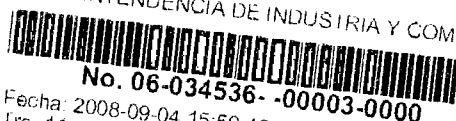


BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-034536-00003-0000

Fecha: 2008-09-04 15:59:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

BOGOTA - COLOMBIA
5. 5-83 5º. PISO
acamacho.com
acamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención
en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE DIBENZO-AZEPIN Y
BENZO-DIAZEPIN SUSTITUÍDOS ÚTILES COMO
INHIBIDORES DE GAMMA-SECRETASA".-Clase C07D 223/18.-
Expediente número 06-034.536.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 13 de Junio de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **1550**, en relación con la claridad de las reivindicaciones, reivindicaciones relativas a usos, y el requisito de Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

El señor Examinador en su concepto técnico No. **1550** ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio manifestando que:

"La reivindicación 21 repite toda la materia de las reivindicaciones precedentes y, por lo tanto, es redundante."

111
155

De acuerdo con lo anterior, y con el fin de superar dicha objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante **eliminar la reivindicación 21** originalmente presentada,

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS**

El señor Examinador manifiesta que la reivindicación 20 originalmente presentada hace referencia al uso de los compuestos reivindicados.

Acatando esta observación, es deseo del solicitante **eliminar dicha reivindicación 20**, con lo cual esta objeción es superada.

5. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NIVEL INVENTIVO**

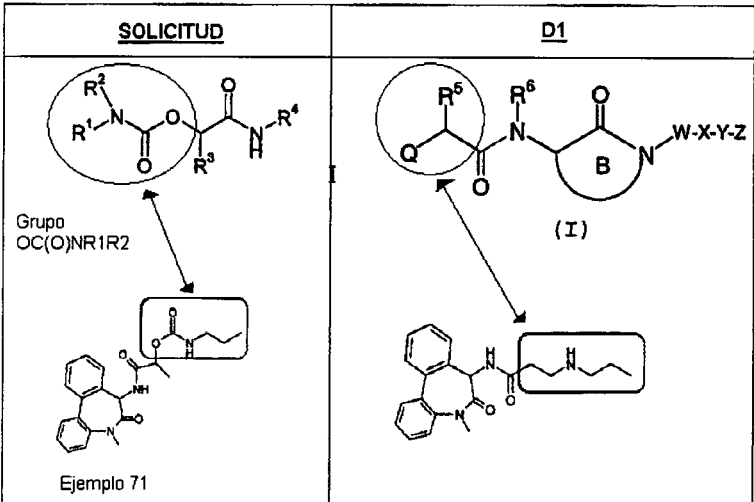
Ahora bien, el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1550**, manifiesta que la presente solicitud carece de nivel inventivo con base en las enseñanzas del documento WO0177086 (**D1**), afirmando que:

"Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar compuestos derivados de dibenzoazepina y benzodiazepina para el tratamiento del Alzheimer, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona medianamente versada en la materia estaría en la capacidad de tomar las enseñanzas de D1 y sintetizaría los compuestos de la presente solicitud".

En respuesta a la anterior objeción, me permito manifestar que la presente solicitud está dirigida a proteger derivados de dibenzo-azepin que tienen una buena actividad sobre la gamma-secretasa, los cuales son estructuralmente diferentes a los compuestos del documento D1, y además poseen inesperadamente una actividad muy superior a los compuestos enseñados en dicho documento.

En este sentido, me permito inicialmente dirigir la atención del señor Examinador a la siguiente comparación estructural en donde se evidencian las diferencias estructurales existentes entre los compuestos reclamados en la presente invención y los enseñados en el documento D1. Dicha diferencia radica principalmente en que **el grupo "-OC(O)NR¹R²" está presente en los compuestos de la solicitud y no está presente en los compuestos enseñados por D1**, tal como se evidencia a continuación:

116
56



A este respecto, considero importante señalar que esta diferencia estructural le otorga inesperadamente una actividad mejorada sobre la gamma-secretasa a los compuestos de la invención, frente la actividad que exhiben los compuestos del documento D1. Esta ventaja inesperada en la actividad queda en evidencia en la tabla que se presenta a continuación, la cual compara valores de IC₅₀ de los compuestos de D1, frente a los valores de IC₅₀ de los compuestos de la presente invención que son estructuralmente más cercanos a D1.

Fórmula general	Estructura específica	IC ₅₀ (μM)
<u>SOLICITUD</u> Ejemplo 71	<u>SOLICITUD</u> Ejemplo 71	IC ₅₀ = 0.18
	 Ejemplo 21	IC ₅₀ = 0.25
<u>D1</u>	<u>D1</u> para Q = (CR^{7C7a})_m-N(R^{7b})-R⁴	IC ₅₀ > 20

~~17~~
157

~~17~~
157

~~17~~
157

158

inhibidora obtenida con los compuestos de la presente solicitud, no hubiera podido ser predicha por la persona versada en la materia que tomara como punto de partida las enseñanzas de D1.

Por último, considero importante mencionar a este Despacho, que el Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad elaborado por la Oficina Europea de Patentes durante la fase internacional surtida en relación con la presente invención, el cual es adjuntado al presente memorial como anexo 1, concluye en la Sección V, ítem 3 que **en vista de los argumentos mencionados anteriormente la presente solicitud es novedosa e inventiva frente al documento D1 citado por el señor Examinador**, lo que corrobora aún más el carácter novedoso e inventivo de la presente solicitud.

6. ANÁLISIS SUGERIDO DE NIVEL INVENTIVO

Basado en los anteriores argumentos, solicito respetuosamente al señor Examinador realizar un nuevo análisis de nivel inventivo de la solicitud, basándose para ello en el enfoque problema - solución contemplado por el Manual Andino de Patentes.

De acuerdo con el citado Manual, *"Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución".**

En este sentido, el Manual afirma que para aplicar dicho enfoque es necesario: (i) identificar el estado de la técnica más cercano; (ii) identificar las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y (iii) definir el problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano.

Para el presente caso, el estado de la técnica más cercano está dado por el documento D1 citado por el señor Examinador, y este documento se diferencia de la presente solicitud, dado que sugiere compuestos con características estructurales diferentes a las que exhiben los compuestos de la presente invención y con una actividad de inhibición gamma-secretasa muy inferior, tal como ha sido demostrado en el punto 5 del presente memorial.

Hecho lo anterior, el Manual indica que: *"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones"*

* Manual para el Examen de solicitudes de Patentes de Invención, Quito Ecuador 2004, Página 77, numeral 10.2.1

159
159

Para responder esta pregunta en el caso que nos ocupa, es de gran importancia tener en consideración que el documento D1 citado por el señor Examinador **no** sugiere ni indica un camino a seguir mediante el cual la persona versada en la materia pueda realizar un conjunto de modificaciones estructurales a los compuestos allí revelados con el ánimo de obtener los compuestos reivindicados en la presente solicitud, y mucho menos sugiere que después de realizar tales modificaciones la actividad de los compuestos obtenidos sería muy superior a las moléculas sin modificar.

Como consecuencia de lo anterior, queda completamente claro que la presente solicitud sí posee nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento D1 citado por el señor Examinador, toda vez que la persona versada en la materia que centre su interés en las enseñanzas de D1, **no llegaría de manera obvia a obtener compuestos inhibidores de gamma-secretasa con características estructurales iguales a los compuestos reivindicados debido a que dicho documento sugiere compuestos que son estructuralmente diferentes y que tienen una actividad muy inferior.**

7. CONCLUSIÓN

Queda entonces claro que las objeciones relativas a la claridad de las reivindicaciones y la inclusión de usos fueron superadas mediante la cancelación de las reivindicaciones correspondientes.

Finalmente se demostró que entre la presente invención y el documento D1 existen diferencias que traen como consecuencia efectos técnicos inesperados que no son obvias para la persona versada en la materia. De igual forma se demostró que no existe motivación alguna para que la persona con conocimientos medios llegue al objeto de la presente invención usando como punto de partida las enseñanzas del documento D1, evidenciándose de esta manera el carácter inventivo que tiene la solicitud en cuestión sobre dicho documento.

8. Anexo me permito presentar:

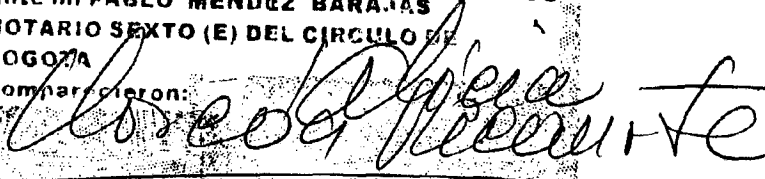
- a) Recibo número 08-68,980, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- b) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, **que reemplaza al actualmente presentado**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- c) Copia del Reporte de Examen Preliminar Internacional, relativo a la Patentabilidad de la presente solicitud .

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

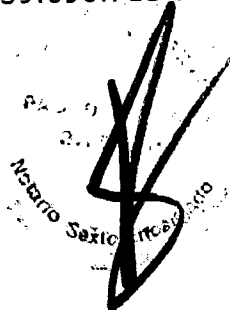
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 03 SEP 2008
Ante mi PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ
Comparecieron:

quien exhibió (o exhibieron) el documento
39.690.713
y declaró(n) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constancia
se firma esta diligencia.




ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



161

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-034536- -00003-0000

Fecha: 2008-09-04 15:59:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 68,980
FECHA : AGOSTO 29 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	1078895	29/08/2008	3,857,000.00

***** CONCEPTO *****

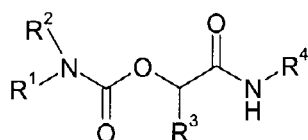
CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
Chivi. RENTISTICO	
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	103,000.00
12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :	\$ 103,000.00

SDN: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

~~162~~
162Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general



I

en donde

R^1 es $-(\text{CHR}')_q$ -arilo o $-(\text{CHR}')_q$ -heteroarilo, que están sin sustituir o mono, di- o tri-sustituidos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF_3 o halógeno, o es alquilo inferior, alquenilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_n$ -S-alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_q$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_n$ - $[\text{CH}(\text{OH})]_m$ - $(\text{CF}_2)_p$ - $\text{CH}_q\text{F}_{(3-q)}$, o es $-(\text{CH}_2)_n$ - CR_2 - CF_3 , en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo;

R' es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 1, 2 ó 3;

m es 0 ó 1;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

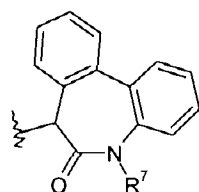
q es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

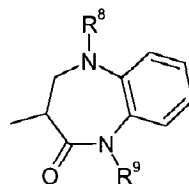
R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, CH_2CF_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F o es arilo, opcionalmente mono, di o tri-sustituidos por halógeno, o es $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{R}^6$, en donde R^5 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 es uno de los siguientes grupos

163



a) ó



b)

en donde

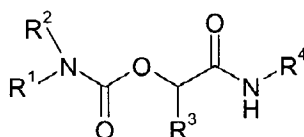
R^7 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n-CF_3$ o $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R^8 es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -fenilo, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-C(O)O-(CH_2)_n$ -alquilo inferior, $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -alquilo inferior o $-C(O)NH-(CH_2)_n$ -cicloalquilo;

R^9 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-(CH_2)_n-CF_3$;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos.

2. Compuestos de fórmula general



I-1

en donde

R^1 es $-(CH_2)_n$ -arilo o $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, que están sin sustituir o mono, di- o tri-sustituidos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF_3 o halógeno, o es alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -S-alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n-CH_2F$, $-(CH_2)_n-CF_3$, $-(CH_2)_n-CF_2-CF_3$, $-(CH_2)_n-CF_2-CHF_2$, $-(CH_2)_n$ -

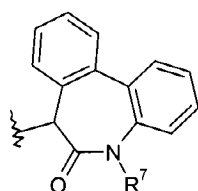
164

CR_2-CF_3 , y en donde los dos radicales R forman junto con el átomo de carbono un anillo cicloalquilo;

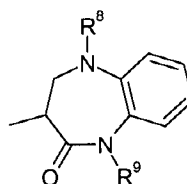
R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-CH_2F$, CHF_2 , CF_3 , arilo, opcionalmente mono, di o tri-sustituidos por halógeno, o es $-(CH_2)_nNR^5R^6$, en donde R^5 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 es uno de los siguientes grupos



a) o



b)

en donde

R^7 es alquilo inferior o $-(CH_2)_2$ -cicloalquilo;

R^8 , R^9 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo o $-C(O)$ -fenilo;

y sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es a).

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es $-CH_2$ -fenilo, sin sustituir o mono, di- o tri-sustituidos por alquilo inferior, alcoxilo inferior, CF_3 o halógeno.

11
65

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los compuestos son

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3-difluoro-bencil)-carbámico,

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-trifluorometil-bencil)-carbámico,

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2-metil-bencil)-carbámico,

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,4-difluoro-bencil)-carbámico,

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (3,4-difluoro-bencil)-carbámico,

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3,5-trifluoro-bencil)-carbámico; o

(S)-1-(5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil éster del ácido (2,3,6-trifluoro-bencil)-carbámico.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 es $-(CH_2)_n-[CH(OH)]_m-(CF_2)_p-CH_qF_{(3-q)}$.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, cuyos compuestos son