

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

160
160

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-070080- -00009-0000

Fecha: 2010-04-26 16:20:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

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 el 29 de Enero de 2010.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 4194 bajo los acápites de Claridad y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas a la solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención:

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por 3 reivindicaciones cuyo sustento se analiza a continuación:

- **La nueva reivindicación 1** se encuentra dirigida a proteger los compuestos que caen bajo la fórmula general (I) (la cual está definida a lo largo de la descripción de la solicitud), en donde los nuevos posibles significados de las variables R^1 a R^4 y Q se encuentran debidamente sustentados en las páginas 2 y 3 de la descripción;

- **La nueva reivindicación 2** se encuentra dirigida a proteger 17 compuestos específicos que caen dentro de la fórmula general de la nueva reivindicación 1. Dicha lista de compuestos equivale a aquella revelada en la reivindicación 6 actualmente presentada y encuentra pleno sustento en las páginas 5 y 6 de la descripción; y,

- **La nueva reivindicación 3** corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada y se encuentra dirigida a proteger las composiciones farmacéuticas que comprenden alguno de los compuestos de la nueva reivindicación 1 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Visto lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud NO amplían de manera alguna el alcance técnico de la

invención presentada originalmente, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

Ahora bien, el señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

Reivindicaciones

(i) *"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)"*

En respuesta a lo anterior, y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, me permito manifestar que la reivindicación 1 de la invención ha sido drásticamente restringida, toda vez que:

- La variable R^1 de la fórmula (I) ahora tan solo corresponde a un grupo seleccionado entre etil, isopropil, isobutil y ciclopropil;
- La variable R^2 de la fórmula (I) ahora únicamente corresponde a un grupo seleccionado entre metil y etil;
- La variable R^3 de la fórmula (I) corresponde al grupo CO-G, donde G ahora tan solo puede representar un grupo seleccionado de 4-hidroxi-2-isoxazolidinil y 4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil;
- La variable R^4 de la fórmula (I) ahora únicamente corresponde a un grupo seleccionado entre 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, 1,3,5-trimetilpirazol-4-il, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il, 3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il, 3,5-dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il y 3,5-dimetil-1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il; y
- La variable Q de la fórmula (I) ahora tan solo corresponde al grupo CH_2 .

Por lo tanto, me permito manifestar ante ese Despacho que la nueva reivindicación 1 es clara, concisa y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

(ii) *"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"*

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar del capítulo reivindicatorio el término "solvatos", con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

161

(iii) "Las reivindicaciones 1 y 3: las palabras y/o expresiones: "opcionalmente", "solvatos"; no son concisas; por tanto no permiten delimitar la materia a proteger"

Frente a éste particular me permito destacar que los términos "opcionalmente" y "solvatos" han sido eliminados del capítulo reivindicatorio de la solicitud, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

Finalmente, con base en las modificaciones realizadas y de conformidad con los argumentos técnicos expuestos, atentamente me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio que se remite junto con el presente memorial cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, el señor Examinador objetó el nivel inventivo de la solicitud basándose en las enseñanzas del documento **WO 99/29695 (D1)**.

En este sentido, se argumenta que la presente solicitud se diferencia del documento D1 porque el radical R^3 corresponde al grupo CO-G, donde G representa un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo adyacente al nitrógeno, mientras que en la anterioridad la misma posición corresponde al grupo $E=CR^3$, donde R^3 corresponde a XR^5 , siendo X igual a $C(=O)N(R^6)$, de manera que cuando se unen R^5 y R^6 con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende un solo heteroátomo.

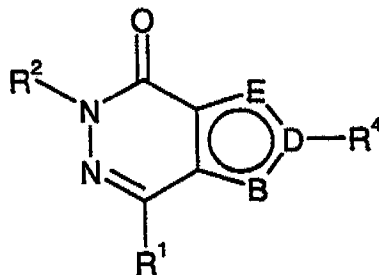
Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador no hay evidencia de una ventaja técnica sorprendente lograda por tal diferencia y que los datos farmacéuticos presentados por el solicitante corresponden a compuestos enseñados en el documento D1 pero que son estructuralmente muy diferentes a aquellos revelados en la presente invención.

Por último, el señor Examinador afirma que la presente solicitud se considera obvia debido a que un experto en la materia que deba solucionar el problema técnico afrontado por el solicitante y que conozca los procesos para obtener los compuestos divulgados en D1, no encontraría en la presente invención un método de síntesis más efectivo, eficiente y eficaz.

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el fin de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la solicitud de patente en cuestión frente al documento D1, a continuación me permito presentar un análisis comparativo detallado entre las enseñanzas de dicha anterioridad y la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión.

5.1 Consideraciones respecto al documento WO 99/29695 (D1)

En términos generales, el documento D1 divulga compuestos derivados de pirrolo, tieno, furano y pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas que presentan la siguiente estructura química general:

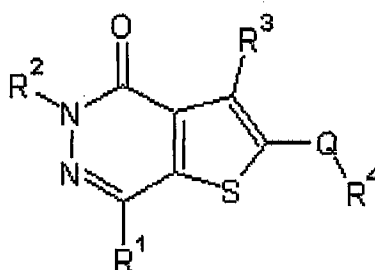


en donde los posibles significados de las variables R^1 , R^2 , R^4 , E, D y B (así como de las variables R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Ar^1 , Ar^2 y Ar^3) se encuentran debidamente definidos en las páginas 1 a 4 de dicha anterioridad.

De acuerdo con los autores del documento D1, los compuestos previamente mencionados presentan una actividad farmacológica que los hace útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas, incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y el rechazo de órganos o tejidos trasplantados.

Ahora bien, del atento análisis de la información técnica divulgada en el documento D2 es claro que dicha anterioridad no afecta de manera alguna el nivel inventivo de la solicitud en cuestión, toda vez que:

a) La solicitud en cuestión se encuentra dirigida a proteger compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



donde:

R^1 es seleccionado de etil, isopropil, isobutil y ciclopropil;

R^2 es metil o etil;

R^3 es un grupo CO-G donde G es seleccionado de 4-hidroxi-2-isoxazolidinil y 4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil;

Q es CH_2 ; y,

R^4 es seleccionado de 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il, 1,3,5-trimetilpirazol-4-il, 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il, 3,5-dimetil-1-(2-piridinil)-1H-pirazol-4-il, 3,5-dimetil-1-(2-pirimidinil)-1H-pirazol-4-il y 3,5-dimetil-1-(2-tiazolil)-1H-pirazol-4-il.

162
162

b) Ahora, tal y como el señor Examinador lo menciona en su Concepto Técnico, los compuestos de la presente invención se diferencian estructuralmente de aquellos divulgados en D1 porque el radical R^3 corresponde al grupo CO-G, donde G representa un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo de oxígeno adyacente al nitrógeno, mientras que en la anterioridad la misma posición corresponde al grupo $E=CR^3$, donde R^3 corresponde a XR^5 , siendo X igual a $C(=O)N(R^6)$, de manera que cuando se unen R^5 y R^6 con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros que comprende un sólo heteroátomo.

Adicionalmente, en la fórmula Markush divulgada en el documento D1 la variable R^4 representa un grupo CHR^7Ar^2 , donde dicha variable Ar^2 corresponde a R^4 en la fórmula (I) de la presente invención. Ahora, en los ejemplos divulgados en el documento D1, donde el núcleo central es un radical tienopiridazinona, la variable Ar^2 es escogida entre naftalenil, fenil, piridinil y quinolinil. Sin embargo, ninguno de tales posibles significados para Ar^2 se solapa con la definición de la variable R^4 de acuerdo con la nueva reivindicación 1 de la solicitud de patente en cuestión.

c) En relación con el punto anterior, considero de gran importancia destacar que la modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos revelados en la solicitud en cuestión a partir de los compuestos enseñados en el documento D1 de ninguna manera se encuentran sugeridas en tal anterioridad, toda vez que, por ejemplo, los 57 compuestos enseñados específicamente en D1 únicamente le indican a la persona medianamente versada en la materia que la variable R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo tioalquilo, un anillo de piridinilo, un anillo de imidazolio, un anillo tetrahidrofuranilo o un anillo dioxanilo.

Para ejemplificar lo anterior, en gracia de discusión me permito señalar que si la persona medianamente versada en la materia partiera de la estructura enseñada en el ejemplo 56 de D1 (donde la variable R^3 corresponde a un anillo de tetrahidrofuranilo) para obtener los compuestos de la presente invención, sería necesario que dicha persona versada en la materia decidiera realizar las siguientes modificaciones estructurales:

- Insertar un segundo heteroátomo en el anillo heterocíclico;
- Seleccionar un átomo de nitrógeno como ese segundo heteroátomo;
- Insertar dicho átomo de nitrógeno en una posición adyacente al átomo de oxígeno que hace parte del anillo de tetrahidrofurano enseñado en D1; y
- Modificar el grupo metoxi que actúa como grupo enlazante entre el anillo de tetrahidrofurano y el núcleo de la molécula en la estructura del compuesto 56 de D1 por un grupo carbonilo.

Ahora bien, en este punto resulta de gran importancia resaltar que todas las modificaciones estructurales que debe realizar el experto en la materia para obtener los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas del documento D1 de

ninguna manera pueden estar guiadas por la información técnica revelada en la presente solicitud, toda vez que para el momento en que el solicitante de la invención en cuestión se planteó el objetivo de lograr novedosos compuestos tienopiridazinonas con actividad biológica como moduladores de la enfermedad autoinmune, en el estado de la técnica no existía algún tipo de indicación técnica que le hubiera podido sugerir llevar a cabo tales modificaciones estructurales en los compuestos conocidos como parte del estado de la técnica.

d) Pese a lo anterior, el señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

"Por tal razón, la solicitud como está 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"

A este respecto, me permito señalar que si bien en Química Farmacéutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de síntesis química que eventualmente pueden permitir la manipulación de la actividad farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, el empleo de una estrategia en particular es producto de un trabajo de laboratorio que significa un desarrollo específico para realizar dicha modificación, sin que ni siquiera ello implique o asegure la efectiva o rápida obtención del producto deseado. A este respecto, por ejemplo, es bien sabido por una persona versada en la materia que un cambio en la estructura química de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molécula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molécula sin modificar.

Aparte de lo anterior, respetuosamente me permito manifestar que la siguiente afirmación:

"...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"

Demuestra que el análisis realizado por el señor Examinador no se ha enfocado de ninguna manera en el momento en que el solicitante de la invención en cuestión planteó el objetivo de obtener nuevos fármacos con actividad biológica como moduladores de la

1103/63

enfermedad autoinmune, es decir, el señor Examinador realmente no está teniendo en cuenta la imperiosa necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que lleve a cabo lo realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el técnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante de la presente invención diera a conocer sus hallazgos técnicos.

Así mismo, considero de gran importancia señalar que la pregunta que debe ser formulada al momento de evaluar el nivel inventivo de los compuestos revelados en la presente invención NO es si la persona medianamente versada en la materia estaría o no en capacidad de adicionar un heteroátomo a un grupo heterociclo (tal y como lo plantea el señor Examinador), sino **cuál es la razón técnica que impulsaría a dicha persona medianamente versada en la materia para modificar de esa manera los compuestos divulgados en el documento D1**, teniendo presente además que no es válido dar respuesta a dicha pregunta partiendo de la información técnica revelada en la solicitud de patente bajo estudio.

e) Finalmente, con respecto a los datos experimentales presentados junto con mi memorial de Mayo 12 de 2009, el señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

"D1 Incluye compuestos estructuralmente similares, cuya única diferencia como se anotó 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"

En respuesta a lo anterior, atentamente considero de gran importancia aclarar que - tal como se mencionó previamente- no es cierto que en el documento D1 sean divulgados compuestos que difieran de aquellos revelados en la presente invención únicamente por el significado del radical E (el cual es equivalente a un grupo CR³).

En efecto, en la fórmula Markush divulgada en el documento D1 la variable R⁴ representa un grupo CHR⁷Ar², donde dicha variable Ar² corresponde a R⁴ en la fórmula (I) de la presente invención. Ahora, en los ejemplos divulgados en el documento D1, donde el núcleo central es un radical tienopiridazinona, la variable Ar² es escogida entre naftalenil, fenil, piridinil y quinolinil. Sin embargo, ninguno de tales posibles significados para Ar² se solapa con la definición de la variable R⁴ de acuerdo con la nueva reivindicación 1 de la solicitud de patente en cuestión, razón por la cual resulta imposible

seleccionar un ejemplo del documento D1 que difiera de los compuestos revelados en la presente invención únicamente por el grupo CR³.

Visto lo anterior, me permito solicitar a ese Despacho tener en cuenta los datos experimentales allegados mediante mi memorial de Mayo 12 de 2009, los cuales demuestran la mayor estabilidad metabólica de los compuestos de la presente invención frente a aquellos divulgados en el documento D1, y por ende demuestran el avance en el estado de la técnica logrado por el solicitante.

Finalmente, de conformidad con los argumentos expuestos previamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN

De conformidad con lo mencionado en el presente memorial, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión, tal como ha sido modificado, es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Así mismo, es claro que los compuestos tienopiridazinonas revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento WO 99/29695 (D1), cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En efecto, se ha demostrado que la persona medianamente versada en la materia que se base en las enseñanzas del documento D1 de ninguna manera habría podido predecir que los novedosos compuestos revelados en la solicitud en cuestión presentan una actividad biológica como moduladores de la enfermedad autoinmune.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar el nivel inventivo de la invención en cuestión, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud (compuesto por 3 reivindicaciones), el cual reemplaza al actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas en el presente memorial.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,



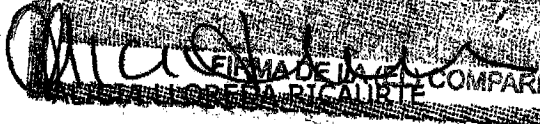
ALICIA LLOREDA RICAURTE

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 comparció 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.,  - 9 ABR. 2010


ALICIA LLOREDA RICAURTE COMPRECIANTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

