Chemistry Resources Unit and Oncology
working on c-Src inhibitors |
| 1997 - 1999 | Labhead Bone Metabolism Unit, Novartis |
| 2000 - present | Project Team Leader Bone Metabolism Unit and
Global Discovery Chemistry
responsible for the Calcilytics/PTH release project |



US 20040180912A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**
Beerli et al.(10) Pub. No.: **US 2004/0180912 A1**(43) Pub. Date: **Sep. 16, 2004**

451

= D1

WD 02/102782

(54) **QUINAZOLINE DERIVATIVES**(76) Inventors: **Rene Beerli**, Binningen (CH); **Ruben Alberto Tommasi**, Whitehouse Station, NJ (US); **Sven Weiler**, Lorrach (DE); **Leo Widler**, Muenchenstein (CH)

Correspondence Address:

NOVARTIS**CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY****ONE HEALTH PLAZA 430/2****EAST HANOVER, NJ 07936-1080 (US)**(21) Appl. No.: **10/480,559**(22) PCT Filed: **Jun. 14, 2002**(86) PCT No.: **PCT/EP02/06606**(30) **Foreign Application Priority Data**

Jun. 15, 2001 (GB) 0114702.4

Jun. 15, 2001 (GB) 0114701.6

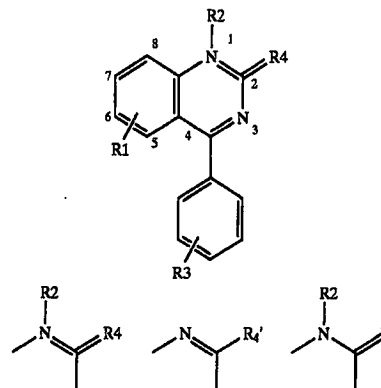
Publication Classification(51) Int. Cl.⁷ **A61K 31/517; C07D 239/72**(52) U.S. Cl. **514/266.31; 544/286**

(57)

ABSTRACT

Use of compound of formula (I), wherein, is, or, and wherein the symbols are as defined, or a pharmaceutically-acceptable and-cleavable ester, or acid addition salt thereof, for the preparation of a medicament for promoting the release of parathyroid hormone, e.g. for preventing or treating bone conditions which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable.

(I)



452
~~453~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 066756
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	006

TÍTULO "DERIVADOS DE ARIL-QUINAZOLIN/ARIL-AMINO-FENIL-METANONA QUE PROMUEVEN LA LIBERACIÓN DE HORMONA PARATIROIDES"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 9 a 234, el primer capítulo reivindicatorio (folios 235 a 250), el primer examen de fondo (folios 307 a 312), primera respuesta del solicitante (folios 313 a 320) el segundo capítulo reivindicatorio (folios 321 a 328), el segundo examen de fondo (folios 340 a 343), la segunda respuesta del solicitante (folios 344 a 350), tercer capítulo reivindicatorio (folio 355), tercer examen de fondo (folios 358 a 362), tercera respuesta del solicitante (folios 363 a 368), resolución 28665 (folios 386 a 393) y el recurso de reposición interpuesto por el solicitante de los folios (394 a 398) y anexos (Folios 399 a 452).

Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en :
Compuestos derivados de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona/tiona

El problema técnico planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles como promotores de la liberación de hormona paratiroides.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona/tiona y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Expediente 2005 066756 . Concesión.

Clasificación Internacional de Patentes A61K31/498, A61P5/18.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

El solicitante expone los siguientes argumentos :

1. FUNDAMENTOS DE RECURSO.

En relación con los argumentos presentados por ese despacho en la resolución impugnada No 28665, es necesario señalar que carecen de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para poder desvirtuar la novedad de la invención, toda vez que ese despacho cometió un error al no realizar un análisis apropiado de este requisito de patentabilidad, debido a que consideró afectada la materia objeto de la presente invención en vista de un documento donde se hace una revelación generalizada de compuestos de fórmula (I) mediante una fórmula Markush que reporta un sinnúmero de posibilidades de combinaciones para compuestos de fórmula I.

1.1. Violación de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.

Consideramos que la resolución impugnada viola los artículos 14 y 16 al no otorgar el beneficio de patente debido a una supuesta carencia de novedad de la materia técnica reclamada en la solicitud en estudio en vista de la divulgación generalizada en D1 (CO 04-1320) cuyo número de publicación internacional es WO02/102782.

En efecto, ese Despacho basa su argumentación en el hecho de que a partir de la información proporcionada en D1 se podrían obtener los compuestos reclamados en la solicitud en estudio ya que el patrón de sustitución encontrado por el solicitante para los compuestos reclamados, puede hallarse a partir de diversas combinaciones de sustituciones propuestas en D1. Adicionalmente, la Superintendencia de Industria y Comercio desestimó los datos aportados por el solicitante afirmando que establecer la actividad biológica para compuestos ya conocidos no les proporcionaba novedad a los compuestos reclamados en la invención, siendo que D1 no revela de manera expresa ninguno de los compuestos solicitados y mucho menos reporta algún valor de actividad para un compuesto idéntico a los de la solicitud en estudio.

Sobre este particular, es deseo del solicitante decir que la argumentación expuesta en la resolución No. 28665 y en el concepto técnico 3282 del oficio 12171 del 30 de octubre del 2009 son carentes de justificación técnica y legal, toda vez que el solicitante logró demostrar que la invención en estudio, que podría considerarse como una novedosa selección de compuestos con una actividad novedosa y mejorada sobre aquella reportada en D1, razones por las cuales los compuestos de la presente invención no pueden ser simplemente considerados como una llana selección sino que deben ser vistos como un conjunto novedoso e

inventivo de compuestos que no habrían podido ser escogidos de manera evidente a partir de las enormes listas de sustituciones reportadas en D1 que son amplias y generalizadas.

Primero que todo para aclarar, se debe indicar que el documento CO 04-1320, corresponde al documento D6 y no a D1 tal como observa en los folios 380 a 384.

Segundo, en cuanto a los argumentos enunciados por el solicitante son aceptados por este Despacho ya que D6 (CO 04-1320) no revela de manera explícita dentro de sus ejemplos los compuestos reclamados en las reivindicaciones 1 a 4. Los compuestos del estado de la técnica corresponden a derivados de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-inilo-1H-quinazolin-2-ona en los que posición 1 de la 1H-quinazolin-2-ona se encuentra sustituida por : un anillo bencilo insustituido o sustituido (en la posición 4 por un grupo hidroxilo, amino (ejemplos 80, 90 y 120 respectivamente; en la posición 2 por un grupo hidroxilo (ejemplo 87); o en la posición 3 por un grupo hidroxilo o un grupo 2-hidroxietoxi (ejemplos 89 y 102 respectivamente)), mientras que los compuestos reclamados en la actual solicitud la posición 1 de la 1H-quinazolin-2-ona/iona se encuentra sustituida por : - un anillo bencilo sustituido simultáneamente en las posiciones 3 y 4 por grupos metoxi y etoxi respectivamente o monosustituido en la posición 4 por un grupo Br; ó - por un grupo 2-tiofenil-metil el cual se encuentra sustituido en la posición 3 por un grupo 2-hidroxietoxi.

Por lo tanto la solicitud cumple con el requisito de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486.

Sumado a lo anterior, el argumento de que en D1 ya se hablaba de valores de inhibición IC_{50} de 50 μ M bajando hasta 10 nM, no es un hecho contundente que evidencie que los compuestos de la invención tengan la misma acción que los reportados en D1, ya que como se demostró en nuestra respuesta del 22 de Enero del 2010 y 22 de Septiembre de 2009, los compuestos de acuerdo con la invención en estudio muestran valores de inhibición IC_{50} de alrededor de 1nM, lo cual demuestra que los compuestos reclamados resultan ser compuestos con una actividad muy mejorada que aquellos sugeridos en la descripción genérica de D1.

Aún más, como se explicó en nuestro memorial del 22 de septiembre de 2009, los dos compuestos de las reivindicaciones 2 y 4 tienen una prioridad que es anterior a la fecha de publicación de D1, de tal manera que no resulta necesario mostrar efectos de superioridad de los mismos, pues son novedosos per se.

De otra parte, es deseo del solicitante señalar que el compuesto del ejemplo 75 cuyo nombre en el título original, estaba involuntariamente errado pero se demostró que la fórmula y los datos físicos evidenciaban que era el compuesto 4-bromo-fenil, presentaba otra ventaja específica e inesperada.

En este sentido, nos permitimos presentar ante ese Despacho una copia informal de una declaración realizada por el inventor en Estados Unidos de América en inglés y su respectiva traducción, donde se pone de manifiesto que el compuesto de la reivindicación 3, también mencionado como el segundo compuesto en la reivindicación 1 y cuyo nombre es 1-(4-bromo-benzil)-4-8isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H-quinazolin-2-ona, **muestra un perfil farmacocinética superior**, en comparación con los ejemplos de la anterioridad citada, que para el caso de la Oficina de Patentes de Estadounidense, corresponde al caso US2004/0180912 publicada el 16 de septiembre de 2004 y titulada como Derivados de Quinazolina.

En este sentido, es importante señalar que si bien los compuestos de la solicitud en estudio habrían podido ser armados por una persona versada en la materia a partir de la divulgación genérica de D1, también es cierto que dicha persona **habría tenido que conocer la presente invención con el fin de lograr un patrón de sustitución idéntico al reportado en la presente invención**. Por lo cual, respetuosamente nos permitimos hacer énfasis sobre el hecho que no basta con que una anterioridad genérica pudiera contener dentro de su gran número de posibilidades de variación de los sustituyentes, los radicales específicos de los compuestos de la invención, sino que también sería forzoso demostrar que **dicha anterioridad mostrara la manera de combinar dichos radicales para obtener un patrón tan específico de sustitución como el reportado, en los compuestos reclamados en la presente invención**.

Aún más, como se pone de manifiesto en la Declaración del Doctor Leo Widler, los compuestos ejemplificados de la técnica anterior, es decir en el documento estadounidense US2004/018091 que corresponde a la solicitud internacional WO02/102782 (D1) muestran diferencias notorias con los compuestos reclamados en la solicitud negada, como por ejemplo:...El compuesto del ejemplo 154 incorpora un residuo 4-(4-trifluorometil-benzil) dentro de un compuesto que tiene un residuo 6-metoxi. (Ver folios 396 a 397).

Por lo tanto, contrario a lo manifestado por ese despacho, la invención cumple a cabalidad con el requisito de novedad pues los compuestos reclamados en la solicitud en estudio, no habían sido revelados, ni sugeridos ni mucho menos anticipados por el documento D1. Más aún, resulta importante señalar que la novedad de una revelación específica no puede ser afectada o destruida por una revelación general, como así establece en la página 67 bajo el acápite 9.4.1, referente a la novedad, dentro del Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, que si bien es cierto no es la normativa que nos rige, si es una doctrina que busca la armonización de los conceptos y lineamientos en las evaluaciones realizadas por los examinadores de las oficinas de Propiedad Intelectual de los países miembros.

Como ya ha sido aceptado por este Despacho que D6 CO 04-1320 no revela los compuestos reclamados en la actual solicitud de invención y por lo tanto

4156

457

cumplen con el requisito de novedad, cabe la pena aclarar que el documento D6 al presentar una fecha de prioridad anterior y una fecha de publicación posterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud solo es relevante para el análisis de novedad y no de nivel inventivo. Sin embargo teniendo en cuenta los datos aportados por el solicitante, comparando la actividad de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 3 (Ver folios 347 a 348 , ejemplos 19 y 75) que tienen un IC₅₀ de 1.40 y 1.35 nM respectivamente, con la actividad de los compuestos del estado de la técnica (D1, ejemplos 80,87, 89,90, 102 y 120; Ver folios 410-411 y 416-417) que tienen un IC₅₀ de 4.4, 4.5, 2.5, 7.3 y 35 nM respectivamente, se puede concluir que los compuestos reclamados en la actual solicitud cumplen con el requisito de nivel inventivo porque son de 2 a 25 veces más activos que los divulgados en D6.

Por lo tanto se aceptan los argumentos expuestos por el solicitante reconociendo que la actual solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo de acuerdo con el artículo 18 de la decisión 486.

Así las cosas, nos permitimos reiterar que la invención en estudio tiene novedad sobre lo descrito en D1, toda vez que los compuestos reclamados no habían sido reportados o sugeridos en D1 y existen diferencias entre los patrones de sustitución mostrados en D1 y el patrón de sustitución reportado en la presente invención.

Se le informa al solicitante que tal como se explicó anteriormente, este Despacho reconoce que los compuestos reclamados en la actual solicitud presentan patrones de sustitución diferentes con respecto a los compuestos explícitamente divulgados en los ejemplos de D6 y adicionalmente siendo dicho documento solamente relevante para el análisis de novedad, se concluye que la actual solicitud de invención cumple con el requisito de novedad.

2. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

- a) *Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan todos los argumentos y todas las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.*
- b) *Que se revoque la resolución No 28665 emitida el 31 de mayo de 2010 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio , y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante.*

Se le informa al solicitante que de acuerdo a cada uno de los argumentos técnicos presentados, la solicitud demuestra cumplir con los requisitos de patentabilidad.

Conclusión

Por lo tanto teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda revocar la Negación de la actual solicitud ya que como quiera cumple con los requisitos de patentabilidad y se recomienda Conceder el privilegio solicitado para

Expediente 2005 066756 . Concesión.

456

458

las reivindicaciones 1 – 5, del folio 355.

Con base en las reivindicaciones 1-5 del folio 355, este Despacho expresa el título de la solicitud en los siguientes términos: "Compuestos derivados de 4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H-quinazolin-2-ona/tiona como promotores de la liberación de la hormona paratiroides (PTH) y composiciones farmacéuticas que los contienen".

CONCEPTO TÉCNICO 4147	DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202075
-----------------------------	--------------------------------------	---------------------------------

el.