

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-8069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-8069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-070080- -00007-0000

Fecha: 2009-05-12 18:21:46 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "TIENOPIRIDAZINONAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN".-Clase C07D
495/04.-Expediente número 05-070.080.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 13 de Febrero de 2009.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 3556 bajo los acápites de título de la solicitud, claridad del capítulo descriptivo, claridad del capítulo reivindicatorio y novedad, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. TÍTULO DE LA SOLICITUD.

Atentamente me permito comunicar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud en respuesta a la objeción del señor Examinador en relación con la falta de claridad del mismo.

A este respecto, el señor Examinado establece que:

"El título de la presente solicitud debe ser específico a lo que se desea proteger en el capítulo reivindicatorio."

Con base en la anterior consideración, el título modificado de la solicitud se lee como sigue:

"TIENOPIRIDAZINONAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

En virtud de la modificación realizada al título de la solicitud, queda completamente superada la objeción del señor Examinador en este sentido.

4. **CLARIDAD DEL CAPITULO DESCRIPTIVO.**

El señor Examinador señala en su Concepto Técnico que la presente solicitud incumple con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que existe una supuesta falta de sustento de los hallazgos de la presente invención en la memoria descriptiva de la misma.

A este respecto, el señor Examinador señala lo siguiente:

*"No hay evidencia que permita concluir que los compuestos de la fórmula (I) y su proceso de preparación; **son explícitos y concretos en cuanto a las ventajas y/o el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica**" (Resaltado fuera del texto).*

Sobre este particular me permito llamar la atención a ese Despacho a lo establecido por el Artículo 28 de la Decisión Andina 486:

"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, **exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;***
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*

- e) *una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y*
- f) *una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención."* (Resaltado fuera de texto).

Es claro a la luz del citado Artículo 28 que la descripción de una solicitud de patente debe revelar la invención de forma tal que sea comprensible para el técnico con conocimientos en la materia, permitiendo que este identifique claramente las diferencias **y eventuales** ventajas de la invención.

A este respecto, me permito señalar que de la lectura del literal (c) de dicho Artículo, es posible concluir que la legislación Andina vigente establece de manera explícita que la memoria descriptiva de una solicitud de patente **puede o no presentar ventajas con respecto a la tecnología anterior**, al calificar dichas ventajas como de **eventual** aparición, por lo cual es claro que la presentación explícita de ventajas de la invención no es una exigencia indispensable que afecte la función primaria del capítulo descriptivo de la solicitud, a saber: *"divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."*

Sobre este particular, me permito señalar que la descripción de la presente solicitud, en efecto, cumple con su función de **divulgar eficientemente la invención de forma clara y completa, con el ánimo de que un tercero capacitado en la materia pueda reproducirla.**

Adicionalmente, resulta importante señalar que la persona versada en la materia para la cual van dirigidas las enseñanzas de la presente invención, reconoce con facilidad a partir de lo revelado en las páginas 51 y 52 de la solicitud que los compuestos de la invención poseen alta capacidad inmunosupresora, lo cual a su vez le permite reconocer el aporte técnico de la solicitud al estado del arte.

De conformidad con lo anteriormente expuesto, me permito señalar que se ha demostrado contundentemente el cumplimiento de las funciones del capítulo descriptivo de la solicitud según lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Finalmente, me permito señalar que la presente solicitud sí presenta un salto tecnológico frente estado del arte previo, tal y como se extrae de los resultados experimentales adjuntos al presente memorial, los cuales demuestran la sorprendente e

inesperada estabilidad metabólica de los compuestos de la invención tal y como se señalará al Señor Examinador en el literal 7 de este memorial.

5. **CLARIDAD DEL CAPITULO REIVINDICATORIO.**

El señor Examinador señala el incumplimiento de las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000 por parte del capítulo reivindicatorio de la solicitud, al considerar que las reivindicaciones 1 y 10 a 13 no son claras y/o concisas al reclamar la materia que mediante las mismas se desea proteger.

En relación con la reivindicación 1, el señor Examinador señala que:

"La reivindicación 1 no es concisa, ya sea que no están definiendo de manera inequívoca el alcance de la invención, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones como alternativas de los mismos; y si, amplían el número de compuestos posibles reclamados bajo las características esenciales de la fórmula general (I)."

En relación con la reivindicación 10, el señor Examinador señala que:

"La reivindicación 10; esta caracterizando un compuesto no por su estructura química, sino por su uso."

En relación con la reivindicación 11, el señor Examinador señala que:

"La reivindicación 11; desea proteger una composición farmacéutica, la cual no se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo, por lo tanto la misma no se acepta."

En relación con la reivindicación 12 y 13, el señor Examinador señala que:

"Las reivindicaciones 12 y 13 desean proteger un proceso de preparación para obtener un compuesto de fórmula (I); los radicales de las fórmulas (II), (III) y (IV), no se encuentran inequívocamente definidos, tampoco sus etapas o pasos, los cuales deben ser detallados, claros y concisos; para que el experto en la materia cuando lo lleve a la práctica obtenga el producto correspondiente."

En relación con la reivindicación 1, 6, y 12, el señor Examinador señala que:

"Las reivindicaciones 1, 6, y 12: las palabras y/o expresiones: "sistema de anillo aromático mono y bicíclico", "opcionalmente", "poli", "agente de acoplamiento", "derivados protegidos"; no son concisas, y son muy amplias; por lo tanto no permiten delimitar la materia, allí a proteger."

127
127

Antes de entrar a discutir las anteriores objeciones, me permito comunicar a ese despacho que es deseo del solicitante realizar algunas modificaciones al capítulo reivindicatorio de la solicitud, las cuales tienen como objetivo atender las consideraciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 3556, respecto a la necesidad de mejorar la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

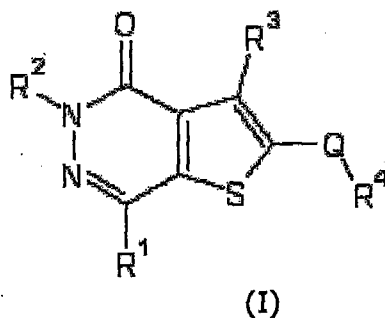
Como consecuencia de dichas modificaciones, el nuevo capítulo reivindicatorio está compuesto por 9 reivindicaciones, cuyo sustento se analiza a continuación:

- ♦ Reivindicación 1. Esta reivindicación ha sido modificada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud buscando **definir con mayor claridad y concisión el alcance de la misma.**

Con este objetivo, el solicitante ha realizado sustanciales restricciones en todos y cada uno de los radicales de la fórmula (I).

Como consecuencia de las reivindicaciones descritas, la nueva reivindicación 1 se lee como ahora sigue:

1. Un compuesto de la fórmula (I):



Donde:

R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R³ es un grupo CO-G donde G es un anillo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno, y opcionalmente sustituido por hasta 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Q es CR⁵R⁶ donde R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno,

R⁴ es un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido por hasta 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 2 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de azufre y nitrógeno,

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- ♦ Reivindicaciones 2, 4, 5 y 10. **Estas reivindicaciones han sido eliminadas en el nuevo capítulo reivindicatorio.**
- ♦ Reivindicación 3, 6, 8, 11 y 13 (nuevas reivindicaciones 2, 3, 5, 7 y 9, respectivamente). **La materia objeto de estas reivindicaciones no ha sido modificada**, en consecuencia, únicamente las dependencias de dichas reivindicaciones han sido modificadas de acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio.
- ♦ Reivindicaciones 7 (nueva reivindicación 4). **Esta reivindicación ha sido modificada mediante una restricción sustancial de los fragmentos moleculares representados por los radicales R¹⁰, R¹¹ y R¹².**

Asimismo, la dependencia de dicha reivindicación ha sido modificada de acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio.

- ♦ Reivindicación 9 (nueva reivindicación 6). Esta reivindicación ha sido modificada en su preámbulo con el ánimo de hacer esta reivindicación dependiente de la reivindicación 1.

Asimismo, se realizaron las siguientes correcciones a errores tipográficos involuntarios en los tres (3) de los compuestos allí reclamados.

1. **7-ciclopropil-2[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazozolindinil]carbonil]-5-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona.**

El cual se encontraba de la siguiente forma en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado:

7-cicloporpil-2[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-isoxazozolindinil]carbonil]-5-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona.

2. 2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3,-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona.

El cual se encontraba de la siguiente forma en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado:

2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3,-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona; y,

3. 2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3,-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona.

El cual se encontraba de la siguiente forma en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado:

2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-**oil**)metil]-7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3,-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona.

Las anteriores modificaciones encuentran debido sustento en las páginas 28, 33 y 36 de la memoria descriptiva de la solicitud, toda vez que los nombres de los compuestos modificados corresponden a los compuestos revelados en los ejemplos 4, 6 y 8 de la misma.

En relación con las anteriores modificaciones, las cuales corresponden a la corrección de errores tipográficos involuntarios al momento de la traducción de la solicitud al castellano, me permito señalar que estos también se encuentran presentes en la lista de compuestos de la página 5 de la memoria descriptiva de la solicitud, en consecuencia, adicionalmente se adjunta con este memorial copia de la página 5 de la memoria descriptiva de la solicitud, en donde se han realizado las correcciones respectivas.

- ♦ Reivindicación 12 (nueva reivindicación 8). Esta reivindicación ha sido modificada mediante la eliminación del literal (b), el cual se encontraba orientado a la protección de la preparación de compuestos comprendidos dentro de la fórmula (I) donde R^3 es SO_2-G . Lo anterior, teniendo en cuenta que el radical R^3 ya no representa el fragmento molecular SO_2-G en la fórmula (I) de la reivindicación 1 modificada.

Adicionalmente, se han incluido agentes de acoplamiento específicos empleados en el proceso del literal (a), así como condiciones específicas para dicha reacción. La anterior modificación encuentra pleno sustento según lo revelado en la página 9 de la memoria descriptiva de la solicitud.

De conformidad con lo anterior, y respetando los términos del artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, me permito señalar que **las modificaciones anteriormente señaladas no amplían de ninguna forma el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada**, ya que las mismas están debidamente sustentadas dentro del texto inicialmente radicado.

En este sentido, cabe señalar que dichas modificaciones se presentan con el fin de superar las objeciones expuestas por el señor Examinador, proporcionando de ese modo mayor claridad al texto del capítulo reivindicatorio de la solicitud, con el ánimo de facilitar su comprensión.

Ahora bien, en relación con las objeciones de falta de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio previamente mencionadas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que **el solicitante ha realizado importantes limitaciones a la materia objeto de diferentes reivindicaciones de la solicitud, donde se destacan aquellas limitaciones realizadas a la materia objeto de la reivindicación 1**; con esto, el ánimo del solicitante es atender las objeciones de señor Examinador, y en consecuencia, **mejorar la concisión de las definiciones de los diferentes radicales que definen el alcance de los compuestos representados por la fórmula (I)**. Lo anterior, mediante un mayor ajuste del alcance de protección de la solicitud a las enseñanzas explícitamente reveladas en la memoria descriptiva de la misma.

En relación con la objeción de claridad de la reivindicación 10 originalmente presentada, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que el solicitante ha cancelado dicha reivindicación, razón por la cual, la materia objeto de la misma no se encuentra presente en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, con lo cual se supera completamente su objeción en este sentido.

De otra parte, en relación con la objeción a la reivindicación 11 originalmente presentada (nueva reivindicación 7), me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que la composición farmacéutica allí reclamada tiene pleno sustento en la página 18 de la memoria descriptiva de la solicitud, razón por la cual su objeción en este sentido es infundada.

En lo atinente a la objeción del proceso reclamado en las reivindicaciones 12 y 13 originalmente presentadas, me permito señalar que **los radicales de las fórmulas (II), (III) y (IV) se encuentran debidamente definidos**, tal y como se lee de la reivindicación 12 (nueva reivindicación 8), en la cual es

claro, y por demás explícito que los radicales R^1 , R^2 , R^4 , Q y G son como se definieron en la fórmula (I).

A este respecto, me permito señalar que la persona versada en la materia que entiende la estructura del capítulo reivindicatorio de una solicitud de patente, encontraría claro que cualquier referencia dentro de dicho capítulo debe buscarse al interior del mismo, y no en otra parte de la solicitud. Este hecho conduce a la persona con conocimiento medio en este campo a entender que la fórmula (I) referenciada en la reivindicación 12 (nueva reivindicación 8), se refiere a la fórmula (I) definida en la reivindicación 1 de la solicitud, la cual es la única reivindicación que define dicha fórmula.

En relación con la objeción en mención, adicionalmente me permito señalar que no es una función del capítulo reivindicatorio de la solicitud revelar los hallazgos de la invención **para que el experto en la materia cuando los lleve a la práctica obtenga el producto correspondiente**, tal y como señala el señor Examinador en su Concepto Técnico. A este respecto, cabe señalar que dicha función se encuentra asignada a la memoria descriptiva de la solicitud.

Sumado a lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinado al hecho que se han incluido agentes de acoplamiento específicos empleados en el proceso del literal (a) de la reivindicación 12 originalmente presentada. Igualmente, se ha incluido condiciones específicas para dicha reacción. Lo anterior, con el objetivo mejorar la claridad y concisión de la materia objeto de las reivindicaciones en mención, tal y como lo requiere el señor Examinador en su Concepto Técnico.

Por otro lado, en relación con la objeción de claridad respecto al uso de la expresión "*sistema de anillo aromático mono ó bicíclico*", en primera instancia, me permito señalar que dicha expresión es completamente clara y por lo tanto comprensible para la persona con conocimiento medio en la materia. En segundo lugar, resulta importante señalar que como consecuencia de las importantes limitaciones a los fragmentos moleculares representados por los radicales de la fórmula (I), se ha definido que dicho "*sistema de anillo aromático mono ó bicíclico*" contiene únicamente dos (2) heteroátomos en lugar de entre 0 y 4; igualmente, se ha definido que dichos heteroátomos únicamente pueden ser átomos de nitrógeno en lugar de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal y como lo establece la reivindicación 1 originalmente presentada. Del mismo modo, se realizaron importantes limitaciones a los grupos de fragmentos moleculares sustituyentes de dicho "*sistema de anillo aromático mono ó bicíclico*".

En consideración de lo anterior, es claro que se ha delimitado precisamente la materia a proteger mediante la reivindicación 1, superando debidamente la objeción del señor Examinador al respecto.

En conexión con la objeción en mención, me permito señalar que en virtud de las sustanciales restricciones a la materia reclamada en capítulo reivindicatorio de la solicitud, este ya no contiene fragmentos moleculares representados por la expresión (*poli*)halo. Por lo tanto, la objeción del señor Examinador relacionada con la claridad del término "poli" queda debidamente superada.

Así mismo, y en relación con la objeción de claridad asociada con la expresión "*agente de acoplamiento*", me permito señalar que en consideración de las modificaciones realizadas a la reivindicación 12 originalmente presentada, se han incluido agentes de acoplamiento específicos empleados en el proceso del literal (a), los cuales corresponden a aquellos explícitamente revelados dentro de la memoria descriptiva de la solicitud.

Con base en dicha modificación, se ha delimitado precisamente la materia objeto para la cual se busca protección en las reivindicaciones 12 y 13. En virtud de lo anterior, ha sido debidamente superada la objeción del señor Examinado en este sentido.

De otra parte, respecto a la objeción de claridad respecto al uso del término "*opcionalmente*", me permito señalar que éste es completamente claro y a su vez comprensible, no sólo para la persona medianamente versada en síntesis orgánica, sino para la persona experta en el ámbito de patentes y en general para cualquier lector, toda vez que las palabras "*opcionalmente*" y "*opcional*" no son palabras polisémicas, y en consecuencia no son susceptibles de una pluralidad de interpretaciones que afecten la claridad de su significado, menos aún en un contexto altamente específico, tal y como lo expone el presente caso.

En consecuencia, es completamente claro que el término "*opcionalmente*" sí es conciso y no es un término amplio, en contravención con lo establecido por el señor Examinador en su Concepto Técnico a este respecto.

En relación con la objeción de claridad respecto a la expresión "*derivados protegidos*", **me permito señalar que dicha expresión es completamente comprensible para la persona versada en síntesis orgánica**, quien a partir de su experiencia reconoce que en el ejercicio de esta disciplina es altamente común la utilización de grupos estándar que

brindan protección a diferentes funciones químicas mediante derivatización y lo que es igual, mediante la preparación de "*derivados protegidos*". Lo anterior, con el fin de evitar la reacción de dichos grupos funcionales en las condiciones de reacción de un paso de síntesis determinado.

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que el significado de la expresión "*derivados protegidos*" no es amplio en el ámbito de la síntesis orgánica, toda vez que dicha expresión permite definir de forma precisa y sin ambigüedad aquello que la persona versada en la materia debe entender por "*derivados protegidos*", lo cual a su vez permite establecer que la expresión en cuestión sí es concisa, dando con esto debida respuesta a la objeción del señor Examinador al respecto.

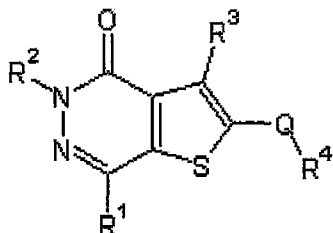
En virtud de las anteriores consideraciones, queda completamente demostrado que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud cumple cabalmente con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486; esto es, cumple con el requisito de claridad, concisión y sustento del mismo dentro de la memoria descriptiva de la solicitud, tal y como lo exige la normatividad vigente.

6. **NOVEDAD.**

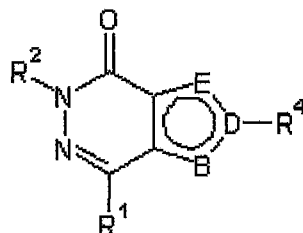
Como resultado del análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud, el señor Examinador fundamenta en su Concepto Técnico la falta de novedad de la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 10 originalmente presentadas, con base en lo revelado en el documento **WO99/29695 (D1)**.

En conexión con lo anterior, el señor Examinado presenta una tabla que permite comparar la serie de fragmentos moleculares que deben ser seleccionados, tanto en los radicales de la fórmula (I) de la presente solicitud, como en los radicales de la fórmula (I) del documento D1, los cuales, según el análisis de señor Examinador, permiten alcanzar moléculas con características estructurales idénticas, dando soporte con dicho análisis comparativo a la supuesta afectación del requisito de novedad de la solicitud por parte de D1.

Con el ánimo de señalar que los compuestos revelados en la presente solicitud no se solapan con ninguno de los compuestos revelados en el documento del arte previo citado, en primer lugar, considero necesario presentar la fórmula (I) de la presente solicitud y la fórmula (I) del documento D1.



Fórmula (I) de la presente solicitud.



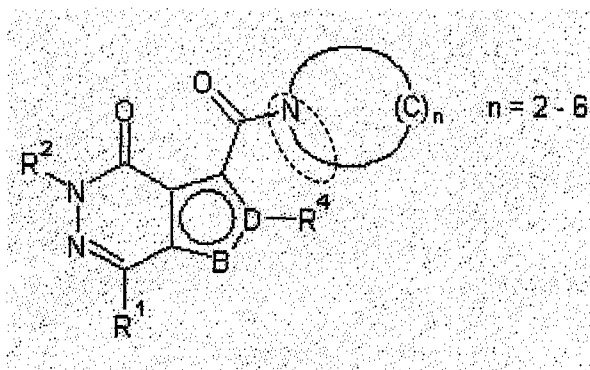
Fórmula (I) del documento D1.

Ahora bien, en relación con los fragmentos moleculares representados por el radical R^3 de la presente solicitud y el fragmento molecular $C-R^3$, el cual se alcanza por sustitución de (E) en la fórmula (I) del documento D1, me permito señalar que las los fragmentos moleculares representados R^3 tanto en la presente solicitud como en el documento D1 no permiten alcanzar sustituyentes con características estructurales idénticas, tal y como se demuestra a continuación.

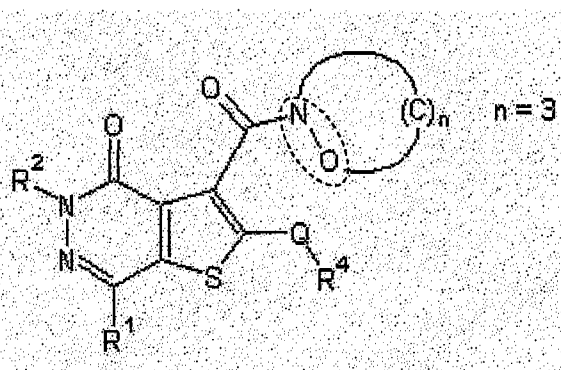
A partir de las definiciones para el radical R^3 consignadas en la página 1 entre líneas 22 a 25 y página 2 línea 1, del documento D1, se establece que R^3 representa un grupo $X-R^5$, donde X representa un grupo $C(=O)N(R^6)$, con lo cual se alcanza el fragmento molecular $C(=O)N(R^5)(R^6)$, en donde R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros.

En este sentido, a partir de las definiciones para el radical R^3 de la reivindicación 1 de la solicitud, tanto originalmente presentada como modificada, se establece que **R^3 representa un grupo CO-G, donde G es un anillo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo adyacente al nitrógeno**, donde dicho "segundo heteroátomo" puede ser seleccionado únicamente de oxígeno de acuerdo con la nueva reivindicación 1.

En virtud de las anteriores definiciones en la fórmula (I), tanto de la presente solicitud como del documento D1, se establecen los fragmentos moleculares que se presentan en las siguientes representaciones estructurales.



Fórmula (I) del documento D1 donde se han hecho los reemplazos mencionados al sustituyente (E).



Fórmula (I) de la presente solicitud donde se han hecho los reemplazos mencionados al radical R^3 .

En consideración con las definiciones establecidas, tanto para el radical R^3 de la fórmula (I) de la presente solicitud, como para el radical R^3 de la fórmula (I) del documento del arte citado, **es claro que existen diferencias estructurales entre los fragmentos moleculares representados por el radical R^3 de los compuestos revelados en la presente invención y aquellos fragmentos moleculares representados por el radical R^3 del documento D1**, tal y como lo demuestran las representaciones estructurales presentadas.

A partir de la observación de dichas representaciones estructurales, es evidente para la persona versada en la materia que **el anillo heterocíclico que se alcanza a partir de las definiciones del radical R^3 de los compuestos de presente invención se diferencia del anillo heterocíclico que se alcanza de a partir de las definiciones del radical R^3 de los compuestos revelados en el documento D1**, en que en el primero, dicho anillo heterocíclico comprende dos (2) heteroátomos, nitrógeno y oxígeno, los cuales se encuentran adyacentes entre sí dentro del anillo heterocíclico.

Con el ánimo de hacer aún más clara dicha diferencia, esta se encuentra resaltada entre óvalos rojos en las representaciones estructurales previamente presentadas.

A este respecto, considero importante dirigir la atención del señor examinador al hecho que la persona versada en la materia entiende que los radicales R^5 y R^6 de las definiciones del radical R^3 del documento D1 no contienen otros heteroátomos, toda vez que dicha situación no ha sido explícitamente contemplada, y por consiguiente, se entiende que los radicales R^5 y R^6 son exclusivamente fragmentos hidrocarbonados.

A lo anterior se suma el hecho que, dentro de las enseñanzas del documento D1 no hay ejemplos en los cuales los radicales R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos formen un anillo, de manera que no existe soporte alguno para demostrar que los radicales R^5 y R^6 no son exclusivamente fragmentos hidrocarbonados.

Finalmente, en relación a las representaciones estructurales aquí presentadas, me permito aclarar que el anillo heterocíclico que se alcanza a partir del radical R^3 de los compuestos revelados en el documento D1 contiene un átomo de nitrógeno más 2 a 6 átomos de carbono para alcanzar un anillo heterocíclico de entre 3 y 7 miembros. De igual forma, en relación con el anillo heterocíclico que se alcanza a partir del radical R^3 de los compuestos de la presente invención, me permito aclarar que dicho anillo contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, adyacentes entre sí, más 3 átomos de carbono para alcanzar un anillo heterocíclico de entre 5 miembros.

De conformidad con lo anterior, es claro que la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 10 poseen características técnicas que las diferencian claramente de la materia objeto revelada en D1, las cuales distan de poder considerarse características banales; en consecuencia, es claro que la presente solicitud sí cumple con el requisito de Novedad exigido por el Artículo 16 de la Decisión Andina 486, frente a las enseñanzas del documento del arte previo citado.

7. NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL DOCUMENTO D1.

A pesar de que no se formuló una objeción de nivel inventivo de los hallazgos de la presente invención frente a las enseñanzas del documento D1, es deseo del solicitante presentar ante ese despacho argumentos técnicos que demuestran la suficiencia de la solicitud en ese sentido.

Por lo tanto, me permito señalar que los compuestos de la presente solicitud son inventivos frente a los compuestos revelados en D1, toda vez que, en primera instancia, **la estructura base de todos los compuestos de la presente invención es un núcleo tipo tienopiridazinona**, lo que establece que en todos los compuestos de la presente invención, el anillo de cinco (5) miembros fusionado con el anillo de piridazinona es un anillo tipo tiofeno, mientras que en los compuestos revelados en D1, anillos tipo oxazol ó pirazol constituyen otras posibilidades.

En segundo lugar, me permito señalar que de acuerdo con las enseñanzas de la presente solicitud, **en la posición 3 del núcleo de tienopiridazinona siempre debe existir un átomo de carbono**, de conformidad con las definiciones establecidas para el radical R^3 de la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1, mientras que en el caso del radical R^3 de la fórmula (I) de los compuestos revelados en D1, átomos de hidrógeno, oxígeno y azufre representan otras posibilidades.

Asimismo, resulta importante señalar que dicho átomo de carbono en la posición 3 del núcleo de tienopiridazinona siempre está enlazado a un átomo de oxígeno para formar un grupo carbonilo, de acuerdo con lo la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.

En tercer lugar, me permito señalar que de conformidad con las enseñanzas de la presente invención, **al grupo carbonilo unido en la posición 3 del núcleo de tienopiridazinona siempre se encuentra enlazado un anillo heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno**, mientras que en el caso en el que el radical R^3 del documento D1 representa los fragmentos moleculares $SO_2N(R^5)(R^6)$ ó $C(=O)(R^5)(R^6)$, la formación de un anillo heterocíclico entre los radicales R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos es escasamente una posibilidad.

Finalmente, me permito señalar que tal y como demostró en el anterior literal del presente memorial, según las enseñanzas de la presente solicitud **el anillo heterocíclico que se alcanza por sustitución del radical R^3 en los compuestos la presente invención siempre contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno adyacentes entre si.**

En relación con las anteriores consideraciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que no existe sugerencia alguna dentro de las enseñanzas del documento D1 que le permita a la persona versada en la materia establecer que los compuestos revelados en la presente solicitud retengan la actividad biológica mostrada por los compuestos revelados en D1, más aún si se tienen presentes todos y cada uno de los elementos particulares que determinan la consecución de los compuestos de la presente invención en relación con las enseñanzas del documento D1, tal y como fueron señalados previamente.

En conexión con lo expuesto hasta este punto, adicionalmente considero importante señalar que las diferencias estructurales de los compuestos de la presente invención no deben considerarse como el resultado de la simple proposición de compuestos análogos a los ya conocidos en el estado del arte.

Sumando a todo lo anterior, me permito señalar que los compuestos de la presente invención son inventivos frente a las enseñanzas del documento D1, **en consideración del sorprendente incremento en la estabilidad metabólica que presentan de los compuestos de la presente invención frente aquellos revelados en D1.** A este respecto resulta importante señalar que dicha estabilidad mejorada de los compuestos de la solicitud puede estar asociada a una mayor potencia inmunosupresora *in vivo* de los mismos.

En relación con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que, **dentro de las enseñanzas del estado de la arte previo no existe ningún indicio que le sugiera a la persona versada en la materia, que el grupo selecto de compuestos reclamados en la presente solicitud poseen características inesperadas de estabilidad mejorada.** Particularmente, no existe sugerencia alguna ó motivación para dicha persona que lo conduzca a establecer **de forma obvia** que es posible alcanzar un grupo de compuestos con características mejoradas, en virtud de la inclusión de un átomo de oxígeno adyacente al nitrógeno en el anillo heterocíclico enlazado en la posición 3 del núcleo de tienopiridazinona a través de un grupo carbonilo.

Anexo al presente memorial, el señor Examinador podrá encontrar datos que permiten soportar las anteriores afirmaciones. En relación con los datos técnicos adjuntos, me permito señalar que **los resultados experimentales allí consignados demuestran de manera contundente la mayor estabilidad de los compuestos de la presente invención frente a los compuestos del arte previo citado, lo cual se constituye en una característica sorprendente e inesperada** que revela la altura inventiva de los compuestos de la presente invención frente a aquellos revelados en D1.

Finalmente, como una evidencia adicional de la patentabilidad de la presente solicitud, me permito señalar que a la misma le ha sido concedido el beneficio de patente en sus contrapartes en Estados Unidos (Nº 7.064.126) y Europa (Nº 1587809).

8. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito resaltar que en virtud de la modificación realizada al título de la solicitud, este ahora hace referencia específica a la materia objeto de la solicitud para la cual se busca protección, con lo cual se ha dado debida respuesta a la objeción del señor Examinador en ese sentido.

De otro lado, me permito resaltar que en virtud a la argumentación presentada se demostró de forma contundente que la memoria descriptiva de la solicitud cumple a cabalidad con sus funciones dentro del cuerpo de la solicitud, de conformidad con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina de 2000.

Igualmente, considero importante resaltar que se ha dado debida respuesta a todas y cada una de las objeciones de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud, bien sea como consecuencia de las sustanciales modificaciones realizadas al mismo, o mediante

debida argumentación. Con lo cual, se demostró de forma contundente la claridad del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, de conformidad con los lineamientos de la normativa vigente expedida por la Comunidad Andina.

En relación con la supuesta afectación del requisito novedad de la solicitud con base en las enseñanzas del documento WO99/29695 (D1), se presentaron argumentos que demuestran de forma incontrovertible el cumplimiento de dicho requisito por parte de los compuestos de la presente invención, mediante el claro señalamiento de las diferencias estructurales que distinguen a los compuestos de la invención frente a los revelados en D1.

Adicionalmente, se presentaron argumentos que demuestran de forma incontrovertible la altura inventiva de los hallazgos de la presente invención frente a la materia revelada en el documento del arte previo citado D1, toda vez que no solamente se ha demostrado que las características estructurales de los compuestos de la invención no podrían resultar obvias para la persona versada en la materia basada en D1, si no además que el efecto técnico debido a dichas características estructurales es claramente sorprendente e inesperado y corresponde a un valioso aporte en el campo técnico en el que se desarrolla la invención. La evidencia técnica que respalda el efecto técnico superior e inesperado de los compuestos de la invención ha sido presentada ante ese despacho mediante datos técnicos adjuntos.

9. Anexo me permito presentar:

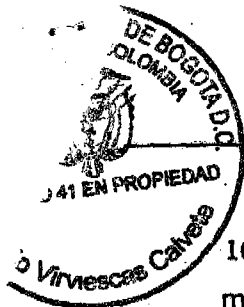
(a) Recibo número 09-29,459, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(b) Copia de la Página Resumen, objeto y finalidad de la invención y de la página 1 donde se ha realizado la modificación del título anteriormente mencionada;

(c) Página 5 de la memoria descriptiva, en la cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente;

(d) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y

(e) Datos técnicos que demuestran la altura inventiva de los compuestos de la solicitud frente a lo revelado en el documento del arte previo citado.



LLOREDA & CIA. S. A.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: 
identificada (o) con:  y tarjeta profesional de abogado No.  del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C.  6 MAYO 2009
ALICIA LLOREDA RICAURTE
FIRMA DE LA (EL) COMPAÑEANTE
C.C. No. 59.690.715 de Usaquén



134
134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-070080- -00007-0000

Fecha: 2009-05-12 16:21:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NII : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 29,459
FECHA : ABRIL 20 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			29452	20/04/2009	1,390,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

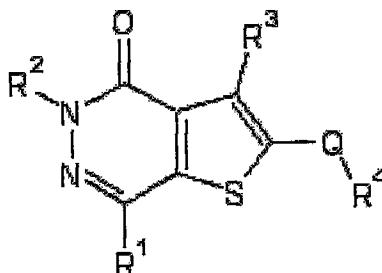
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TIENOPIRIDAZINONAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se relaciona con tienopiridazinonas de la fórmula (I):



en donde:

R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono el cual es opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, siendo cada uno de los anteriores opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R³ es un grupo CO-G o SO₂-G donde G es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre adyacente al nitrógeno, y opcionalmente sustituido por hasta 3 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; Q es CR⁵R⁶ donde R⁵ y R⁶ es son tal como se definieron en la descripción; R⁴ es un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene de 0 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido tal como se describió en la descripción, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

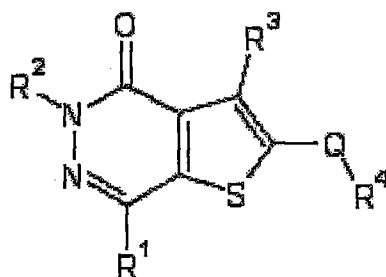
También son descritos procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, en particular en la modulación de enfermedades autoinmune.

TIENOPIRIDAZINONAS, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

La presente invención se relaciona con tienopiridazinonas, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en terapia. La invención también hace referencia a su uso en la modulación de enfermedad autoinmune.

Las células T juegan un importante papel en la respuesta inmune, sin embargo en la enfermedad auto-inmune las células T son activadas en forma inapropiada contra tejidos particulares y proliferan, por ejemplo causando la inflamación asociada con la artritis reumatoidea. La inhibición de la proliferación de las células T es benéfica en la modulación de la enfermedad autoinmune. La presente invención se refiere a compuestos que son benéficos en la modulación de la enfermedad autoinmune.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono el cual es opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cada uno de estos R1 anteriores son opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno;

R2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Donde R^{12} es un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros, ejemplos particulares de tales sistemas son piridilo (tal como 2-piridilo), pirimidinilo (tal como 2-pirimidinilo) o tiazolilo (tal como 2-tiazolilo).

5

Preferiblemente R^{12} es H.

En una realización de la invención R^4 es un anillo pirazol, sustituido por un alquilo tal como alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como o sustituyentes trifluorometilo y/o además sustituido por un grupo 2-pirimidinilo o 2-piridilo.

10

Donde R^7 y R^8 forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros ejemplos de anillos adecuados incluyen morfolina, piperidina, piperazina y pirrolidina.

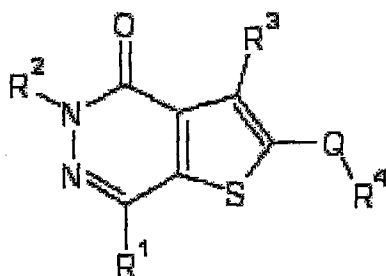
15

Compuestos de la fórmula (I) preferidos incluyen:

2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-
20 isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-
isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-2-
isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-2-
isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-5-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-2-
isoxazolidinil]carbonil]-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-
30 isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-
isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-
ona,
2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-
35 isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,
7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3-[[4S]-4-hidroxi-4-metil-2-
isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona,

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

Donde:

R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R³ es un grupo CO-G donde G es un anillo de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno, y opcionalmente sustituido por hasta 2 grupos seleccionados de hidroxilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Q es CR⁵R⁶ donde R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno;

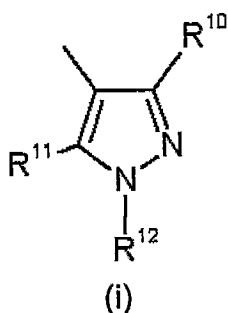
R⁴ es un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, siendo el sistema de anillo opcionalmente sustituido por hasta 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 2 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de azufre y nitrógeno,

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R² es metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el cual R^4 es un anillo aromático de 5 miembros que contiene dos heteroátomos opcionalmente sustituido tal como se definió en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 donde R^4 es un grupo de la sub-fórmula (i)



Donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados de H ó alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R^{12} es seleccionado de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros en donde hasta 2 átomos del anillo pueden ser heteroátomos independientemente seleccionados de azufre y nitrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde R^{10} y R^{11} son metilo.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 7-ciclopropil-2[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-5-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
 2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,

2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
7-ciclopropil-2-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
3-[[4*S*]-4-hidroxiisoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-7-(2-metilpropil)-2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)metil]-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-5-metil-tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
7-etil-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metilisoxazolidin-2-il]carbonil}-5-metil-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1-(2-pirimidinil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona,
2-[(3,5-dimetil-1-(2-tiazolil)-1*H*-pirazol-4-il)metil]-3-[[4*S*]-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil-5-metil-7-(1-metiletil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona

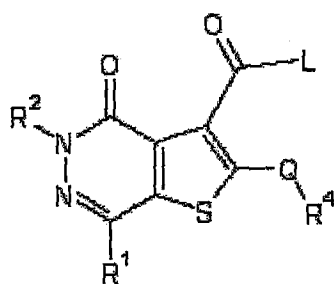
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en asociación con un portador farmacéutico.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) caracterizado porque comprende:

(a) para compuestos de la fórmula (I) donde R^3 es COG:

la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en el cual R^1 , R^2 , R^4 Y Q son como se definieron en la fórmula (I) o son derivados protegidos del mismo, con un compuesto de la fórmula (III):

G-H

(III)

donde G es tal como se definió en la fórmula (I) en la presencia de un agente de acoplamiento el cual es dietil clorofosfato o N-hidroxibenzotriazol, donde dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la cual es una amina orgánica, y en un solvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 35°C.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende adicionalmente la etapa de cambiar un grupo de fórmula R^3 o R^4 en el compuesto de la fórmula (I) por un grupo diferente R^3 o R^4 respectivamente.

DATOS TÉCNICOS ADJUNTOS

Barrido Farmacocinético (PK) Sólido en Rata.

Método.

Un barrido PK sólido en rata se llevó a cabo de acuerdo con el método que se presenta a continuación para los compuestos de los ejemplos 2, 4, 6, 7 y 16 de la memoria descriptiva de la solicitud de patente Colombiana N° 05-070.080 y para los ejemplos 8 y 13 del documento WO99/29695 (D1).

1. Preparación de la dosis.

Para iniciar, se preparó una solución del compuesto a ser evaluado. Se preparó una solución estándar de dosis de 1 mg/mL. En el caso en el que el compuesto no resulta ser suficientemente soluble en solución isotónica salina, se empleó una solución de 50% de PEG 400 y 50% de agua estéril. La masa necesaria del compuesto se disolvió en PEG 400 previo a la adición de agua. La concentración del compuesto en la solución de dosis fue evaluada mediante dilución de una alícuota hasta una concentración nominal de 50 µg/mL y posterior calibración frente a inyecciones por duplicado de una solución estándar y un control de calidad a esa concentración.

2. Dosificación.

Las soluciones de los compuestos fueron administradas de forma intravenosa como un bolo en una vena caudalosa a grupos de tres ratas de 250-350g (aproximadamente 1 mL / kg). La dosis entregada fue estimada por pérdida de peso.

3. Recolección de muestras.

Muestras de sangre (0.25 mL) fueron tomadas de las ratas con jeringas de 1 mL, se transfirieron a tubos con EDTA y se preparó plasma mediante

143

centrifugación (3 minutos a 13000 rpm) justo después de la recolección de la muestra.

Los tiempos de muestreo para los protocolos estándar fueron a 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos.

4. Análisis de la muestra.

La concentración del analito(s) en el plasma fue determinado cuantitativamente mediante espectroscopia de masas.

4.1 Preparación de estándares y controles de calidad.

Soluciones estándar y de control de calidad (QC) de abastecimiento se prepararon una concentración de 50 µg/mL en metanol. Las soluciones de abastecimiento estándar y QC se diluyeron usando un programa TECAN y adicionado en el plasma de acuerdo con la siguiente tabla:

Programa de dilución seriado			Solución de abastecimiento (50 µg/mL)	
Solución	Volumen de sol. de abast. (µL)	Volumen de diluyente (µL)	Concentración del estándar (ng/mL)	Concentración de la solución QC (ng/mL)
A	90 de la solución inicial de abastecimiento	810	1000	-
B	300 de A	300	500	500
C	300 de B	300	250	-
D	200 de C	300	100	100
E	300 de D	300	50	-
F	300 de E	300	25	-
G	200 de F	300	10	10

144
144

H	300 de G	300	5	-
---	----------	-----	---	---

10 μ L de cada una de las soluciones A – H, la cuales fueron obtenidas mediante diluciones seriales de la combinaci3n de soluci3n de abastecimiento est3ndar y 10 μ L de las soluciones B, C y D, las cuales a su vez fueron obtenidas mediante diluciones seriales de las soluciones QC de abastecimiento combinadas se adicionaron a pozos 96 de polipropileno de 1.2 mL que contienen 50 μ L blanco de plasma mediante TECAN. La concentraci3n final de la curva est3ndar y muestras de QC producidas se muestran en la tabla anterior.

4.2 Preparaci3n de las muestras.

A cada una de las muestras de prueba, tanto est3ndar como QC, se adicionaron 150 μ L de agua. Las muestras se organizaron en el orden que se presenta a continuaci3n:

- 1. Est3ndares en orden ascendiente de concentraci3n.
- 2. QCs en orden ascendiente de concentraci3n.
- 3. Est3ndar manual. Muestras de prueba de IV animales dosificados (muestras 1M, 2M y luego 3M).

Las muestras fueron tapadas seguidamente, mezcladas mediante inversiones repetidas y luego centrifugadas a 4500 rpm e una centrifuga IEC CENTRA por 20 minutos. Alicuotas de 120 μ L de cada muestra fueron transferidas usando el programa TECAM "TEFER 120ftalltohp1100" a viales de HPLC listos para an3lisis.

4.3 Espectroscopia de masas.

Se utiliz3 un espectr3metro de masas TSQ700 o uno TSQ o SSQ7000 con un sistema HPLC HP1100. Las fuentes utilizadas fueron APCI o ESI. Un m3todo de columna de alternaci3n fue empleado para analizar las muestras

145
145

de inyección directa usualmente con un tiempo de re-inyección de 7 minutos.

Condiciones de HPLC y MS.

Carga pre-columna.

Solvente A	Acetato de amonio 0.25% en agua
Solvente B	Acetonitrilo
Gradiente	95% de A por 1 minuto;, a 5 % durante 0.5 minutos, mantenido por 1.5 minutos.
Columna	Waters Symetry Shield C8 3.5 μ M 20 x 3.9 mm
Velocidad de flujo	1 mL/min

Cromatografía Analítica

Solvente A	Acetato de amonio 0.025% en agua
Solvente B	Acetonitrilo
Gradiente	40% de A por 2 minutos, a 5 % durante 2 minutos, mantenido por 2 minutos.
Columna	Waters Symetry Shield C8 5 μ M 50 x 3.9 mm
Velocidad de flujo	1.5 mL/min
Calentador vaporizador	500 °C
Calentador de capilar	250 °C

Muestras estándar y de control de calidad cubriendo el rango de concentraciones de las muestras de prueba estaban dentro del 25% de la concentración nominal.

4.4 Datos de análisis.

146
146

El análisis y tabulación de datos farmacocinético se llevó a cabo usando WinNonlin y Excell. Un análisis estándar sin compartimiento se usó para calcular el tiempo de aclaramiento (mL/min/kg) y vida media ($t_{1/2}$) (horas) para cada muestra evaluada.

5. Resultados

Solicitud de patente Colombiana N° 05-070.080

Ejemplo	Aclaramiento (mL/min/Kg)	Vida media ($t_{1/2}$) (horas)
2	40.0	3.73
4	42.3	4.00
6	53.7	3.65
7	38.3	5.50
16	19.3	5.63

Documento WO99/29695 (D1)

Ejemplo	Aclaramiento (mL/min/Kg)	Vida media ($t_{1/2}$) (horas)
8	68.0	0.70
13	64.7	1.03

6. Conclusión

El aclaramiento es una medida del potencial de un compuesto para metabolizarse y puede usarse como un índice de la estabilidad metabólica relativa de los compuestos. En la medida en la que el aclaramiento determinado para un compuesto dado es menor, mayor será su potencial estabilidad. El valor de vida media, el cual está relacionado con el valor de aclaramiento, también es un indicador de la estabilidad evaluada de un

147
147

compuesto, donde se tiene que, a mayor la vida media determinada para un compuesto dado, mayor será la potencial estabilidad para dicho compuesto.

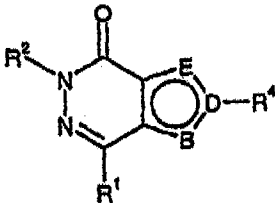
Por lo tanto, los resultados presentados permiten concluir que los compuestos de la solicitud de patente Colombiana N° 05-070.080 son más que los revelados en el documentos WO99/29695 (D1).

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 487/04, 495/04, 491/04, A61K 31/50, 31/40, 31/38, 31/34, 31/415	A1	(11) International Publication Number: WO 99/29695 (43) International Publication Date: 17 June 1999 (17.06.99)
(21) International Application Number: PCT/SE98/02191 (22) International Filing Date: 1 December 1998 (01.12.98) (30) Priority Data: 9704542-1 5 December 1997 (05.12.97) SE 9801989-6 4 June 1998 (04.06.98) SE (71) Applicant (for all designated States except MG US): ASTRA PHARMACEUTICALS LTD. [GB/GB]; Home Park, Kings Langley, Herts WD4 8DH (GB). (71) Applicant (for MG only): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BANTICK, John [GB/GB]; Astra Charnwood, Bakewell Road, Loughbor- ough, Leics. LE11 5RH (GB). COOPER, Martin [GB/GB]; Astra Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB). THORNE, Philip [GB/GB]; Astra Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB). PERRY, Mathew [GB/GB]; Astra Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB).		(74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Intellectual Property, Patents, S-151 85 Södertälje (SE). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.
(54) Title: NOVEL COMPOUNDS  (I) (57) Abstract The invention provides certain pyrrolo-, thieno-, furano- and pyrazolo-[3,4-d]-pyridazinones of general formula (I), processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, a process for preparing the pharmaceutical compositions, and methods of treatment involving their use.		

7-Cyclopropylmethyl-3-(3-hydroxy-3-methyl-butoxy)-5-methyl-2-[(3-trifluoromethylphenyl)methyl]thieno[2,3-d]pyridazin-4(5H)-one,

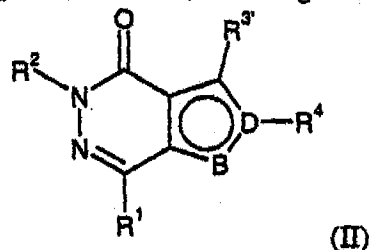
N-{3-[7-Cyclopropylmethyl-5-methyl-4-oxo-2-[(3-trifluoromethylphenyl)methyl]-4,5-dihydrothieno[2,3-d]pyridazin-3-yl]oxypropyl}acetamide,

5 7-Cyclopropylmethyl-3-([1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-5-methyl-2-[(3-trifluoromethylphenyl)methyl]thieno[2,3-d]pyridazin-4(5H)-one, or

7-Cyclopropylmethyl-5-methyl-3-(4-oxopentyl)oxy-2-[(3-trifluoromethylphenyl)methyl]thieno[2,3-d]pyridazin-4(5H)-one.

10 10. A process for the preparation of a compound of formula (I) as defined in claim 1 which comprises:

(a) when X represents $S(O)_n$ and n is 1 or 2, oxidising a compound of general formula

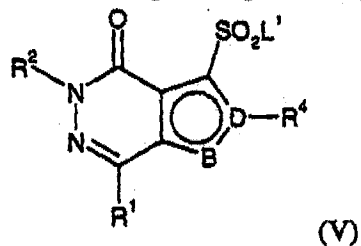


15 wherein R^3 represents $S-R^5$ or $S-Ar^1$ and B, D, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and Ar^1 are as defined in claim 1; or

(b) when X represents $S(O)_n$ and n is 0, reacting a corresponding compound of formula (I) in which E is CR^3 and R^3 is a hydrogen atom, with a compound of general formula (III), $R^8-S-S-R^8$, wherein the groups R^8 both represent R^5 or Ar^1 as defined in claim 1, or with a compound of general formula (IV), $L-S-R^8$, wherein L represents a leaving group and R^8 is

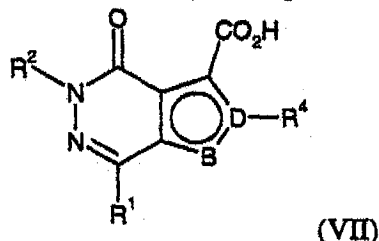
20 as hereinbefore defined; or

(c) when X represents $SO_2N(R^6)$, reacting a compound of general formula



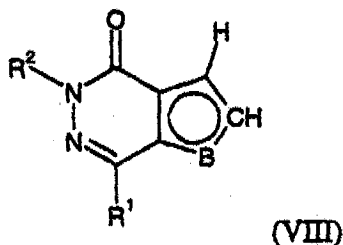
wherein L' represents a leaving group and B, D, R¹, R² and R⁴ are as defined in claim 1, with a compound of general formula (VI), HNR⁶R⁸, wherein R⁶ is as defined in claim 1 and R⁸ is as defined in (b) above; or

(d) when X represents C(=O)N(R⁶), reacting a compound of general formula



wherein B, D, R¹, R² and R⁴ are as defined in claim 1 with a compound of formula (VI) as defined in (c) above; or

(e) when D is a carbon atom, E is CR³, R³ is a hydrogen atom and R⁴ is CH(OH)Ar², reacting a compound of general formula



wherein B, R¹ and R² are as defined in claim 1, with a compound of general formula (IX), Ar²CHO, where Ar² is as defined in claim 1; or

(f) when D is a carbon atom, E is CR³, R³ is a hydrogen atom and R⁴ is CHR⁷Ar², reducing a corresponding compound of formula (I) in which R⁴ is CR⁷(OH)Ar²; or

(g) when D is a carbon atom, E is CR³, R³ is a hydrogen atom and R⁴ is C(O)Ar², oxidising a corresponding compound of formula (I) in which R⁴ is CH(OH)Ar²; or

(h) when D is a carbon atom, E is CR³, R³ is a hydrogen atom, R⁴ is CR⁷(OH)Ar² and R⁷ is a C₁-C₄ alkyl group, reacting a corresponding compound of formula (I) in which R⁴ is C(O)Ar², with a C₁-C₄ alkylating agent; or

(i) when D is a carbon atom, E is CR³, R³ is a hydrogen atom and R⁴ is Ar³, reacting a compound of formula (VIII) as defined in (e) above, with 1-indanone, 2-indanone, 9-fluorenone or 1-acenaphthenone, followed by a reduction reaction; or

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO

Radicación	05-070080
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	860
Folios	12

Patente de Invención

X

Patente de Modelo de Utilidad

11

Vía Nacional

□

Vía PCT (fase nacional)

X

Cap. I

Cap. II

X

No. Sol. Internacional

PCT/SE2004/000051

Fecha de Presentación Internal.

Enero 15 de 2004

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

1. Documentos estudiados

- | | | | | |
|------|----------------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| 1.1. | Descripción: | Folios: | 32 a 84 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: | 85 a 90 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios: | 103 a 108 | modificadas |
| | | Folio: | 138 a 141 | modificadas |
| 1.3. | Prioridad: | SE 0300120-3 del 17 de Enero de 2003 | | |
| 1.4 | Respuesta del solicitante: | A Primer Art. 45: | Folios: 125 a 147 | |

2. Objeto de la invención

- ✓ Título de la solicitud: "TIENOPIRIDAZINONAS, PROCESO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".
Modificado en folio 125.

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

- ✓ Reivindicaciones 1 a 6: Compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicación 7: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)
- ✓ Reivindicaciones 8 a 9: Proceso para preparar compuestos de fórmula (I)

El problema planteado en la presente solicitud es proporcionar tienopiridazinonas para ser usadas en la modulación de enfermedades autoinmunes.

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

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/50

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

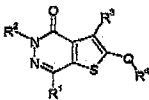
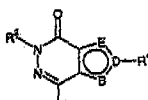
- El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.
- En los folios 125 a 126, el solicitante refiere con respecto al capítulo descriptivo y con base al análisis de patentabilidad realizado a través del concepto técnico No.3556; que el mismo, es claro para cualquier persona versada en la materia, y que divulga eficientemente la invención de forma clara y completa.

A lo anterior, esta oficina se permite decir que con base a lo descrito por el solicitante se realizará un nuevo análisis en lo referente a la evidencia que permita concluir las ventajas de la solicitud con respecto al arte anterior.

- En los folios 126 a 130, el solicitante refiere con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, que realiza algunas modificaciones y correcciones tipográficas a compuestos en estas mencionados, para mejorar la claridad y concisión del mismo; como de igual forma limita los posibles significados de todos los sustituyentes de fórmula (I), a aquellos que están soportados en los ejemplos.

Con respecto a la definición de términos, por ejemplo: "opcionalmente" significa que se puede elegir según una preferencia y por tanto no es obligatorio; así que, esta palabra no es concisa para definir de manera inequívoca un compuesto.

- En los folios 130 a 131, el solicitante refiere con respecto al análisis de Novedad de la solicitud, y realiza una comparación relacionada con el documento D1 (WO99/29695), inicialmente comparando las estructuras de la solicitud y de D1:

SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-070080	D1 = WO 99/29695
 (I)	 (II)

En la que expone la diferencia entre la estructura de los compuestos en la definición del radical R3; por lo tanto es evidente que el anillo heterocíclico que se alcanza a partir de las definiciones del radical R3 de los compuestos de la presente invención se diferencia del anillo heterocíclico que se alcanza a partir de las definiciones del radical R3 de los compuestos revelados en el documento D1, en que en el primero, dicho anillo heterocíclico comprende dos (2) heteroátomos, nitrógeno y oxígeno, los cuales se encuentran adyacentes entre sí dentro del anillo heterocíclico.

Con lo anterior, dice el solicitante que las definiciones de los radicales R5 y R6 de las definiciones del radical R3 del documento D1 no contienen otros heteroátomos. Por lo tanto dicho documento D1 no puede ser relevante con respecto a la Novedad de la presente solicitud.

A lo anterior esta oficina se permite decir que se realizará un nuevo análisis de patentabilidad para el capítulo reivindicatorio modificado de la solicitud.

- En los folios 131 a 132, el solicitante refiere con respecto al Nivel Inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del documento D1 (WO99/29695), (Nivel inventivo que no se evaluó en el primer examen de patentabilidad realizado por esta oficina), el solicitante se permite señalar:
 - La estructura base de todos los compuestos de la presente solicitud es un núcleo tipo tienopiridazinona, lo que establece que en todos los compuestos de la presente invención, el anillo de cinco (5) miembros fusionado con el anillo de piridazinona es un anillo tipo tiofeno; mientras que en los compuestos revelados en D1, anillos de tipo oxazol o pirazol constituyen otras posibilidades.
 - De acuerdo a las enseñanzas de la presente solicitud, en la posición tres (3) del núcleo de tienopiridazinona siempre debe existir un átomo de carbono, de conformidad con las definiciones establecidas para el radical R3 de la fórmula (I); mientras que en el caso del radical R3 de la fórmula (I) de los compuestos de D1, átomos de Hidrógeno, Oxígeno y Azufre representan otras posibilidades.
 - Con base a las enseñanzas de la presente solicitud, al grupo carbonilo unido en la posición tres (3) del núcleo de tienopiridazinona siempre se encuentra enlazado un anillo heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno; mientras que en el caso del radical R3 del documento D1 representa los fragmentos moleculares $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ ó $\text{C}(=\text{O})(\text{R}_5)(\text{R}_6)$, la formación del anillo heterociclo entre los radicales R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos es escasamente una posibilidad.

- Y finalmente, en la presente solicitud el anillo heterocíclico que se alcanza por sustitución del radical R3 en los compuestos de la presente invención siempre contienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno adyacentes entre sí.

Por lo tanto dicho documento D1 no puede ser relevante con respecto al Nivel Inventivo de la solicitud, ya que la solicitud no debe considerarse como el resultado de la simple proposición de compuestos análogos a los ya conocidos en el estado del arte. A lo anterior esta oficina se permite decir que se realizará un nuevo análisis de patentabilidad para el capítulo reivindicatorio modificado de la solicitud.

Concluye el solicitante, que de acuerdo a lo anterior, el documento D1 (WO99/29695), no sugiere los compuestos de la solicitud.

- En los folios 142 a 147, el solicitante anexa datos técnicos referidos al tiempo de aclaramiento (mL/min/Kg) y vida media (t1/2) (horas) para cada muestra evaluada; para los ejemplos de la solicitud en estudio (Ejemplos: 2, 4, 6, 7 y 16) y relaciona a ejemplos de D1 (WO99/29695) 8 y 13; y de estos resultados concluye:

- "El aclaramiento es una medida del potencial de un compuesto para metabolizarse y puede usarse como un índice de la estabilidad metabólica relativa de los compuestos....el aclaramiento dado de un compuesto es menor, mayor será su potencial de estabilidad.... El valor de vida media, el cual esta relacionado con el valor de aclaramiento, también es un indicador de estabilidad... Por tanto, los resultados presentados permiten concluir que los compuestos de la solicitud de patente colombiana No. 05-070.080 son más que los revelados en el documento D1 (WO99/29695)".

A lo anterior esta oficina, tendrá en cuenta los datos presentados ya que de acuerdo al análisis realizado a los mismos, se encuentra, que si existe una ventaja en lo relacionado a las propiedades farmacocinéticas inherentes de los compuestos con los que realizó la comparación del dato farmacocinético de aclaramiento.

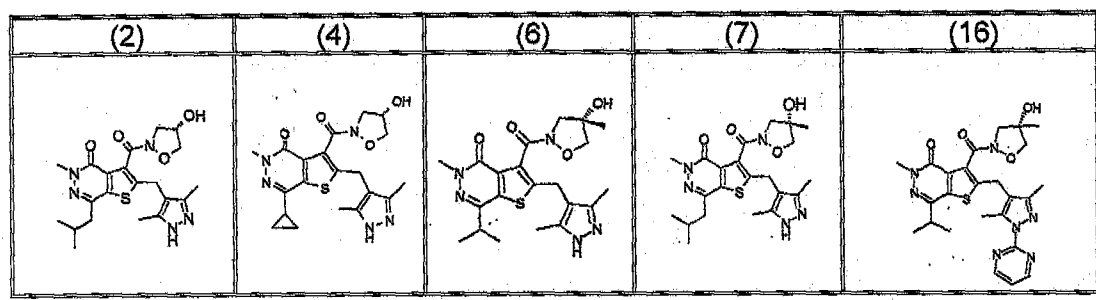
A lo anterior, esta oficina se permite decir que realizará un nuevo análisis de patentabilidad para la solicitud.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 1 no es concisa, ya que no está definiendo de manera inequívoca el alcance de la invención, porque los radicales tienen muchos significados como alternativas de los mismos, y si, amplían el número de compuestos posibles reclamados bajo las características esenciales de la fórmula general (I).

Analizando las estructuras, de acuerdo a los datos presentados de los compuestos (2, 4, 6, 7 y 16), el solicitante debe concretar su materia a proteger ya que las estructuras de los mismos son similares como a continuación se evidencia:



Los radicales que están soportados a través de la tabla anterior, son:

RADICAL	SOPORTE DE LOS EJEMPLOS PRESENTADOS
R1	Isopropilo, isobutilo y ciclopropilo
R2	CH3
R3	 y 
Q	CH2
R4	 y 

- La Reivindicación 1 no es clara, cuando menciona solvatos del compuesto de fórmula (I), ya que dentro del capítulo descriptivo no se encuentra soportada la formación de los mismos.
- Las Reivindicaciones 1 y 3: las palabras y/o expresiones: “opcionalmente”, “solvatos”; no son concisas; por tanto no permiten delimitar la materia a proteger.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Enero 17 de 2003

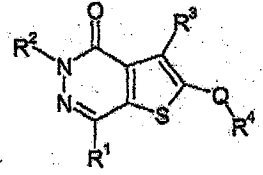
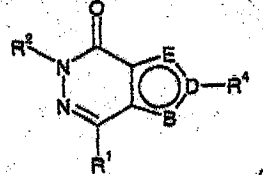
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud; aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 99/29695	NOVEL COMPOUNDS	Junio 17 de 1999

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- ✓ Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I):
- ✓ Reivindicación 7: Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-070080	D1 = WO 99/29695
Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: R1= Alquilo C1-6, cicloalquilo C1-6 R2= Alquilo C1-6 S C Q= CR5R6 R5= Hidrógeno R6= Hidrógeno R4= Anillo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 átomos de carbono; que contiene 2 heteroátomos seleccionados de N. Siendo el sistema opcionalmente sustituido hasta por 3 grupos C R3= COG G= anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de Nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno y opcionalmente sustituido	Compuesto de fórmula (I):  (I) Donde: R1= Alquilo C1-6, cicloalquilo C3-7 R2= Metilo ó alquilo C2-6 B= S D= C R4= CHR7Ar² R7= Hidrógeno Ar²= Fenil, naftil, piridinil, quinolinil, isoquinolinil, Tienil, benzotianil, furanil, pirazonil, indacil, imidazolil, benzomidazolil, triazolil, ... Opcionalmente sustituidos E= CR3 R3= XR5 X= C(=O)N(R6) y R5 y R6= juntos con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos Folios 115 a 119.
Composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I)	Composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula (I) Folio 115

Compuestos de Fórmula (I) y su composición farmacéutica:

El estado de la técnica más cercano es D1, ya que divulga tienopiridazinonas, las cuales pueden ser utilizadas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

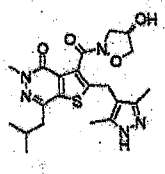
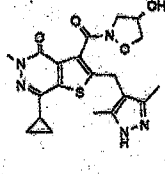
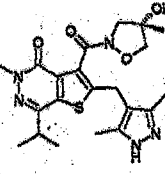
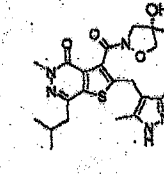
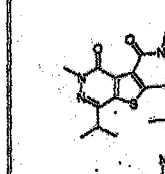
La solicitud se diferencia de D1, en que el radical R3 corresponde a COG, siendo G= anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de Nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno, mientras que en la anterioridad, en la misma posición correspondiente a E=CR3, R3 corresponde a XR5, siendo X= C(=O)N(R6) y cuando se unen R5 y R6 con el átomo de Nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sin otro heteroátomo.

Efecto Técnico; no hay evidencia de una ventaja técnica sorprendente lograda por esta diferencia; ya que los compuestos reivindicados no presentan datos de actividad y los mismos, conservan la misma actividad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias que los compuestos de D1.

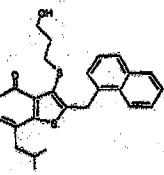
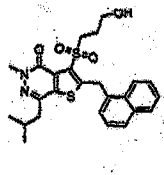
El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud, es proporcionar tienopiridazinonas alternativas, para ser usadas en la modulación de enfermedades autoinmunes.

Acorde con los datos farmacéuticos presentados (Folios: 142 a 147), para calcular el tiempo de aclaramiento y la vida media; el solicitante muestra datos comparativos con dos (2) compuestos de D1 (8 y 13); los cuales no son susceptibles de comparación, puesto que estructuralmente son muy diferentes a los solicitados, como a continuación se evidencia:

Compuestos de la Solicitud evaluados:

(2)	(4)	(6)	(7)	(16)
				

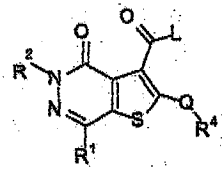
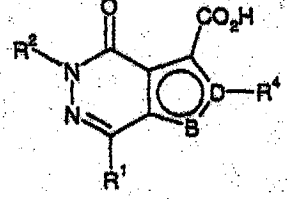
Compuestos de D1 evaluados:

(8)	(13)
	

D1 incluye compuestos estructuralmente similares, cuya única diferencia como se anoto en la tabla anterior con D1, es: en que el radical R3 corresponde a COG, siendo G= anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de Nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno, mientras que en la anterioridad, en la misma posición correspondiente a E=CR3, R3 corresponde a XR5, siendo X= C(=O)N(R6) y cuando se unen R5 y R6 con el átomo de Nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sin otro heteroátomo. Por tal razón, la comparación adecuada debió hacerse con compuestos de D1 donde el radical E=CR3 fuese la única diferencia, con el fin de verificar que dicha diferencia es la responsable de la propiedad farmacocinética relacionada por el solicitante (folios: 142 - 147).

Por tal razón, la solicitud como esta reivindicada se considera obvia, porque para un experto en la materia que tenga que solucionar el problema técnico y que conozca los compuestos de D1, sabe que es una práctica común el sintetizar análogos de compuestos conocidos, además haría la propuesta para obtener los compuestos de fórmula (I); ya que para un experto en la materia es obvio que a un heterociclo con un heteroátomo se le adicione otro para lograr los compuestos de fórmula (I) reivindicados, los cuales son usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Por lo anterior, al seguir manteniendo la misma actividad y al no haber ventajas comparativas; los compuestos de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas no tienen Nivel Inventivo.

✓ Reivindicación 8: Proceso para preparar compuestos de fórmula (I)

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-070080	D1 = WO 99/29695
Proceso para preparar compuestos de fórmula (I): (a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):  (b) Con un compuesto de fórmula (III): G-H (III)	Proceso para preparar compuestos de fórmula (I): (a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):  (b) Con un compuesto de fórmula (VI): HNR^6R^8 Págs. 84 y 85 del Documento

Un proceso para preparar compuestos de fórmula (I):

El estado de la técnica más cercano es D1, ya que divulga un proceso para obtener tienopiridazinonas, las cuales pueden ser utilizadas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

La única diferencia con D1 de la presente solicitud es que en ésta, para obtener los compuestos de fórmula (I) el radical el radical R3 corresponde a COG, siendo G= anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de Nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno adyacente al nitrógeno, mientras que en la anterioridad, en la misma posición correspondiente a E=CR3, R3 corresponde a XR5, siendo X= C(=O)N(R6) y cuando se unen R5 y R6 con el átomo de Nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros sin otro.

Efecto Técnico: no hay evidencia de una ventaja técnica sorprendente lograda por esta diferencia; ya que el proceso para obtener los compuestos reivindicados no presentan datos de en los que se muestre el mismo: más eficaz, eficiente y efectivo con respecto al proceso enseñado en D1.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud, es proporcionar procesos de obtención alternativos, para obtener tienopiridazinonas para ser usadas en la modulación de enfermedades autoinmunes.

Por tal razón, la solicitud como esta reivindicada se considera obvia, porque para un experto en la materia que tenga que solucionar el problema técnico y que conozca los procesos para obtener compuestos de D1, la solicitud no evidencia que el proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I) sea más efectivo, eficiente y eficaz.

Por tanto el proceso para obtener compuestos de fórmula (I), no tiene Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 99/29695	1 a 9	Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

29 ENE 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 4194	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---