



No. 07-002330- -00008-0000

Fecha: 2012-01-20 16:28:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 07-002.330

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "DERIVADOS DE 3-(HETEROARIL-OXI)-2-ALQUIL-1-AZA-BICICLOALQUILO COMO LIGANDOS ALFA-7-NACHR PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2006/000269

RESPUESTA AL OFICIO No. 14620, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 339

DE FECHA 09 DE SEPTIEMBRE DE 2011

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- i) La Examinadora insiste en que las patentes WO2004/022556 (D1) y WO2004/016608 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 revela compuestos derivados de azabiccicloalquil-éteres y D2, compuestos derivados de quinuclidina, ambos útiles como agonistas del receptor $\alpha 7$ nACh. La Examinadora presenta una tabla comparando las características esenciales divulgadas en D1 y D2, y los compuestos de la presente invención, a partir de la cual concluye que D1, el arte previo más cercano, se diferencia de la presente invención en la presencia de un metilo en posición trans respecto al oxígeno (B en la Fórmula I) y en que el sustituyente R es un grupo 5-indolilo.

Sin embargo, la Examinadora encuentra que no existe un efecto técnico sorprendente o inesperado alguno derivado de la presencia de dichos sustituyentes, por lo que dichas diferencias constituyen una simple modificación de los compuestos de D1 (metilación) que produce compuestos homólogos con el mismo efecto selectivo sobre el receptor $\alpha 7$ nACh (pEC50 entre aproximadamente 5 y 9).

Adicionalmente, la Examinadora señala que D2 divulga compuestos derivados de quinuclidina en donde A (equivalente a Y-R en la presente invención) puede ser una piridazina, piridina y tiodiazol, que se encuentran sustituidos por un grupo indolil.

La Examinadora concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia, combinando las enseñanzas de D1 y D2, habría desarrollado los compuestos aquí reivindicados de manera obvia y con la expectativa de obtener la misma actividad farmacológica, por lo tanto, carecerían de nivel inventivo.

ii) En respuesta a mis argumentos presentados en respuesta al primer examen de fondo, el 22 de junio de 2011, la Examinadora señala lo siguiente:

- la materia divulgada en los artículos Bunelle et al¹ y Mazurov et al², presentados como Anexo 1 y 2, no puede ser considerada como arte previo válido para evaluar el nivel inventivo de la presente invención, puesto que dichos documentos fueron publicados después de la fecha de prioridad aquí reclamada (14 de julio de 2004), por lo que la persona medianamente versada en la materia no tenía acceso a la materia allí divulgada;
- de la misma forma, los compuestos divulgados en las patentes US200570137183 y US200570137204, que se encuentra en el Anexo 3, no pueden ser relevantes para la evaluación de la patentabilidad de la presente invención;
- la comparación entre el Ejemplo 9 de las patentes US200570137183 y US200570137204 y el Ejemplo 3K de la presente invención (Anexo 3) no es válida, puesto que se está comparando la materia de la presente invención con un compuesto divulgado posteriormente a la fecha de prioridad reclamada;

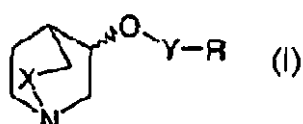
¹ Bunelle et al. "Design of Ligands for the Nicotinic Acetylcholine Receptors: The Quest for Selectivity". Current Topics in Medicinal Chemistry, Vol. 4, Pages 299-334, 2004.

² Mazurov et al. "Selective $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligands". Current Medicinal Chemistry. Vol. 13. Pages 1567-1584. 2006.

- respecto a los resultados comparativos exhibidos en el Anexo 3, la Examinadora resalta que el valor $16 \pm 0.2\text{nM}$ no es 3 veces más grande que el valor $13 \pm 0.1\text{nM}$, sino tres unidades mayor.

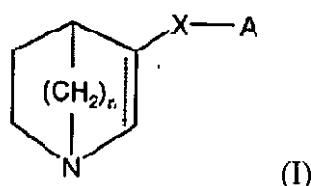
b- i) En primer lugar, me permito a continuación explicar a profundidad las diferencias estructurales que se encuentran entre la materia divulgada en el arte previo citado por la Examinadora (D1 y D2) y la presente invención.

D1 divulga compuestos derivados de 1-azabicycloalcanos, de Fórmula I:



en los que X es $-\text{CH}_2$ o un enlace, Y puede ser un grupo piridazina, pirimidina o piridina, y R es un grupo arilo o heteroarilo C_{5-10} sustituido o no sustituido, $\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^4)$ o $\text{N}(\text{R}_2)(\text{CHR}^3\text{R}^4)$. Es decir, los compuestos de D1 presentan un núcleo 1-aza-biciclo[2.2.1]heptano o quinuclidina (dependiendo del significado de X), cuya única sustitución se presenta en la posición 3 por un grupo -oxo-piridazin/pirimidin/piridin-arilo C_{5-10} /heteroarilo C_{5-10} .

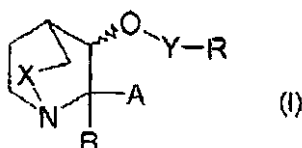
D2 divulga compuestos de Fórmula (I) con la siguiente estructura:



en donde el núcleo puede ser quinuclidina, 1-aza-biciclo[3.2.2]nonano o 1-aza-biciclo[4.2.2]decano, dependiendo del significado de n . Adicionalmente, X puede representar diferentes tipos de puentes, tales como $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alquilo})-\text{C}(=\text{O})-$ y $-\text{C}(=\text{S})-$, entre otros. Por último, A puede representar un anillo monocíclico o policíclico, carbocíclico o heterocíclico sustituido una o más veces. Es decir, los compuestos de D2 son derivados de los núcleos quinuclidina, 1-aza-biciclo[3.2.2]nonano o 1-aza-biciclo[4.2.2]decano, cuya única sustitución se presenta en la posición 3, por un radical X-A.

ii) Contrario a lo anterior, la presente invención reclama 2-metil-3-(5-indolil-heteroariloxi)-quinuclidinas, de fórmula (I). Como su nombre IUPAC lo indica, el núcleo quinuclidina en los compuestos de la presente invención se encuentra disustituido en las posiciones 2 y 3, representadas por el sustituyente B y la fracción $-\text{O}-\text{Y}-\text{R}$, por un metilo (en

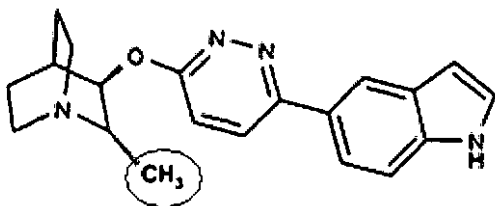
posición trans respecto al oxígeno) y un grupo -oxo-piridazin/pirimidin/piridin/1,3,4-tiadiazol-5-indolilo, respectivamente:



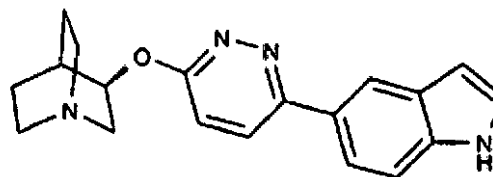
iii) La Examinadora encuentra que las diferencias estructurales entre D1 y la presente invención corresponden simplemente a la presencia de un sustituyente en posición 2 del núcleo quinuclidina, y la sustitución específica del grupo 5-indolilo sobre el sustituyente grupo -oxo-piridazin/pirimidin/piridin de la posición 3, y que dichas diferencias no representan un salto en el estado de la técnica por lo que la presente invención no ostenta nivel inventivo.

Sin embargo, me permito resaltar que la sustitución en la posición 2 del núcleo quinuclidina por un metilo en posición trans en la presente invención, no se encuentra siquiera sugerida en los documentos citados como arte previo por la Examinadora (D1 y D2), y dicha sustitución proporciona a los compuestos de la presente invención una mejor eficacia como agonista de los receptores $\alpha 7$ nAChR. Así, es importante resaltar también que la inclusión de un grupo metilo en la posición 2, se encuentra lejos de ser una simple modificación estructural obvia, pues la divulgación del arte previo enseña claramente que no debe existir sustitución alguna en dicha posición sobre el núcleo quinuclidina, ni siquiera por un grupo metilo. Menos aún, la persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2, habría podido prever que al introducir un grupo metilo en dicha posición del núcleo quinuclidina, se incrementaría la actividad del compuesto sobre dichos receptores.

iv) En este punto, nuevamente llamo respetuosamente la atención de la Examinadora frente al Anexo 3, presentado en mi respuesta al primer examen de fondo, en el que se muestran resultados comparativos de la actividad del compuesto 3-[6-(1h-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 3k) de la presente invención, y el mismo compuesto sin el sustituyente metilo en posición 2, como se muestran en las siguientes estructuras:

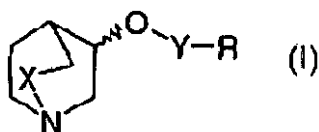


3-[6-(1h-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano
(Ejemplo 3k de la presente invención)



3-[6-(1h-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

Si bien el compuesto 3-[6-(1h-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, no sustituido en posición 2, se ilustra específicamente en las patentes US2005/0137183 y US2005/0137204 como Ejemplo 9, debe entenderse que éste hace parte de la divulgación de D1,



en particular cuando X es $-\text{CH}_2-$, Y es piridazina y R es un grupo 5-indolilo.

Así la cosas, la objeción de la Examinadora respecto a la invalidez de la información comparativa presentada en el Anexo 3, ya que tal compuesto supuestamente no hacía parte del arte previo, resulta desacertada, pues queda demostrado que dicho compuesto sí hace parte del arte previo, específicamente D1, y los datos comparativos del ensayo realizado deben entonces tomarse en cuenta como elemento de prueba de los resultados inesperados que se obtienen al sustituir la posición 2 del núcleo quinuclidina con un grupo metilo en posición trans. **Nada** en el arte previo sugiere que al sustituir el núcleo quinuclidina en posición 2, específicamente con un grupo metilo, se obtendría una mejor eficacia, como lo demostré en los resultados experimentales aportados en respuesta al primer examen.

Respecto a dichos resultados experimentales, me permito insistir en que el Ejemplo 3k de la presente solicitud presenta un EC_{50} de $13 \pm 0,1 \text{ nM}$, y una eficacia del $89 \pm 5\%$, mientras que el compuesto más cercano (no sustituido en posición 2) presenta un EC_{50} de $16 \pm 0,2 \text{ nM}$ y una eficacia del $93 \pm 14\%$. Como bien lo reconoce la Examinadora, la diferencia en el EC_{50} entre los dos compuestos es de 3 unidades, sin embargo, aparentemente para la Examinadora existe una confusión en el párrafo 3 de la página 4 de mi respuesta al primer examen de fondo, donde además de referir tal diferencia en actividad, mencioné que el Anexo 1 (como lo repetiré más adelante –punto vi) también enseña que una sustitución en la posición 2, así sea por un grupo

estructuralmente pequeño como el metilo, puede causar una pérdida de tres veces en la afinidad sobre el receptor $\alpha 7$ nACh.

Como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, un aspecto muy importante de este tipo de compuestos agonistas del receptor $\alpha 7$ nACh es retener la potencia, ya que están destinados para su uso crónico en pacientes de edad (por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer), entre otros. En el presente caso, los compuestos de la presente invención, como se demuestra con los datos experimentales aportados, presentan un EC_{50} menor y una eficacia similar, a pesar de que la sustitución en la posición 2 del núcleo quinuclidina no solo no estaba sugerida en el arte previo, de donde resulta inesperado que se obtenga una actividad mejorada.

v) La Examinadora también argumenta que las enseñanzas de D2 habrían motivado a la persona medianamente versada en la materia a introducir un grupo 5-indolilo como sustituyente de los grupos piridazin/pirimidin/piridin, según la página 6 de dicho documento.

En este sentido, llamo respetuosamente la atención de la Examinador sobre el mismo párrafo citado, donde se mencionan diferentes posibles significados de la fracción A cuando representa un anillo policíclico, tales como quinolina, quinoxalina, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, imidazo[1,2-b]piridazol, dibenzofurano, opcionalmente sustituidos. Así las cosas, vale la pena preguntarse ¿por qué para la Examinadora resulta más indicadora la sugerencia respecto al grupo 5-indolilo y no respecto a los otros 8 grupos?, es decir ¿Qué información conduciría a la persona medianamente versada en la materia a utilizar un grupo 5-indolilo y no un grupo como quinolina, quinoxalina, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazol, imidazo[1,2-b]piridazol, dibenzofurano? La respuesta a estas preguntas debería aclarar que una simple mención dentro de un grupo de diferentes significados de grupos monocíclicos no se puede considerar como una enseñanza relevante que motive a una persona medianamente versada en la materia a incluir en compuestos estructuralmente diferentes específicamente el grupo 5-indolilo y no cualquiera de los otros 8 grupos igualmente mencionados. Ningún ejemplo de los ilustrados en D2 enseña compuestos que incluyan ese grupo sustituyente.

Lo anterior evidencia que la Examinadora anticipa indebidamente conclusiones, que sin basarse en enseñanzas y motivaciones del arte previo, conducirían a la invención, como si de armar un rompecabezas se tratara. Este tipo de análisis es conocido en la doctrina y jurisprudencia internacional como análisis en retrospectiva o “hindsight”, el cual se proscribe incluso por el Manual Andino de Patentes (MAP), conforme al cual “...la búsqueda de anterioridades se efectúa

a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”³ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, incertidumbre, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia al evaluar la información proporcionada por D2 habría encontrado la misma motivación para incluir un grupo 5-indolilo unido a un grupo piperazin/pirimidin/piridin que para incluir cualquier otro grupo policíclico de los 8 grupos mencionados por D2 en la página 6, último párrafo, y en la página 7, líneas 1 a 7.

En conclusión, D2 no solo no enseña un núcleo quinuclidina sustituido en posición 2 por un grupo metilo, sino que sus enseñanzas respecto al significado de la fracción X-A en posición 3 no son específicas sobre un grupo piridazin/pirimidin/piridin sustituido por un grupo 5-indolilo, sino por el contrario, conducen a la utilización de una gran cantidad de grupos policíclicos, monocíclicos, heterocíclicos o carbocíclicos. De hecho, considero que el arte previo más cercano sin duda es D1, ya que D2 no ilustra o siquiera enseña, que el núcleo quinuclidina debe estar sustituido en posición 3 por un grupo -oxo-heteroaril-5-indolilo, como en la presente invención.

vi) Teniendo en cuenta las diferencias estructurales entre la presente solicitud y el arte previo, y los resultados que demuestran una mayor efectividad, se puede concluir fácilmente que, como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, los elementos estructurales específicos de los compuestos de la presente invención no podían preverse o predecirse a partir de las enseñanzas de D1 y/o D2. De nuevo, según los lineamientos del MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presente un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴. En el presente caso, no solo la estructura química de los compuestos aquí divulgados es inesperada, sino también la actividad proporcionada por los mismos, lo cual es una clara evidencia de nivel inventivo.

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

Como evidencia de lo anterior, me permito citar nuevamente los Anexos 1 y 2, adjuntos a mi memorial en respuesta al primer examen de fondo, que ilustran los conocimientos existentes en el campo de la técnica al momento de desarrollar la presente invención, e incluso un año después.

Como lo menciona la Examinadora, los artículos de Bunelle et al y Mazurov et al., no pueden ser considerados como arte previo para examinar la invención, ya que éstos fueron publicados con posterioridad a la fecha de prioridad aquí reclamada. Sin embargo, es importante resaltar que el artículo de Bunelle et al fue publicado en enero de 2004, y el artículo de Mazurov et al, hace una revisión de los ligandos selectivos del receptor $\alpha 7$ nACh, particularmente, de la patente WO2022/085901, publicada el 31 de octubre de 2002, es decir, los dos anexos hacen referencia a materia publicada con fecha anterior a la fecha de prioridad que reclama la presente invención.

Adicionalmente, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el MAP, en donde se explica el derecho del solicitante de aportar información complementaria y ejemplos comparativos como evidencia que soporte el nivel inventivo de la invención reclamada⁵. En el presente caso, los artículos de Bunelle et al y Mazurov et al., deben ser considerados como información complementaria, que demuestra que incluso un año o dos años después de la fecha de prioridad reclamada por la invención aquí reclamada, los expertos en el campo técnico aún concluían que la introducción de un sustituyente en la posición 2 del núcleo quinuclidina, disminuiría significativamente la afinidad de los agonistas por el receptor $\alpha 7$ nACh.

Como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, en el Anexo 1 se establece en la página 324, líneas 1 y 2, que:

“la introducción de un sustituyente 2-metilo en el núcleo quinuclidina causa una pérdida de 3 veces la afinidad sobre el $\alpha 7$ ” (mi traducción, mi subrayado)

Teniendo en cuenta lo anterior, y el objetivo de los compuestos moduladores del receptor $\alpha 7$ nACh, una pérdida de 3 veces la potencia (EC_{50}) puede traducirse en una dosis tres veces más alta, y por lo tanto, un fácil incremento en los efectos adversos que para un tratamiento crónico en dicha población de pacientes puede alcanzar un nivel inaceptable

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.7. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

De la misma forma, en el Anexo 2 se comparan quinuclidin-amidas y carbamatos, y se establece en la página 1574, líneas 14 a 17, que:

“la incorporación de grupos pequeños (metilo) o grandes (bencilo) en la posición 2 del anillo azabicclico, generalmente, causa un detrimento en la afinidad” (mi traducción, mi subrayado)

De nuevo, y teniendo en cuenta la anterior información, que particularmente cubre diferentes tipos de derivados de quinuclidina (amidas y carbamatos), divulgada años después de la presente invención, las personas medianamente versadas en la materia se inclinan por evitar la introducción de un grupo sustituyente en la posición 2 del anillo quinuclidina, ya que dicha introducción llevaría a una reducción significativa en la afinidad.

De nuevo, los Anexos 1 y 2 comprueban, que la noción de los perjuicios relacionados con la introducción de sustituyentes en la posición 2 del núcleo de quinuclidina, persistía en el arte aún con posterioridad a la presente invención, que por el contrario y de manera contra intuitiva, demostró que tal sustitución proporciona un resultado inesperado y mejorado. Es decir, ni siquiera después de la presente invención, el técnico medianamente versado en la materia habría encontrado motivación para introducir cualquier sustituyente, y menos aún un metilo trans en la posición 2, con el fin de resolver el problema de proporcionar agonistas con una mayor selectividad por el receptor $\alpha 7$ nACh.

vii) Según todo lo anterior, se puede concluir fácilmente que los elementos estructurales específicos del compuesto de la presente invención no podían preverse o predecirse de las enseñanzas de D1 y/o D2, y ni siquiera uno o dos años después de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

Para la Examinadora resulta simple argumentar que cualquier persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a los compuestos de la presente invención de manera obvia, sin considerar los aspectos descritos anteriormente. Por el contrario, nada en D1 y/o D2 enseña, o incluso sugiere los compuestos aquí reivindicados, es más, del análisis de la información disponible en el arte, aún con posterioridad a esta invención, se puede concluir que la sustitución en posición 2 del núcleo quinuclidina debería evitarse.

En conclusión, la sustitución en posición 2 del núcleo quinuclidina por un grupo metilo en posición trans no solo es novedosa, sino que representa un avance en el estado de la técnica, ya

que va en contra de las enseñanzas del arte, ya que los compuestos obtenidos proporcionan una mejor efectividad al ser comparados con compuestos similares del arte previo (D1) no sustituidos, por lo que los compuestos aquí reivindicados revisten nivel inventivo.

2 Finalmente, me permito insistir en que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, la oficina de patentes en Europa ha otorgado el privilegio de patente.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 2424 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295