

273
269

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-096675- -00012-0000

Fecha: 2010-06-21 12:39:58 Dep: 2020 DIR NULVASCH
Tra: 11 PATENTEYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Doctora

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VE...
JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE No. 05.096.675

**ASUNTO: PATENTE DE INVENCION – ENTRADA EN FASE NACIONAL
– CAPITULO II PRESENTADA EL 23 DE SEPTIEMBRE DE 2005**

**TITULO: DERIVADOS DE PIRROLOIMIDAZOL, SUS PREPARACIONES Y,
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

CLASE: C07D 487/04, A61K 31/4188, A61P 25/02

INVENTORES: CARLO FARINA
STEFANIA GAGLIARDI
CARLO PARINI
MARISA MARTINELLI
CARLA GHELARDINI

SOLICITANTE: NIKEM RESEARCH S.R.L.

CESIONARIO: BRANE DISCOVERY S.R.L IN LIQUIDAZIONE

MAGDA SALZBURG GARROS, mayor de edad, vecina de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de las sociedades: **NIKEM RESEARCH S.R.L y BRANE DISCOVERY S.R.L IN LIQUIDAZIONE**, según poder de sustitución que obra en el expediente, por medio del presente escrito y estando dentro del término legal previsto para tal efecto de conformidad con lo preceptuado en la DECISION 486, presento respuesta al Examen de Patentabilidad, Concepto Técnico No. 243, notificado mediante Oficio No. 1387 de fecha 5 de Febrero de 2010, y del cual se solicitó prórroga el 4 de Mayo de 2010.

RESPUESTA AL CONCEPTO TECNICO:

I. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

Reivindicaciones.

El Examinador Técnico de Patentes objetó las Reivindicaciones porque:

- ***“Las Reivindicaciones 14 a 20 reclaman un proceso para sintetizar compuestos de fórmula (I) partiendo de la reacción de un aminoácido con una amina, sin embargo al revisar las realizaciones preferidas y los ejemplos, vemos que ninguno de los compuestos allí indicados fueron obtenidos mediante dicho proceso, en todos los casos se obtuvieron siguiendo el***

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

223
27/10

- *“Los sustituyentes de la fórmula (I), entre ellos el sustituyente A, tiene muchos significados diferentes que generan un gran número de compuestos que no se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo. “Así, vemos que de acuerdo con la descripción, los compuestos de la presente invención tienen un núcleo de tetrahidro-pirrol[1,2-ajimidazol-2,5-dionas y al verificar los sustituyentes A, R₁, R₂, R₃, R₄ y n sólo se encuentra soportado de cada uno de ellos lo siguiente:*

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
A	Fenilo opcionalmente sustituido, tiofenil y piridinil
R ₁ , R ₂ , R ₃ , R ₄	H, metil, isobutil y bencil
n	2

“Es necesario que el solicitante limite los compuestos de fórmula (I) solicitados acorde con los compuestos que evidentemente correspondan a la invención y demuestren tener actividad nootrópica mencionada”.

- *“Es importante resaltar, que si bien el solicitante puede solicitar protección para una generalización de las modalidades preferidas y/o ejemplos, dicha generalización debe ser razonable y paralela con el objeto de la invención y con lo que se encuentre sustentado en la descripción”.*

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar lo siguiente con respecto a las observaciones del Examinador Técnico de Patentes:

- El proceso para sintetizar los compuestos de fórmula (I) partiendo de la reacción de un aminoácido con una amina, descrito en las Reivindicaciones 14 a 20 corresponde a un proceso alternativo para la obtención de dichos compuestos, tal como se encuentra mencionado en la memoria descriptiva de la presente invención [páginas 12 a 17]; aún cuando no se encuentra descrita la parte experimental; por lo cual el solicitante se permite desistir de las reivindicaciones 14 a 20 objetadas.
- Con respecto al segundo ítem del concepto del Examinador Técnico de Patentes en el sentido de que los términos del sustituyente A no están debidamente soportados en la descripción, nuestro poderdante presenta la Tabla siguiente donde se especifican algunos grupos y sustituyentes con su respectivo soporte en los ejemplos mencionados en la descripción de la Invención:

GRUPO	SOPORTADOS EN LA DESCRIPCION	SOPORTADOS POR EJEMPLO(S)
	Fenil opcionalmente	3



GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

3

	Tiofenil	4
	Piridinil opcionalmente sustituido	40, 41, 42
	Bencil opcionalmente sustituido	45, 46
R ₁ a R ₄	H	3
	C ₁₋₄ Alkyl	25, 26
	Bencil	24
n	2	

De acuerdo a lo anterior, nuestro poderdante modificó el Capítulo Reivindicatorio, el cual pone a consideración del Examinador de Patentes, el cual consta de 16 Reivindicaciones en seis (6 folios).

II. DEL ANALISIS DE PATENTABILIDAD.

Con relación a las objeciones del Examinador Técnico de la Oficina de Patentes relacionadas con la **NOVEDAD** y **NIVEL INVENTIVO** basados en los documentos D1 y D2, el solicitante se permite manifestar lo siguiente:

El documento D1 (Journal of Medicinal Chemistry de 1993) divulga compuestos similares a los de la presente invención en estudio, pero con el radical R que puede ser etil (ejemplo 28), acetamida (ejemplo 30), benciloxicarbonil (ejemplo 32) o H o una función del grupo carboxy, como aparece en la Tabla I, pág 4216. Al considerarse los resultados de la Tabla I, se hace evidente que todos los sustituyentes R con una excepción bajaron los efectos de la droga comparado con R=H y R=Et y además se halló que no tenían ningún efecto nootrópico. Así, con las enseñanzas de D1 se pudo haber inducido a una persona calificada para retener R=H o posiblemente a investigar después compuestos análogos con el único sustituyente similarmente activo R=CH₂CONH₂. En cualquier caso no existe ninguna indicación en D1 que conduzca a la persona versada en la materia a examinar que el radical R comprenda un grupo aryl, como el definido por el solicitante.

Haciendo la comparación con lo descrito en el presente invento de nuestro poderdante, en la Tabla de la página 36 se compara el efecto de los compuestos de la invención, por ejemplo entre el DIMIRACETAM y el primer compuesto

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

4

presente solicitud es que se obtuvieron bajo condiciones idénticas, pero con el dimiracetam se necesitó al menos treinta veces más de exceso para lograr un efecto terapéutico similar al obtenido con compuestos del presente invento, por ejemplo 100µg comparado con 30µg respectivamente. Tal efecto mejorado por la sustitución de N con un grupo A como se define en esta solicitud no fue ni enseñado ni sugerido por el documento D1.

El documento D2 (EP 0 174 136) describe otras estructuras básicas de anillo, concretamente una estructura de anillo con nitrógeno intercambiado y grupos carboxy. Existe una diferencia grande y significativa entre los dos compuestos, desde el punto de vista químico de las estructuras de los compuestos. Realmente, la estructura básica de acuerdo con D2 es un acyl-urea (-CO-N-CO-NH) que tiene propiedades físico químicas y reactividad química completamente diferentes de las de un compuesto que contiene dos grupos amida aislados (-CONH-CHR-CONH-). En vista del gran impacto de las diferencias estructurales la persona versada en la materia podría no asumir que los sustituyentes en una estructura de anillo pudieran tener influencia farmacológica similar sobre otras estructuras de anillo.

Tomando en consideración que los únicos ejemplos verificados farmacéuticamente en D2 son aquellos bien sea con hidrógeno o grupo carboxy, aún si la persona versada en la materia combina las enseñanzas de D1 con D2 no habría llegado a la composición con el grupo A=aryl de la invención en estudio, que pudiera conducir aún al menos a una buena actividad deseada mejorada. En particular, D2 divulga muchos grupos posibles para el sustituyente N que difiere significativamente de los definidos para A en la Reivindicación 1 de la presente solicitud, excepto por el fenilmetil.

Ya que D2 no incluye ninguna información sobre la actividad de la mayoría de los N-sustituyentes, no permite que una persona versada en la materia derivara de éste cualquier información que en combinación con la enseñanza de D1 le hubiera conducido al objetivo de la presente invención de nuestro poderdante. Así, la persona experta que buscó nuevas sustancias nootrópicas e inventivas no recibió ninguna guía de D1 o D2 o una combinación de D1 y D2.

Con respecto al proceso de las reivindicaciones 8 a 13 nuestro poderdante no está de acuerdo con el Examinador de Patentes en la afirmación de que el proceso de la

1000

1000

1000

1000

1000

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

5

proceso de obtención, puesto que para preparar un compuesto determinado se deben tener unas especificaciones técnicas muy definidas y precisas de las reacciones, tales como son la temperatura de disolución del solvente, temperatura de reacción, tipos de solventes, catalizadores. Por lo cual, el solicitante considera que el proceso definido en las reivindicaciones 8 a 13 cumplen con el requisito de nivel inventivo.

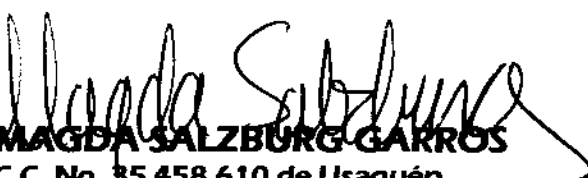
Finalmente, nuestro poderdante pone a consideración del Despacho lo siguiente:

- Nuevo Capítulo Reivindicatorio el cual contiene 16 Reivindicaciones, en 6 folios.

Por los motivos expresados anteriormente, queda claramente demostrado que los compuestos reivindicados en la solicitud de patente de invención de nuestro poderdante presentan diferencias sustanciales con respecto a los compuestos que se describen en los documentos D1 y D2 citados por el Examinador Técnico de Patentes como antecedentes de la invención; su objetivo no se deriva de manera evidente del estado de la técnica, por lo cual la solicitud cumple con los requisitos de la NOVEDAD y ACTIVIDAD INVENTIVA exigidos por la legislación vigente, y dando cumplimiento con el requerimiento del Concepto Técnico No. 243 el cual fue notificado mediante Oficio No. 1387 de fecha 5 de Febrero de 2010.

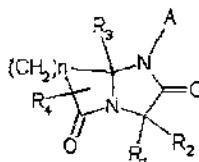
Por lo tanto, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **"DERIVADOS DE PIRROLOIMIDAZOL, SUS PREPARACIONES Y, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"** a nombre de la sociedad cesionaria **BRANE DISCOVERY S.R.L. IN LIQUIDAZIONE.**

Atentamente,


MAGDA SALZBURG GARROS
C.C. No. 35.458.610 de Usaquén
T.P. No. 35.337 del C. S. de la J.

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I) general



(I)

5 CARACTERIZADOS PORQUE:

A se escoge dentro del grupo de los fenil opcionalmente sustituidos, naftil, tiofenil, piridinil opcionalmente sustituidos y bencil opcionalmente sustituidos; C_{1-4} alquilo que incluye grupos lineales o ramales o cíclicos;

R₁ a R₄ se escoge de entre:

- 10 - hidrógeno,
- aril C_{1-7} alquilo, opcionalmente sustituido en una fracción aril con uno o más de los grupos seleccionados entre hidroxil, C_{1-4} alcoxi, halógenos, halo C_{1-4} alquilo;
- 15 - heterocicli C_{1-7} alquilo, opcionalmente sustituido en la fracción de heterocíclic con uno o más grupos escogidos de entre C_{1-4} alquilo e hidroxil;
- C_{1-7} alquilo, opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre u opcionalmente sustituido en cualquier posición por uno o más grupos seleccionados entre hidroxil, tio, amino, carboxilo, aminocarbonil, guanidinil;
- 20 **R₂** se escoge entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, aril C_{1-4} alquilo y fenilo, o bien se toman juntos **R₁** y **R₂** de un anillo carbocíclico saturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono;
- R₃** se escoge entre hidrógeno, C_{1-4} alquilo, aril C_{1-4} alquilo, CONH₂ y COOR₅ en el **R₅** se escoge entre el hidrógeno y C_{1-4} alquilo;
- 25 **R₄** se escoge entre el hidrógeno, C_{1-4} alquilo, aril, aril C_{1-4} alquilo y heterociclic;

n es 2:

en forma de una mezcla racémica o en forma de enantiómeros, y sales farmacéuticamente aceptables o de sus solvatos.

2. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADOS PORQUE** en los cuales: **A** es el grupo fenil, tienil, piridil, pirimidinil, opcionalmente sustituido, bencil o 4-metilbencil; R_1 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, bencil, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, metil indol(3-il); R_2 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o bencil; R_3 y R_4 son hidrógeno o metil, y n es 2.
- 5 3. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2, **CARACTERIZADOS PORQUE** **A** es fenilo opcionalmente sustituido; R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno, y n es 2.
- 10 4. Los compuestos de acuerdo con las Reivindicaciones 1-3, **CARACTERIZADOS PORQUE** **A** es sustituida por 1 a 3 sustituyentes escogidos entre ME, Et, i-Pr, OH, COOEt, COOH, CH_2OH , SO_2NH_2 , SO_2Me , OMe, Cl, F, CN y CF_3 .
- 15 5. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 4, **CARACTERIZADOS PORQUE** **A** es sustituida por 1 a 3 sustituyentes escogidos entre Me, Et, i-Pr, OH, CN, Cl y CF_3 .
- 20 6. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, **CARACTERIZADOS PORQUE** dicho grupo C_{1-4} alquilo se escoge entre Me, Et, i-Pr, i-Bu y ciclopropilmetil.
7. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADOS PORQUE** son escogidos entre el grupo formado por:
- 1-fenilo-tetrahydro-1H-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 25 1-o-tolil-tetrahydro-1H-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-(2,6-Dimetil-fenil)-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-Tiofeno-2-il-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;
- 1-m-Tolil-tetrahydro-pirrol[1,2-a]imidazole-2,5-diona;

- 1-*p*-Tolil-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(5-Fluoro-2-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Fluoro-2-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(2-Trifluorometil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 5 1-(4-Cloro-2-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Cloro-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Metoxi-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Ciano-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Cloro-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 10 1-(3-Hidroxi-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Trifluorometil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Trifluorometil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Metoxi-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3,5-Dimetil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 15 1-(3,4-Dimetil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-Naftaleno-2-il-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Isopropil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 3-Bencil-1-fenil-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 20 3-Metil-1-fenil-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 3-Isobutil-1-fenil-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;
- 1-(3-Fluoro-5-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2,5-diona;

1-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

7a-Metil-1-fenil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

(S)-1-o-Tolil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

(R)-1-o-Tolil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

5 1-(4-Etil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(4-Isopropil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(4-Hidroximetil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

ácido 4-(2,5-Dioxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-1-il)- benzoico;

ácido 4-(2,5-Dioxo-hexahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-1-il)- benzoico etil éster;

10 1-(4-Metanosulfonil-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(4-Fluoro-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(4-Ciano-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-Piridin-2-il-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-Piridin-3-il-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

15 1-(5-Metilpiridin-2-il)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

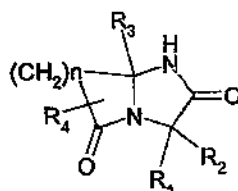
1-(2-Ciano-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(3-Fluoro-fenil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-Bencil-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona;

1-(4-metilbencil)-tetrahidro-pirrolol[1,2-a]imidazol-2,5-diona.

20 8. Un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se describe en la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



(II)

con un compuesto de fórmula (III)

A-X

(III)

- 5 en el cual A, R₁, R₂, R₃, R₄ y n se definen como aparece en la Reivindicación 1, y X es un átomo halógeno, para obtener los compuestos deseados de la fórmula (I).
9. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 8, **CARACTERIZADO PORQUE** en el compuesto de la fórmula (III), X es seleccionado entre bromo y yodo.
10. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 8-9 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) **CARACTERIZADO PORQUE A** se escoge dentro de los fenil opcionalmente sustituidos, naftil, tiofenil, piridinil opcionalmente sustituidos y bencil opcionalmente sustituidos; C₁₋₄alquilo que incluye grupos lineales o ramales o cíclicos; en el cual el compuesto de fórmula (II) se disuelve en un solvente apropiado junto con el compuesto de la fórmula (III) en presencia de una
 - 15 base y de una cantidad catalítica de una sal de cobre, a una temperatura de entre 60°C y 140°C.
 11. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO PORQUE** dicho solvente es *N*-metilpirrolidona, la base es carbonato de potasio, la sal de cobre es yoduro de cobre y la reacción se lleva a cabo a una temperatura
 - 20 de 120°C.
 12. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 8-9 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) **CARACTERIZADO PORQUE A** es arilC₁₋₄alquilo, en el cual el compuesto de la fórmula (II) se disuelve en un solvente apropiado junto con el compuesto de la fórmula (III), en presencia de una base adecuada a una
 - 25 temperatura entre 60°C y 140°C.

13. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 12, **CARACTERIZADO PORQUE** dicho solvente se selecciona entre acetonitrilo, cloruro de metileno, acetona; la base se escoge entre trietilamina, carbonato de potasio, 2-*tert*-Butilimino-2-dietilamina-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, N,N-Diiso

5 propiletilamina a una temperatura de 100°C.

14. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo uno o más compuestos de la fórmula (I) como se describe en la Reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos.

10 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 14, **CARACTERIZADA PORQUE** además contiene vectores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para las formas de administración seleccionadas entre vía oral, parenteral, rectal, transdérmica, y transmucosa.

15 16. La composición farmacéutica de acuerdo con las Reivindicaciones 14 y 15, **CARACTERIZADA PORQUE** se encuentra en la forma de soluciones, suspensiones, polvos solubles, gránulos, microcápsulas, cápsulas, pastillas, tabletas, tabletas recubiertas, supositorios, cremas, ungüentos, lociones, pastas, plastas medicadas, membranas o geles.

283 286

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
MAGDA SALZBURG GARROS

ASUNTO	Radicación	05-96675
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio	Nº 10326
	Folios	004

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2004/050339</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>22/03/2004</u>

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

Descripción: Folios 93 a 128 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 277 a 282 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 MI 2003A000573 del 24/03/2003.

Respuesta del solicitante: Folios 270 a 282.

2. Objeto de la invención

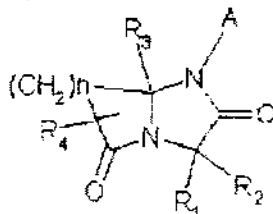
Título: DERIVADOS DE PIRROLOIMIDAZOL, SUS PREPARACIONES Y, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

Objeto: La invención consiste en compuestos derivados de pirroloimidazol de fórmula (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

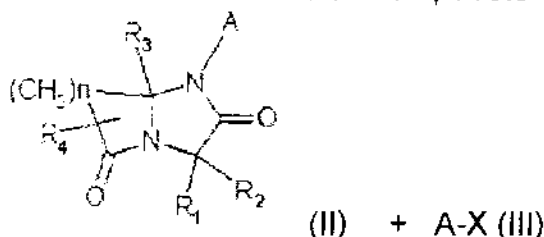
El problema planteado en la solicitud es proveer compuestos derivados de tetrahidropirroloimidazol que tengan actividad nootrópica y neuroprotectora.

Para solucionar este problema técnico la presente solicitud proporciona nuevos derivados de tetrahidro-pirrolo-[1,2-a]-imidazol-2,5-dionas de fórmula general (I), sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicaciones 1 a 7: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicaciones 8 a 13: Procesos para sintetizar compuestos de fórmula general (I) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un A-X donde X es Br o I.



Reivindicaciones 14 a 16: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 487/04, A61K 31/4188, A61P 25/02.

3. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D 486)

Los sustituyentes R_1 a R_4 de la fórmula (I) generan una gran diversidad y cantidad de compuestos que no corresponden a la invención ya que de acuerdo a los esquemas de síntesis descritos (folios 104 a 108) no es posible obtener tal cantidad de compuestos como los resultantes de las combinaciones de tales sustituyentes.

Así, por ejemplo, al verificar los sustituyentes R_1 a R_4 de la fórmula (I) con las modalidades preferidas, solo está soportado de cada uno lo siguiente:

SUSTITUYENTE	SOPORTE EN LA DESCRIPCION
R_1, R_2, R_3, R_4	H, metil, isobutil y bencil

Por lo anterior, es evidente que la descripción no contiene la información suficiente para que una persona versada en la materia obtenga tal diversidad de compuestos.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1 en la definición de R_4 se encuentran términos como *aril* y *heterociclil* que son muy generales y generan un gran número de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo a lo sustentado en la descripción.

Se deben restringir los compuestos reclamados a aquellos que se puedan sintetizar de acuerdo a los esquemas descritos y demuestren tener la actividad biológica indicada.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en respuesta al oficio No 7211 presenta un nuevo capítulo reivindicatorio y en resumen argumenta lo siguiente:

1. En cuanto a la recomendación de limitar los compuestos reclamados a aquellos soportados en la descripción, el solicitante en su respuesta presenta una tabla (folios 273 y 274) donde especifica algunos grupos y sustituyentes con su respectivo soporte

GRUPO	SOPORTADOS EN LA DESCRIPCIÓN	SOPORTADOS POR EJEMPLOS
A	Fenil, Naftil, Tiofenil, Piridinil y Bencil opcionalmente sustituidos	3, 4, 40, 41, 42, 45, 46
R ₁ a R ₄	H, C1-4 alquil, Bencil	3, 25, 26, 24
n	2	

De acuerdo a lo anterior, nuestro poderdante modificó el capítulo reivindicatorio el cual consta de 16 reivindicaciones.

Al respecto, es preciso resaltar que muy acertadamente la tabla ilustrada por el solicitante muestra los sustituyentes soportados en la descripción y el respectivo ejemplo, sin embargo, en el nuevo capítulo reivindicatorio no se tiene en cuenta dicha tabla y de manera inexplicable se siguen reclamando compuestos que no corresponden a la invención.

De acuerdo a como está redactada la reivindicación 1, la protección pretendida por el solicitante es bastante figurada en el sentido de que abarca muchos compuestos que no hacen parte de la invención. Se deben restringir los compuestos reclamados a aquellos que se encuentren sustentados en la descripción y por ende resuelvan el problema técnico.

2. El documento D1 divulga compuestos similares a los de la presente invención, pero con el radical R que puede ser etil (ejemplo 28), acetamida (ejemplo 30), benciloxicarbonil (ejemplo 32) o Hidrógeno o una función del grupo carboxi, como aparece en la Tabla I, página 4216, más no un grupo aromático como en la invención.

Al considerarse los resultados de la Tabla 1, se hace evidente que todos los sustituyentes R con una excepción bajaron los efectos de la droga comparado con R=H y R=Et y además se halló que no tenían ningún efecto nootrópico. Así, con las enseñanzas de D1 se pudo haber inducido a una persona calificada para retener R=H o posiblemente a investigar después compuestos análogos con el único sustituyente similarmente activo R=CH₂CONH₂. En cualquier caso no existe ninguna indicación en D1 que conduzca a la persona versada en la materia a examinar que el radical R comprenda un grupo arilo, como el definido por el solicitante.

3. En la Tabla de la página 36 (folio 128) se compara el efecto de los compuestos de la invención, los resultados registrados indican que se obtuvieron bajo condiciones idénticas, pero con el DIMIRACETAM se necesitó al menos treinta veces más de exceso para lograr un efecto terapéutico similar al obtenido con compuestos del presente invento, por ejemplo 100 µg comparado con 3 µg respectivamente. Tal efecto mejorado por la sustitución de N con un grupo A como se define en esta solicitud no fue ni enseñado ni sugerido por el documento D1.

4. El documento D2 (EP 0 174 136) describe otras estructuras básicas de anillo, concretamente una estructura de anillo con nitrógeno intercambiado y grupos carboxi. Existe una diferencia significativa entre los compuestos desde el punto de vista químico. La estructura básica de acuerdo con D2 es un acilurea (-CO-N-CO-NH) que tiene propiedades físico químicas y reactividad completamente diferentes de las de un compuesto que contiene dos grupos amida aislados (-CONH-CHR-CONH-). Ya que D2 no incluye ninguna información sobre la actividad de la mayoría de los N-sustituyentes, no permite que una persona versada en la materia derivara de éste información que en combinación con D1 hubiera conducido a la presente invención.

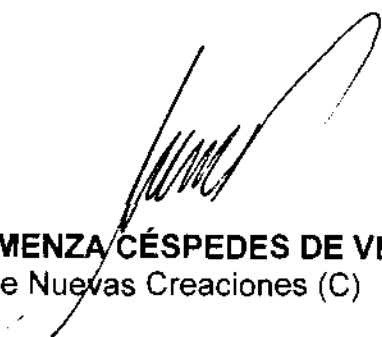
5. Con respecto al proceso de las reivindicaciones 8 a 13 no está de acuerdo con el Examinador en la afirmación de que el proceso de la solicitud es análogo al divulgado en D1 porque en éste no se describen los compuestos de la presente invención ni su proceso de obtención puesto que para preparar un compuesto determinado se deben tener unas especificaciones técnicas muy definidas y precisas de las reacciones, tales como son la temperatura de disolución del solvente, temperatura de reacción, tipos de solventes, catalizadores. Por lo cual, el solicitante considera que el proceso definido en las reivindicaciones 8 a 13 cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Se aceptan por parte de este despacho los argumentos del solicitante en su respuesta que demuestran el cumplimiento del requisito de nivel inventivo de los compuestos y del proceso reivindicado en la presente solicitud a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

5. Conclusión

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 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

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

CONCEPTO TECNICO No. 3610

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202077