



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Expediente: 06-077.652
Titular: ASTRAZENECA AB
Asunto: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO.

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **ASTRAZENECA AB**, por medio del presente memorial acudo a la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **DAR RESPUESTA** al Oficio de Requerimiento No. 2270, de acuerdo como sigue:

CLARIDAD

Con el fin de superar las objeciones que por claridad planteó su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por seis (6) reivindicaciones, en el cual y siguiendo lo sugerido por el Señor Examinador, se han realizado las siguientes modificaciones. A saber:

- i. La nueva reivindicación independiente 1 se ha modificado para definir los sustituyentes A, p, P, Q, R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², X³ y X⁴ según las modalidades de la invención que se encuentran debidamente sustentadas en el capítulo descriptivo. En vista de lo anterior, las definiciones de R⁵ y R⁶, el disclaimer y la definición de heteroarilo han sido eliminadas.
- ii. Las reivindicaciones 2 a 4, 6, 8 a 12 y 14 han sido eliminadas y las reivindicaciones restantes han sido reenumeradas y las dependencias ajustadas de conformidad.
- iii. La nueva reivindicación 2 limita el significado de R¹ a Cl, F y metilo.

- iv. La nueva reivindicación 3 limita el significado de X^2 a O.
- v. La nueva reivindicación 4 limita el significado de R^2 a piridilo.
- vi. La nueva reivindicación 5 ha sido limitada conforme con las modificaciones de la nueva reivindicación independiente 1.

Me permito anotar que las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio no amplían la materia objeto de protección, sino por el contrario limitan la misma a los compuestos de la invención que se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo, permitiendo una interpretación inequívoca del alcance de protección y su comparación con el estado del arte. En consecuencia, las mismas se encuentran en concordancia con los lineamientos de los artículos 30 y 34 de la D.486.

Así las cosas, las modificaciones al nuevo pliego reivindicatorio dan por superadas las objeciones que por claridad planteó su Despacho.

NIVEL INVENTIVO

El Despacho ha objetado el nivel inventivo de la materia reivindicada teniendo en cuenta los documentos WO 03/029210 (D1), WO 03/077918 (D2) y WO 99/08678 (D3).

Establece el artículo 18:

"Art. 18

Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

Con respecto a lo anterior, es importante definir los conceptos de aquello que es obvio y evidente.

Según la jurisprudencia del Tribunal, es obvio "aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy

claro o que no tiene dificultad”.¹ Por otro lado, el Tribunal define aquello que es evidente como *"la certeza clara y manifiesta de lo que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda"*.²

Así, los conceptos de obvio y evidente están asociados al hecho de que la solución propuesta por la invención de mi representada se encuentre enseñada o sugerida en el estado del arte D1, D2 y D3.

El Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina³ en la sección 10.8. referente al nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, establece que en el área de la Química un compuesto o una composición química (preparación farmacéutica) tienen nivel inventivo si se cumple **alguno** de los dos requisitos siguientes :

"- el compuesto tenga una estructura inesperada (caso poco frecuente);

o

- presenta un efecto inesperado, (es el caso mas frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados)." Negrita fuera del texto.

Continúa dicho Manual:

"¿Qué es necesario considerar para que un compuesto nuevo tenga nivel inventivo?

Respuesta:

1. que el compuesto posea una estructura inesperada; o

2. que el compuesto exhiba un uso o efecto sorprendente

¹ Proceso No. 192-IP-2005. Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

² Íbidem.

³Secretaría General de la Comunidad Andina; Organización Mundial de la Propiedad Intelectual; Oficina Europea de Patentes. *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina*. Quito – Ecuador: Docutech, 2004. Pág. 82.

b. 1 Estructura inesperada

Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo

b.2 Efecto o uso no esperado

b.2.1 La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy próximas a las del estado de la técnica.

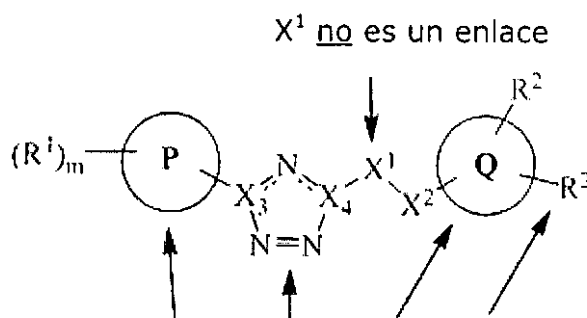
b.2.2 Tipos de efecto sorprendente: (i) completamente diferente de los usos o efectos conocidos de compuestos descritos en el estado de la técnica; y (ii) una mejora sustancial de un efecto de las misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica más próximo.

b.2.3 Uso o efecto no descrito previamente: un uso o efecto se considera sorprende cuando para los compuestos descritos en el estado de la técnica no haya sido descrito ningún uso o efecto y éste no pueda ser derivable del conocimiento general.”⁴ Negrita fuera del texto.

Por lo tanto, a partir de los lineamientos del artículo 18 y los conceptos expuestos por el Manual Andino y el Tribunal Andino procedo a demostrar que la invención de mi representada no se derivaría de manera obvia y evidente de D1, D2 y D3, por cuanto las características técnicas divulgadas en dichos documentos no enseñan ni sugieren la invención reivindicada por mi representada, la cual tiene un efecto no esperado.

Los compuestos de la presente invención tienen 4 anillos aromáticos en serie con un tetrazol como anillo central. El tetrazol se une al anillo Q vía un linker X^1-X^2 . X^1 no es un enlace, sino CR^3R^4 . La estructura de más abajo muestra claramente estas características:

⁴ Ibídem. Pág 83



Al menos 4 anillos aromáticos en serie
con el tetrazol como anillo central

Por su parte D1 y D2 revelan de **forma general** compuestos que presentan un tetrazol sustituido directamente, o por un puente, con una porción que contiene heteroarilo. Si bien dichos documentos describen a los compuestos como moduladores de mGluR5 ninguno, sugieren o proveen motivación alguna sobre la posibilidad de seleccionar los compuestos reivindicados por la presente solicitud.

D1 ejemplifica 236 compuestos específicos mientras que D2 ejemplifica 347 compuestos específicos y **ninguno de estos 583 ejemplos muestra un compuesto que comprende un puente que contenga X^1 es decir CR^3R^4 . Por el contrario, los tetrazoles en todos los compuestos ejemplificados presentes en D1 y D2 se unen directamente al heteroarilo.**

Así, una persona versada en la materia teniendo a su disposición las enseñanzas de D1 y D2 no podría llegar de forma clara y manifiesta a los compuestos con el puente que contiene CR^3R^4 de los compuestos de la presente invención.

En vista de lo anterior y según los lineamientos dados por el Tribunal Andino de aquello obvio o evidente, se puede concluir que a partir de la información obtenida en D1 y D2, las modificaciones realizadas a los compuestos de mi representada no *saltan a la vista de manera clara y directa y sin la menor duda* y por lo tanto no son obvias ni evidentes.

Adicionalmente, me permito anotar que **D1 y D2 fallan en proveer actividad específica para los compuestos que revelan.** Por ejemplo, D1 afirma que la actividad inhibitoria puede ser medida usando un ensayo basado en células,

es decir, el ensayo de flujo de calcio (página 54, líneas 8-25). D1 continúa afirmando que sus compuestos presentan preferentemente valores IC_{50} de menos que 1 μM en el ensayo de flujo de calcio y, más preferentemente, presentan valores de IC_{50} de menos de 100 nM (página 55, líneas 25-29).

Sin embargo, **D1 no identifica cuales de estos compuestos tienen esta actividad inhibidora**, sino por el contrario, provee sólo una **discusión general** de actividades, tal como que los compuestos de los ejemplos 1-206 poseen una actividad menor que 10 μM en un ensayo de flujo de calcio (página 55, líneas 30-32), y que los compuestos de los ejemplos 207-236 tienen una actividad mayor que 10 μM (página 91, líneas 4-5).

Dado que ninguno de los compuestos ejemplificados presenta un puente que contiene X^1 , las diferencias en actividad no proveen información que permita a una persona versada en la materia seleccionar los compuestos de la presente invención de forma clara y sin dificultad.

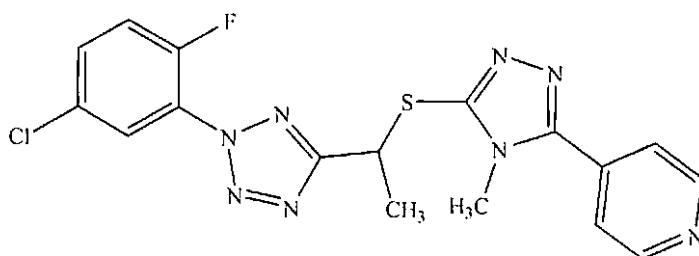
En este sentido, respetuosamente pongo de presente que un experto en la materia basado en sus conocimientos puede afirmar que la modificación de un compuesto farmacéutico activo conocido, tiene uno de cuatro resultados en términos de actividad. A saber, (i) el compuesto modificado puede no tener actividad; (ii) el compuesto modificado puede tener un nivel de actividad, reducido pero todavía detectable; (iii) el compuesto modificado puede tener el mismo nivel de actividad; y (iv) el compuesto modificado puede tener un nivel de actividad incrementado.

Por lo tanto, sin un entendimiento muy detallado de la relación estructura-actividad de una clase particular de compuestos, no es posible predecir cual de los cuatro descritos será el resultado que se observará para cualquier compuesto particular probado – sin importar la cercanía estructural de dicho compuesto con relación al compuesto activo conocido.

En el presente caso, se observa que un entendimiento detallado de la relación estructura-actividad de los compuestos reivindicados no pudo haber sido derivado simplemente del estudio de D1 y D2. Por consiguiente, una persona versada en la materia, partiendo de las anterioridades citadas no hubiera

esperado que los compuestos modificados de este modo presentarán actividad antagonista mGluR5.

En contraste con D1 y D2, la descripción de la presente solicitud provee datos específicos para compuestos específicos que demuestran un efecto antagónico a mGluR5. Nótese como la presente solicitud provee valores específicos de IC₅₀ de 55 nM para el siguiente compuestos:



Este compuesto tiene cuatro anillos aromáticos en serie y un puente que contiene X¹ entre el tetrazol y el anillo Q.

Así, la presente solicitud, y no D1 o D2, fue la primera en revelar y demostrar que los compuestos que comprenden cuatro anillos aromáticos en serie y un anillo que contiene X¹ presentan actividad farmacéutica, más específicamente, actividad antagonista de mGluR5.

A pesar de revelar 583 ejemplos, D1 o D2 fallan en ejemplificar aún un único compuesto que tenga cuatro anillos aromáticos en serie y un anillo que contiene X¹, o algún dato que demuestre o sugiera que tal compuesto tendría actividad farmacéutica.

En consecuencia, respetuosamente pongo de presente que la objeción sobre el nivel inventivo de la materia reivindicada se basa en una discusión amplia y no corroborada de D1 y D2.

Por consiguiente, toda vez que no existe sugerencia en D1 o D2 con respecto a las modificaciones de los compuestos aquí reivindicados y que dicha modificación permite obtener una estructura inesperada sino también un efecto no esperado; se puede concluir, que D1 y D2 (solos o en combinación) no anticipan la materia de la presente invención y por lo tanto no afectan el nivel inventivo de la misma.

En relación con D3, respetuosamente pongo de presente que dicho documento se cita para discutir heterociclo-vinil-éteres, más específicamente, para proveer datos de actividad para tales compuestos que tienen un anillo tetrazol. No obstante, no sería razonable inferir la actividad de los compuestos reivindicados en la presente solicitud basándose en la información revelada en D3, aún si está fuera combinada con D1 y/o D2.

Los compuestos específicos citados de D3 difieren de los compuestos reivindicados en múltiples formas y debido a las mismas fallarían en enseñar, sugerir o proveer motivación a una persona versada en la materia a modificar los compuestos discutidos en D1 y/o D2 para obtener los compuestos reivindicados en la presente solicitud. Más aún, cuando esta ciencia es ciertamente no tan predecible como para permitir inferir una actividad mGluR basados simplemente en la mera presencia de un anillo tetrazol.

Teniendo en cuenta las razones discutidas anteriormente, se puede concluir que basados en las modificaciones realizadas la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486.

ANEXOS

- i. Nuevo pliego reivindicatorio compuestos por seis (6) reivindicaciones.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa al Sr. Jefe de la División de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones y documentos aportados junto con el presente memorial y, de conformidad con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

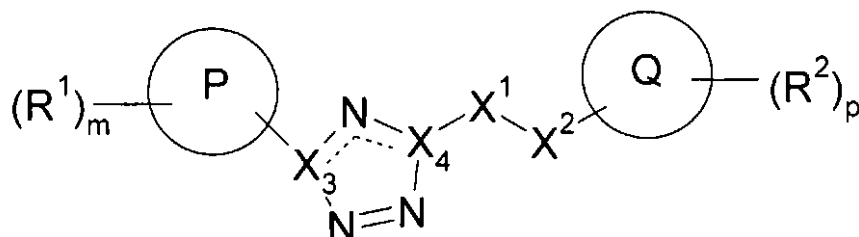
Del señor Jefe de la División de Nuevas Creaciones,


MAURICIO PATINO BONNET
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá

✓ T.P. 73583 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o sal, CARACTERIZADO porque el compuesto se corresponde con la fórmula I:



en donde:

X₃ es N;

X₄ es C;

P es fenilo;

si m es 1, entonces R¹ se une a P a través de un átomo de carbono en el anillo P en una meta-posición del anillo P respecto del punto de unión de P a X³;

si m es 2, entonces R¹ se une a P a través de átomos de carbono en el anillo P en las posiciones 2 y 5 del anillo P;

R¹ se selecciona entre el grupo formado por halo y C₁₋₆alquilo;

X¹ es CR³R⁴;

X² se selecciona entre el grupo formado por O y S;

R³ y R⁴ se seleccionan en forma independiente entre un grupo formado por hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

Q es triazol;

un R² se selecciona entre el grupo formado por C₁₋₆alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

un R² se selecciona entre el grupo formado por furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo y triazolilo, donde:

el furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo y triazolilo puede sustituirse con A;

A es oxo;

m es 1 o 2; y

p es 2.

2. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^1 se selecciona entre Cl, F y metilo.

3. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque X^2 es O.

4. Un compuesto, sal, o hidrato según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque un R^2 es piridilo.

5. Un compuesto, CARACTERIZADO porque el compuesto se selecciona entre:

4-[5-({[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metil}tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il] piridina,

4-[5-({[1-2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etil}tio)-4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina,

4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]metilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-{5-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]metilsulfanil]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(5-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{1-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-[4-Ciclopropil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il]metilsulfanil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

4-[4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

4-[4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

4-[4-ciclopropil-5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]metilsulfanil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina;

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etilsulfanil}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]metoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina,

4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina,

4-[4-Metil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piridina,

4-{4-Metil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{5-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{1-[2-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{5-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-[4-Ciclopropil-5-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-ilmetoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[1-(2-m-tolil-2H-tetrazol-5-il)-etoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(2-fluoro-5-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{5-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{1-[2-(3-Iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-{4-Ciclopropil-5-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-ilmetoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-piridina,

4-(4-Ciclopropil-5-{1-[2-(3-iodo-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

(R) & (S)-4-(5-{1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etoxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina,

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{2-[2-(3-cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-vinil}-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

5-({[5-(3,5-Difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}metil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol,

5-(1-{[5-(3,5-Difluorofenil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}etil)-2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol,

4-(5-((S)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

2-(3-Cloro-fenil)-5-((R)-1-[5-(3,5-difluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-etil)-2H-tetrazol,

3-(5-((R)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

4-(5-{2-[5-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridina,

4-(5-((R)-1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etoxi)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina.

6. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende una cantidad eficaz en términos terapéuticos del compuesto, sal, o hidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y uno o más diluyentes, excipientes, y/o vehículos inertes aceptables para uso farmacéuticos.