

1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068169- -00007-0000

Fecha: 2013-09-20 16:48:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P.I.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención
para "DERIVADOS DE ETINIL-DIHIDROPIRIMIDINA COMO
MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS (PAM) DEL RECEPTOR
DE GLUTAMATO METABOTRÓPICO DEL SUBTIPO 5 (mGluR5)".-
Clase C07D 487/04.-Expediente número 12-068.169.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 2 de Julio de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **11135**, en relación con la claridad del Título y del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentados, la Novedad de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador señala que este no refleja de forma precisa de la materia que está siendo objeto de reclamación.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de manera que este se refiera de forma clara a los compuestos para los cuales se busca protección. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

**"DERIVADOS DE ETINIL-DIHIDROPIRIMIDINA COMO MODULADORES
ALOSTÉRICOS POSITIVOS (PAM) DEL RECEPTOR DE GLUTAMATO
METABOTRÓPICO DEL SUBTIPO 5 (mGluR5)".**

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la presente invención superando así la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otro lado, con respeto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no sería conciso toda vez que abarca un indefinido número de sustituyentes dentro de la definición de los radicales de la fórmula (I).

Tomando en consideración esta objeción me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que se defina más claramente el compuesto que es objeto de la presente invención, en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito resaltar que estas modificaciones no se constituyen de ninguna manera en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único fin resaltar las características distintivas de la invención, en concordancia con las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud.

Es así como se han realizado las siguientes modificaciones:

- El término "inferior" ha sido reemplazado por "C₁₋₄", tal como se define en la memoria descriptiva en la pág. 4 - 5.
- El término "cicloalquilo inferior" ha sido reemplazado por "C₃₋₇ cicloalquilo", tal como se define en la memoria descriptiva en la pág. 4 - 5.
- El término "heterocicloalquilo" ha sido reemplazado por "heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste de tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo"
- Los compuestos específicos excluidos en las reivindicación 1 han sido eliminados, debido que no caen dentro del alcance la reivindicación 1 modificada.

De esta manera el nuevo capítulo reivindicatorio se ha modificado de la siguiente manera:

Reivindicación 1. Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, ha sido restringida en cuanto sustituyentes Z es átomo de nitrógeno, R, R', R¹, R² y R⁴.

Reivindicación 2. Tiene como base la reivindicación 2 actualmente presentada, ha sido restringida en cuanto sustituyentes Z es átomo de nitrógeno, R, R', R¹, R² y R⁴.

Reivindicación 3. Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada.

Reivindicaciones 4 y 5. Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Reivindicación 6 (Nueva reivindicación 4). Corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada.

Reivindicación 7 (Nueva reivindicación 5). Corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada.

Reivindicaciones 8 a 11. Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Reivindicación 13 (Nueva reivindicación 6). Corresponde a la reivindicación 13 actualmente presentada.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **6 reivindicaciones**, las cuales se refieren de forma clara y concisa a las realizaciones preferidas del procedimiento de la invención de acuerdo con lo revelado dentro del texto de la descripción.

Consecuentemente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **UNIDAD DE INVENCION.**

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de unidad de invención, toda vez que se referiría a dos grupos inventivos, así:

Grupo Inventivo 1: Compuestos y composiciones farmacéuticas de fórmula I, en donde Z es CH.

Grupo Inventivo 2: Compuestos y composiciones farmacéuticas de fórmula I, en donde Z es N.

A este respecto me permito señalar que, tal como se discutió en el numeral 4 del presente memorial, a partir de las restricciones realizadas a las definiciones de los diferentes sustituyentes, **el capítulo reivindicatorio modificado centra su reclamación en compuestos de fórmula I, en donde Z es N** (Grupo 2 definido por el señor Examinador).

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo y por lo tanto dicho capítulo cumple a cabalidad con lo exigido por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **NOVEDAD.**

Por otro lado, el Señor Examinador asegura que el compuesto reclamado dentro de las reivindicaciones 1, 2 y 13 actualmente presentadas sería anticipado por las enseñanzas del documento **WO2006/128692 (D1)**.

Sobre este particular me permito resaltar que el mencionado documento D1 de ninguna manera revela los compuestos que son objeto de la presente solicitud, máxime tomando en consideración las modificaciones realizadas dentro del nuevo capítulo reivindicatorio.

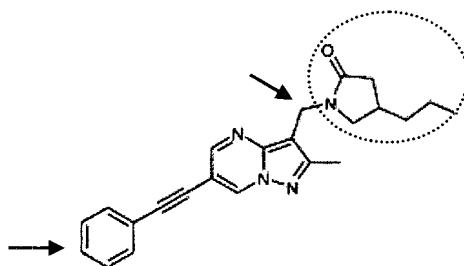
De esta forma, el documento D1 divulga compuestos que comprenden 2-oxo-pirrolidina como núcleo principal, en donde sobre la estructura principal y particularmente sobre el átomo de nitrógeno de pirrolidina es sustituido por un número muy amplio de grupos heterocíclicos.

En particular, el documento D1 divulga el ejemplo 51 (a continuación), que puede considerarse el compuesto más cercano a los compuestos reclamados en la presente solicitud en virtud de la nueva reivindicación 1. Sin embargo, el ejemplo 51 divulga el grupo 4-propilpirrolidin-2-ona, el cual no se encuentra incluido dentro de las realizaciones preferidas de la presente invención, como un posible sustituyente en R². Éste grupo 4-propilpirrolidin-2-ona se encuentra enlazado vía un grupo CH₂, que tampoco hace parte de las posibilidades del sustituyente R², no existe ejemplos específicos dentro de los compuestos de la invención que incluyan un grupo heterocicloalquil como sustituyente en R².

Además, en virtud de la nueva reivindicación 1, R⁴ es un compuesto aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, lo cual es completamente contrario con lo divulgado en el documento D1 el cual comprende un grupo fenilo en la misma posición.

Finalmente, dentro de los compuestos específicos divulgados en el documento D1, el ejemplo 51 es el único que comprende un triple enlace, uniendo el compuesto heterociclo y el grupo fenilo, razón por la cual la presencia del triple enlace en una opción dentro de las múltiples posibilidades realización que el compuesto de fórmula I.

A continuación la estructura del ejemplo 51 conocido en el documento D1, en donde se resaltan las diferencias con los compuestos de la invención en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio.



Ejemplo 51, Documento D1

Consecuentemente **ningún compuesto y particularmente el ejemplo 51 reveladas en D1 comprenden las mismas características técnicas esenciales de los compuestos de fórmula (I) de la invención, por lo que resulta evidente que el documento D1 no puede anticipar la presente invención.**

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que el nuevo título de la solicitud refleja completamente la materia para la cual se busca protección.

De otra parte, me permito indicar que en virtud del capítulo reivindicatorio modificado presentado adjunto a este memorial, la reclamación es totalmente clara y concisa, y por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio modificado cumple a cabalidad con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento D1, y a la luz de las mencionadas modificaciones sobre capítulo reivindicatorio, se estableció de manera incontrovertible que el compuesto de fórmula (I) de la solicitud en estudio de ninguna manera puede ser anticipado por el arte previo, siendo dicha solicitud Novedosa frente al estado del arte más próximo.

8. Anexo me permito presentar copia de la páginas **68 a 71** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, discutido dentro del presente memorial, constituido por **6** reivindicaciones.

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

Señor Superintendente,



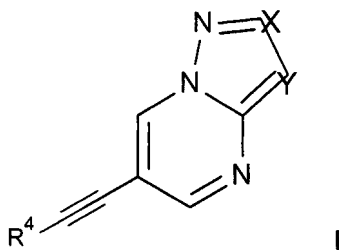
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

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

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula I



en la que:

X es N o C-R¹;

Y es N o C-R²;

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi y NRR';

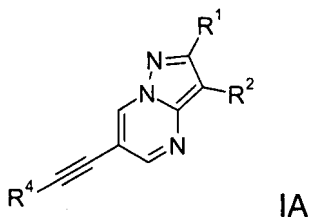
R¹ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, hidroxilo, C₁₋₄ hidroxialquilo, C₃₋₇ cicloalquilo o es heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste de tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido por C₁₋₄ alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, C₁₋₄ alquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

o a una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

2. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1 para los compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y es C-R² y Z es N,



en la que:

R⁴ es un sustituyente aromático de 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi y NRR';

R¹ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, hidroxilo, C₁₋₄ hidroxialquilo, C₃₋₇ cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste de tetrahidropiran-2, 3 o 4-ilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxi;

R² es hidrógeno, CN, C₁₋₄ alquilo;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

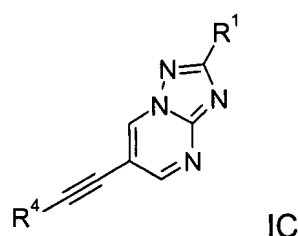
3. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 2, dichos compuestos son:

- 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(2-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(3-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(4-fluor-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-metil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 6-(4-cloro-feniletinil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(2-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-fluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-piridin-3-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-piridin-4-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(4-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-m-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-tert-butil-6-(3-metoxi-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
- 2-ciclobutil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

- ~~70~~ -

- 2-tert-butil-6-p-toliletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-(4-cloro-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-(6-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 5 2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 2-tert-butil-6-pirimidin-5-iletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
 2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 6-feniletinil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 4-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 10 2-(6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-propan-2-ol
 2-tert-butil-6-(5-fluor-piridin-3-iletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina
 6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo
 3-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 2-(2-tert-butil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-iletinil)-fenil-amina
 15 2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-pirazolo[1,5-a]-pirimidina o
 2-isopropil-6-feniletinil-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

4. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 1 para los
 20 compuestos de la fórmula I, en la que X es C-R¹ y Y y Z son N,



en la que:

- R⁴ es un sustituyente aromático de 6 miembros que contiene 0, 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por grupos elegidos entre halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi y NRR';
 25 R¹ es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, hidroxilo, C₁₋₄ hidroxialquilo, C₃₋₇ cicloalquilo inferior o es heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste de tetrahi-

dropiran-2, 3 o 4-ilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o C₁₋₄ alcoxi;

R y R' son con independencia entre sí hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o

5 sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros.

5. Derivados de etinilo de la fórmula IC según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

10 2-tert-butil-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(2,5-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3-fluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(3,4-difluor-feniletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-tert-butil-6-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

15 2-morfolin-4-il-6-feniletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

2-morfolin-4-il-6-m-toliletinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

6-(3-fluor-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

6-(3-cloro-feniletinil)-2-morfolin-4-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina o

6-feniletinil-2-pirrolidin-1-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina.

20

6. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según las reivindicaciones de 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo terapéuticamente inerte.

25