

LLOREDA & CIA. S. A.

A B O G A D O

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-128643- -00005-0000

Fecha: 2009-06-01 16:51:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "NOVEDOSO COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA II CON
EFFECTO TERAPÉUTICO".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 05-
128.643.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 6 de Marzo de 2009.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 287 bajo los acápites de reivindicaciones relativas a Usos ó Segundos Usos 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. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO.

El señor Examinador señala el incumplimiento de las disposiciones de los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486 de 2000, en razón de lo descrito en la reivindicación 4 originalmente presentada.

A este respecto, el señor Examinador señala que:

"la reivindicación 4, se caracteriza por un uso".

En relación con la anterior objeción, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que **la reivindicación 4 como habían sido presentada originalmente ha sido eliminada** en el capítulo reivindicatorio de la solicitud, dando con ello debida respuesta a su objeción en este sentido.

En vista de lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 5 y 6 originalmente presentadas ha sido reenumeradas como reivindicaciones 4 y 5 en el capítulo reivindicatorio modificado de la solicitud, el cual se anexa al presente memorial.

De conformidad con lo anterior, y respetando los términos del artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, me permito señalar que **la modificación anteriormente señalada no amplía de ninguna forma el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada**, toda vez que la misma corresponde a una limitación de la materia objeto de los hallazgos de la presente solicitud.

4. **NOVEDAD.**

Como resultado del análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud, el señor Examinador fundamenta en su concepto técnico la supuesta falta de novedad de la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 6 originalmente presentadas, con base en lo revelado en el documento **US 6.313.137 (D1)**.

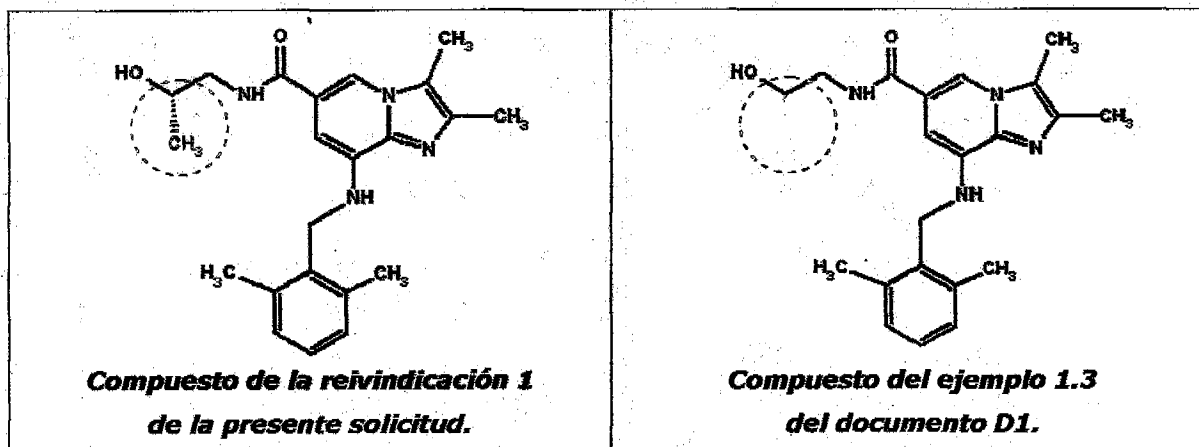
En conexión con lo anterior, el señor Examinador presenta una tabla en la cual compara la materia objeto de las reivindicaciones 1, 3, 5 y 6 de la presente solicitud y aquella materia con características técnicas similares revelada dentro de las enseñanzas del documento D1.

A este respecto, el señor Examinador presenta la representación estructura del compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud frente a lo revelado según las enseñanzas del arte previo citado, particularmente en relación con el compuesto del ejemplo 1.3 del documento D1.

Con el ánimo de demostrar que la materia objeto de la presente solicitud, en efecto, debe considerarse novedosa frente a lo revelado en D1, de la manera más atenta me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes hechos:

- (I) El compuesto del ejemplo 1.3 del documento D1, no posee todas y cada una de las características técnicas esenciales del compuesto para el cual se busca protección mediante la reivindicación 1 de la presente solicitud.

En relación con este hecho, me permito señalar las diferencias estructurales entre el compuesto 8-[(2,6-dimetilbenci)amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida -compuesto de la reivindicación 1 de la presente solicitud- y el compuesto 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbenci)amino)-N-hidroetil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida -compuesto del ejemplo 1.3 del documento D1-.



A partir de la observación de las representaciones estructurales previamente presentadas, se concluye de forma evidente que el compuesto de la presente solicitud posee un sustituyente diferente en el grupo carboxamida de su estructura respecto al compuesto del ejemplo 1.3 del documento D1, toda vez que el sustituyente en el compuesto de la presente invención corresponde a un fragmento (2S)-2-hidroxipropil, mientras que en la misma posición en el compuesto del ejemplo 1.3 de D1 se encuentra un grupo hidoxietil, los cuales se diferencian en el número de carbonos de los mismos y en la estereoquímica definida que presenta el segundo carbono de grupo 2-hidroxipropil en el compuesto de la presente invención.

La diferencia estructural descrita entre el compuesto de la presente invención y el compuesto del ejemplo 1.3 de D1, ha sido resaltada entre círculos rojos en la representaciones estructurales previamente presentadas para su mayor comprensión.

Ahora bien, en conexión con lo anterior, atentamente me permito señalar que dentro de lo que se considera estado de la técnica, el señor Examinador tiene la tarea de buscar informaciones que, tal y como lo indica el Manual Andino de Patentes, "contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención."¹ A tal punto que, según el mismo documento "Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra en el antecedente, la reivindicación es nueva."²

Sumado a todo lo anterior, de la manera más atenta me permito dirigir la atención del señor Examinador al siguiente hecho:

- (II) A pesar de que las definiciones provistas para los radicales de los compuestos de fórmula (I) del documento D1 permitirían alcanzar un grupo 2-hidropopil dentro de los fragmentos moleculares representados por los radicales R⁶ y R⁷ de dicha fórmula general, las enseñanzas del documento D1 no afectan la

¹ Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, Perú 2004, página 65.

² Ibid., página 66.

novedad de la materia de la reivindicación 1 de la solicitud, toda vez que, tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes en el literal 9.4.1 "Una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión"³.

En conexión con este hecho, me permito señalar que dicho manual de patentes ilustra esta situación en sus diferentes aspectos, dentro de los cuales, en la evaluación del requisito de novedad de la presente solicitud resulta de particular importancia el caso de rangos que definen el alcance de los radicales de una fórmula general tipo Markush.

A este respecto, el Manual Andino de Patentes señala lo siguiente:

*"En el caso de rangos, expresiones del tipo C_nH_{2n+2} donde $n=1$ a 8 destruyen la novedad de los miembros finales de la familia, es decir para $n=1$ (C_1H_4) y para $n=8$ (C_8H_{18}) pero no la de los miembros intermedios (por ejemplo C_5H_{12}), a menos que estos miembros intermedios se encuentren explícita y específicamente descritos en el documento considerado."*⁴ (Resaltado fuera del texto).

De las anteriores consideraciones es posible concluir que, el compuesto de la reivindicación 1 de la presente solicitud debe considerarse novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, a pesar de que dicho documento presente dentro de las definiciones de los radicales R^6 y R^7 de los compuestos de fórmula (I) "alquilos hidroxilados de entre 1 a 6 átomos de carbono" (columna 2, línea 25), **toda vez que (i) el fragmento (2S)-2-hidroxipropil - fragmento con tres (3) átomos de carbono- no corresponde a los límites del rango de la expresión que define dichos alquilos hidroxilados en los compuestos revelados en D1; y (ii) el mencionado fragmento molecular de tres átomos de carbono, no se encuentra explícita y específicamente descrito en documento considerado para desvirtuar la novedad del compuesto reclamado mediante la reivindicación 1 de la presente solicitud.**

Sumado a lo anteriormente expuesto, atentamente me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes evidencias experimentales aportadas por el solicitante que reafirman la patentabilidad de la materia objeto de la presente solicitud frente a las enseñanzas del documento del arte previo citado.

A este respecto, el solicitante ha determinado que el compuesto de la presente invención, a saber, el compuesto 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida, presenta características superiores frente a lo revelado por parte de los compuestos del documento del arte previo citado,

³ Ibid., página 67.

⁴ Ibid., página 38.

las cuales quedan en evidencia al considerar que el compuesto de la presente invención presenta un porcentaje de inhibición promedio de secreción ácida de histamina simulado de **91%** tras un periodo promedio de 2 horas, cuando dicho ensayo se realiza mediante la administración intravenosa del compuesto activo en una concentración de 0.25 mmol/L en abultamientos tipo Hedenhain en perros; mientras que el compuesto dentro de las enseñanzas de D1 *2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencil)amino-N-hidroetil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida* -compuesto del ejemplo 1.3- presenta un porcentaje de inhibición promedio de **61%** en el mismo ensayo, bajo las condiciones experimentales descritas previamente.

Así mismo, ha sido determinado de forma sorpresiva e inesperada que el compuesto de la presente invención -neutro o en su forma de sal de mesilato- posee una solubilidad mucho mayor en fluido intestinal en estado de ayudo simulado, que el compuesto del arte previo citado, compuesto ejemplo 1.3 de D1 -neutro o en su forma de sal de mesilato-.

En este sentido, el solicitante ha determinado que la solubilidad del compuesto de la presente invención en su forma neutra posee una solubilidad de **48 mmol/L** y de **218 mmol/L** para su sal de mesilato; mientras que para el compuesto del ejemplo 1.3 de D1 en su forma neutra se encontró una solubilidad de tan solo **13 mmol/L** y de **17 mmol/L** para su respectiva sal de mesilato.

Así mismo, me permito señalar que el ensayo de solubilidad mencionado emplea un fluido intestinal en estado de ayudo simulado, que está compuesto por una solución isotónica de un buffer de fosfatos de pH 6.5, el cual simula el pH del yeyuno; así mismo, dicha solución comprende ácido taurocólico y lecitina en concentraciones de 3 mM y 0.75 mM respectivamente.

Por su parte, en la realización del ensayo se emplea 1 mg de material sólido del compuesto activo en 1 mL de la solución mencionada, los cuales una vez mezclados se equilibran a 37 °C. Seguidamente se colectan muestras tras 1 y 24 horas, las cuales se centrifugan a 10000 G a 37 °C por 10 minutos, tras lo cual, se toma un volumen adecuado del sobrenadante resultante y se diluye hasta una concentración adecuada para su análisis mediante cromatografía líquida tipo LC/UV/MS.

Finalmente, en relación con la objeción de falta de novedad de la materia objeto del capítulo reivindicatorio de la solicitud en su conjunto, y particularmente en relación con la materia objeto de las reivindicaciones 3 y 5 originalmente presentadas, me permito señalar que habiendo demostrado el carácter novedoso de la materia objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, es claro el carácter novedoso que conlleva la materia objeto de las reivindicaciones 3 y 5 originalmente presentadas, toda vez dichas reivindicaciones son dependientes de la reivindicación 1.

En conexión con lo anterior, me permito señalar lo que indica el Manual Andino de Patentes al respecto:

"Una reivindicación dependiente es patentable si la reivindicación independiente de la cual se deriva es también patentable, aunque defina elementos ya conocidos del estado de la técnica. **La patentabilidad se deriva de la reivindicación independiente.**"⁵ (Resaltado fuera del texto).

De otro lado, en lo concerniente al compuesto reclamado mediante la reivindicación 6 originalmente presentada -compuesto de fórmula III-, me permito señalar que dicho compuesto corresponde a un intermediario **insustituible** en el proceso de obtención del compuesto 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida -compuesto de fórmula I-, de conformidad con los hallazgos de la presente invención.

De igual forma, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que **el compuesto de fórmula III no se encuentra explícita y específicamente descrito en el documento D1, dado que tal como ya se ha señalado, las revelaciones proporcionadas en dicha referencia corresponden a revelaciones de carácter general que de ninguna forma pueden afectar la novedad de los objetos particulares reivindicados en la presente invención.**

Adicionalmente, debe tenerse en cuenta que dado que el compuesto reclamado en la reivindicación 1 es novedoso, esto también significa que dicho compuesto nunca antes había sido sintetizado, razón por la cual una estrategia de síntesis que experimentalmente sea eficiente no era conocida, **como tampoco podrían serlo él o los intermediarios de síntesis adecuados** que permiten obtener el compuesto de la reivindicación 1.

En conexión con lo anterior, cabe mencionar que el experto en síntesis orgánica reconocería que por más que existan similitudes estructurales entre dos compuestos, la ruta de síntesis adecuada -y en consecuencia los intermediarios involucrados- para obtener uno, no necesariamente corresponden a la mejor estrategia para sintetizar el otro, toda vez que incluso las más pequeñas modificaciones estructurales sobre una molécula pueden variar significativamente factores determinantes en la práctica de la síntesis orgánica como la solubilidad, reactividad y estabilidad de los compuestos involucrados, razón por la cual, la identificación de la ruta sintética adecuada y de intermediario sintético apropiado para la obtención del compuesto de fórmula I corresponde a materia que de ninguna forma había sido revelada en el estado del arte citado por el señor Examinador.

Lo anterior se hace aún más claro al considerar que el compuesto del ejemplo 1.3 del documento D1, no se obtiene efectivamente a través de una ruta sintética idéntica a la utilizada para el compuesto de la reivindicación 1 de la solicitud (ver páginas 15 y 16 de la memoria descriptiva de la presente solicitud y columna 14 entre líneas 40 y 65 del documento D1), corroborando así el hecho de que el compuesto de fórmula III no había sido enseñado en D1 y, por lo tanto, es novedoso.

⁵ Ibid., página 67.

En vista de las anteriores consideraciones es claro que el compuesto de formula III de la presente solicitud también es nuevo, y en virtud de ello es merecedor del privilegio de patente solicitado.

De conformidad con lo anterior, es claro que **la materia objeto de la solicitud posee características técnicas que las diferencian de la materia objeto revelada en D1, y 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.**

5. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud ya no incluye reivindicaciones relativas a usos ó segundos usos, toda vez que ha sido eliminada del mismo la reivindicación 4 originalmente presentada.

Igualmente, considero importante resaltar que ha sido demostrado el carácter novedoso del compuesto de la presente solicitud frente a lo revelado en el documento US 6.313.137 perteneciente al estado del arte previo a la invención, con base en el señalamiento de las diferencias estructurales entre el compuesto señalado por el señor Examinador en su análisis de novedad de la presente invención y el compuesto de la reivindicación 1 de la solicitud; y con base en las consideraciones consignados en el Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, respecto a la evaluación del requisito de novedad en invenciones en el ámbito de la química.

Adicionalmente, se presentó evidencia técnica que ratifica la patentabilidad de la presente solicitud en vista del carácter novedoso y merito inventivo de la misma, frente a lo revelado en el estado del arte más próximo.

Lo anterior, en virtud de las consideraciones expuestas en el presente memorial, y particularmente en virtud del efecto técnico superior debido a las diferencias estructurales entre el compuesto de la presente invención y los compuestos explícitamente revelados en el documento del estado del arte previo citado, toda vez que dicho efecto técnico superior es claramente sorprendente e inesperado, y corresponde a un valioso aporte en el campo técnico en el que se desarrolla la invención.

De conformidad con lo anterior, se ha demostrado que la presente invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. Anexo me permito presentar Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, en el cual se han eliminado la reivindicación 4 originalmente presentada.

LLORED & CIA. S. A.

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

Señor Superintendente,

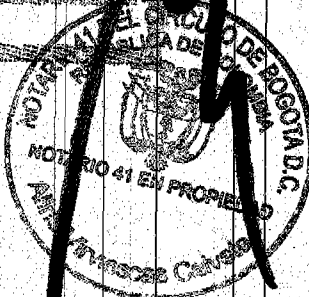
Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED & CIA. S. A.

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: *Alicia Lloreda Ricaurte*
identificada (o) con: *39.690.713* y tarjeta
profesional de abogado No. *57210* del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(e!) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2232/89 mod. 36)

Bogotá D.C. *11 MAYO 2009*
Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED & CIA. S. A. AGENCIA
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



88
84

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05128643

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/437, A61P1/04. C07D471/04.

Concepto Técnico No. 1744

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☐

Cap. II ☐

No. Sol. Internacional

PCT/SE 2004/001013

Fecha de Presentación Internal.

26/06/2003.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 30 a 52 como se radicó inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 53 a 55 como se radicó inicialmente
Folios: 85 a 87 repuesta fecha 2009/06/01.

1.3 Rta. del Solicitante: Folios: 77 a 87

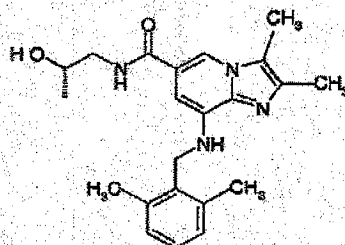
1.4 Prioridad: 26/06/2003, SE, 0301904-9.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **NOVEDOSO COMPUESTO DE IMIDAZOPIRIDINA II CON EFECTO TERAPEÚTICO.**

Problema Técnico Planteado: La necesidad de compuestos para inhibir la secreción de ácido gástrico.

Solución: Las reivindicaciones 1-2, proporcionan el compuesto de fórmula (I):



La reivindicación 3, se trata del proceso para obtener dicho compuesto; la reivindicación 5, menciona una formulación farmacéutica conteniendo el compuesto de fórmula (I); la reivindicación 6 reclama el intermediario del proceso de fabricación, representado por la fórmula (III).

IPC: A61K31/437, A61P1/04, C07D471/04.

3. 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: 26/06/2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US 6,313,137	Imidazo pyridine derivatives Which inhibit gastric acid secretion	Noviembre/6/2001

D1 US 6,313,137 (folios: 68-72)

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta manifiesta que el documento D1 no afecta la novedad de la invención ya que el compuesto reclamado presenta un grupo



metilo (CH_3) en la siguiente posición:

(cuadro del folio 79, pg 3 de la

respuesta, 2009/06/01). A lo anterior, la oficina responde que la anterioridad D1 en su Compuesto de fórmula (I) presenta el mismo grupo metilo, cuando se



realizan las sustituciones pertinentes en la siguiente posición

siendo

R_6 = Alquilo hidroxilado de C3 y R_7 = Hidrógeno. Ver análisis de novedad folio 89 y 90, cuadro comparativo reivindicación 1.

Respecto a lo afirmado por el solicitante en cuanto a que el compuesto de fórmula III, no se encuentra explícita y específicamente descrito en el documento D1; se aclara al solicitante que el compuesto reclamado está divulgado completamente en D1, como se mostro en la tabla comparativa (5.1 análisis de novedad). En el último párrafo pg 6 de la respuesta, el solicitante menciona una ruta de síntesis del ejemplo 1.3 que corresponde al compuesto de fórmula (I), lo cual no puede ser sustento para demostrar la novedad del compuesto de fórmula (III). I

Es preciso señalar, que en el caso de la solicitud un solo elemento o un pequeño segmento dentro de un grupo más extenso conocido es seleccionado y reivindicado de manera independiente, sobre la base de una característica en particular de tipo estructural que también ha sido mencionada dentro del grupo más extenso divulgado por el antecedente.

Es decir que las características esenciales de la solicitud en estudio (compuestos reivindicados de fórmula I y III) ya estaban divulgadas en dicha anterioridad, no mostrando ninguna diferencia estructural por lo cual no es posible evaluar el nivel inventivo. Por la anterior razón respecto a lo mencionado en la respuesta sobre una mayor solubilidad del compuesto reclamado (folio 81 pg 5), esta oficina responde que no es pertinente evaluar esta supuesta ventaja ya que los compuestos reclamados, se ven afectados por Novedad.

Esta oficina manifiesta que se realizo un nuevo análisis de patentabilidad, para el cual se tomo en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado y se utilizo el mismo documento D1, con el cual se demuestra que los compuestos de formula (I) y (III) reclamados no son nuevos, porque están incluidos en la formula general (I) de D1, ver numeral 5.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

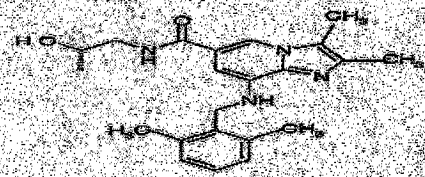
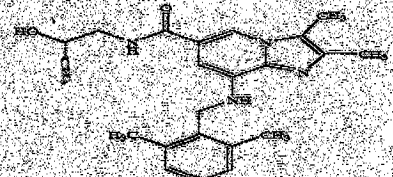
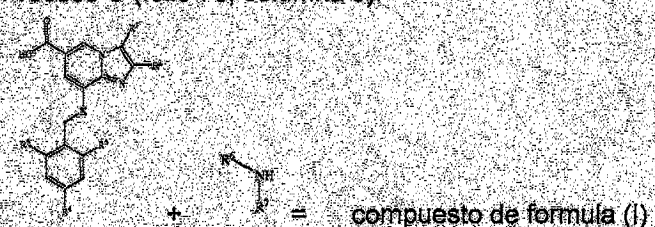
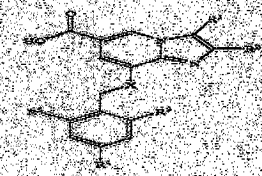
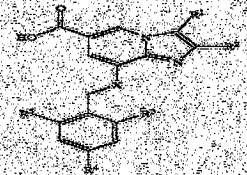
Respecto a la solicitud en estudio:

- La reivindicación 1, reclama: "Un compuesto de formula (I), o una sal aceptable del mismo.
- La reivindicación 3, menciona: "Un proceso para obtener el compuesto de formula (I)".
- La reivindicación 5, dice: "Un compuesto de formula (III).

Respecto al estado de la Técnica:

D1 divulga: Derivados de piridina, incluyendo sus enantiomeros puros y sales, los cuales inhiben la secreción gástrica, representados por la formula general (I).

Comparando elemento por elemento con respecto al estado de la técnica, se tiene el siguiente cuadro:

Solicitud	D1
Reivindicación 1: Un compuesto caracterizado por la formula (I). 	(folio 69, columna 2, renglones 1-40) 
Reivindicación 3: Un proceso para obtener el compuesto de la formula (I) reclamado en la reivindicación 1.	Proceso C (folio 70, columna 9).  Cuando R1, R2, R3, R4, R5, X, R6 y R7 se definen como en columna 2.
Reivindicación 4: La composición que los contiene.	Formulación farmacéutica (folio 72, Columna 40, reivindicación 15)
Reivindicación 5: Un compuesto caracterizado por la formula (III). 	Compuesto de formula (XVIII)  (folio 71, Columna 13.) Cuando R1, R2, R3, R4, R5 y X, se definen como en columna 2.