



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 07-094.715

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "DERIVADOS DE 2,4,8-TRISUSTITUIDO 8H-PIRIDO[2,3-d]PIRIMIDIN-7-ONAS SUSTITUIDAS, ACTIVAS COMO INHIBIDORES DE CSBP/PK/p38 QUINASA, Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS"

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2007/000153

RESPUESTA AL OFICIO No. 05881, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 128

DE FECHA 1 DE ABRIL DE 2011

(PRIMER 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- Se han eliminado las Reivindicaciones 1 a 40 y 43 a 94;
- el término "solvato" se ha eliminado de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado;

- Se han introducido las nuevas Reivindicaciones 1, 6, 11, y 16 que reclaman específicamente los compuestos de los Ejemplos 179, 185 y 79 y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- Se han introducido las nuevas Reivindicaciones 2, 7, 12 y 17, que encuentran soporte en la antigua Reivindicación 40;
- Se han introducido las nuevas Reivindicaciones 3, 8, 13 y 18, que encuentran soporte en la antigua Reivindicación 41;
- Se han introducido las nuevas Reivindicaciones 4, 5, 9, 10, 14, 15, 19 y 20, que encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 40 y 41.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que el título de la solicitud no define apropiadamente la invención.

b- Atendiendo la observación del Examinador el título de la solicitud ha sido modificado a:

**“DERIVADOS DE 2,4,8-TRISUSTITUIDO 8H-PIRIDO[2,3-d]PIRIMIDIN-7-ONAS
SUSTITUIDAS, ACTIVAS COMO INHIBIDORES DE CSBP/PK/p38 QUINASA, Y
COMPOSICIONES DE LOS MISMOS”.**

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 84 a 89 y 92 a 94, no son patentables porque reclaman métodos de tratamiento y usos.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que se han eliminado las Reivindicaciones 84 a 89 y 92 a 94 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 y 90 carecen de concisión y claridad, ya que reclaman un indeterminado número de compuestos. Adicionalmente el alcance de los términos “opcionalmente sustituidas”, “arilo”, “heteroarilo”, “heterociclilo” y “una fracción de heterociclilo” no se encuentra apropiadamente definido.

El Examinador también anota que las Reivindicaciones 1 y 90 reclaman solvatos de los compuestos de Fórmula I, sin que se encuentre información que le permita a la persona medianamente versada en la materia obtener los mismos.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 1 y 90 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Adicionalmente, llamo la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas (punto 1 del presente memorial), en las que se limita la materia reclamada específicamente a los compuestos de los Ejemplos 79, 179 y 185, sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones que los contienen, y se elimina completamente el término solvato.

5. a- El Examinador señala que la patente US 6809199 (D1) afecta la novedad de la presente invención; y que D1 junto con la patente WO 0164679 (D2), afectan el nivel inventivo.

El Examinador señala que D1 divulga compuestos derivados de halobenzocarbonil, útiles como inhibidores de quinasa P38. Como resultado de la comparación de la presente invención y D1, el Examinador concluye que el objeto de las Reivindicaciones 1 y 19 ya se encontraba divulgado en D1.

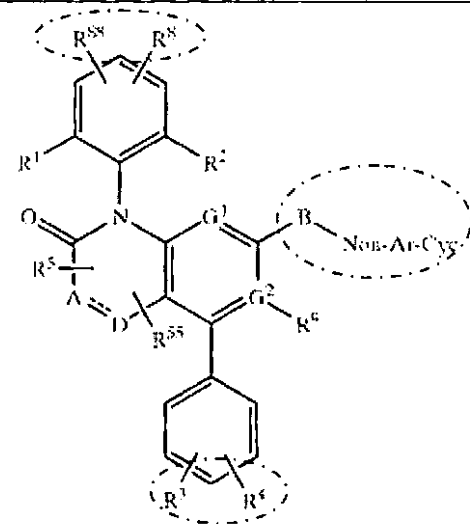
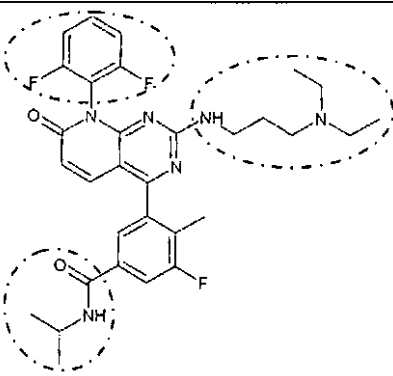
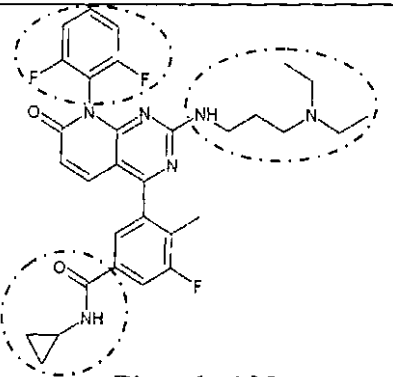
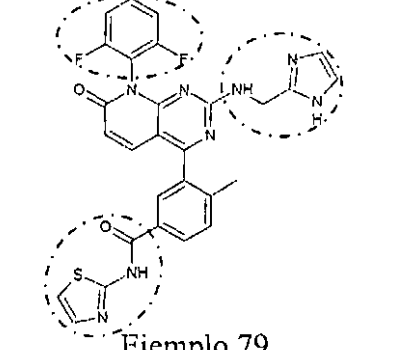
En cuanto al nivel inventivo, el Examinador argumenta que la presente invención difiere de D1 (documento del estado de la técnica más cercano) en diferentes sustituyentes adicionales, sin embargo, el efecto técnico logrado no parece ser sorprendente, puesto que la actividad reportada para los compuestos de D1 es menor a 0.01 μ M. Adicionalmente, el Examinador señala que D2 enseña derivados de pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona, útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por CSBP/p38 quinasa, en donde se divulgan los sustituyentes del anillo dihidropirido que el documento D1 no enseña, y en consecuencia, la persona medianamente versada en la materia habría tomado como base los compuestos de D1 para adicionarle los sustituyentes enseñados en D2, y de esta forma llegar a los compuestos de la presente invención.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde específicamente se reivindican los Ejemplos 79, 179 y 185, útiles como agonistas del receptor nicotínico acetilcolina (nAChR), en donde A es hidrógeno; B es un grupo metilo que se encuentra en posición trans respecto al oxígeno de la molécula; X representa CH₂; Y representa un grupo

piridazina, pirimidina, piridina o 1,3,4-tiadiazol; y R representa específicamente un grupo 5-indolilo.

ii) En cuanto a la novedad de los compuestos de la presente invención, me permito señalar que D1 divulga compuestos de fórmula (I), que difieren estructuralmente de la presente invención, aún en más elementos que los señalados por el Examinador. En particular, en D1 los radicales R⁸⁸ y R⁸ no representan un átomo de hidrógeno; el radical B no puede ser un grupo -NH-(CH₂)₂-N-(etil)₂ o un grupo -NH-(CH₂)-1H-imidazol; y R³ y R⁴ no representan un átomo de hidrógeno o un grupo -C(O)-NH-ciclopropil, -C(O)-NH-isopropil o un grupo -C(O)-NH-1,3-tiazol.

Las anteriores diferencias se ilustran claramente en la siguiente tabla:

D1	Presente Invención (orden en Reivindicación 1)
 R⁸ y R⁸⁸ = CN, -alquil C₀₋₄, -C(O)-N(alquil C₀₋₄)₂, -C(O)-O-alquil C₀₋₄ y 1,3-dioxolan-2-il-alquilC₀₋₄; B = -alquil C₁₋₆, -alquilC₀₋₃-O-alquilC₀₋₃, -alquilC₀₋₃-NH-alquilC₀₋₃, -alquilC₀₋₃-NH-cicloalquilC₃₋₇, -alquilC₀₋₃-N(alquilC₀₋₃)-C(O)-alquilC₀₋₃, -alquilC₀₋₃-NH-SO₂-alquilC₀₋₃, -alquil C₀₋₃, -alquilC₀₋₃-S-alquilC₀₋₃, -alquilC₀₋₃-SO₂-alquilC₀₋₃, -alquilC₀₋₃-PH-alquilC₀₋₃, -alquilC₀₋₃-C(O)-alquilC₀₋₃, o un enlace directo; R³ y R⁴ = halógeno, alquiloC₀₋₄, -C(O)-O(alquilo C₀₋₄), o -C(O)-N(alquiloC₀₋₄)(alquiloC₀₋₄)	 - Posición 8: grupo 2,6-difluorofenil; - Posición 2: grupo -NH-(CH₂)₂-N-(etil)₂; - Posición 1 anillo benzamida: grupo -C(O)-NH-isopropil Ejemplo 179
	 - Posición 8: grupo 2,6-difluorofenil; - Posición 2: grupo -NH-(CH₂)₂-N-(etil)₂; - Posición 1 anillo benzamida: grupo -C(O)-NH-ciclopropil. Ejemplo 185
	 - Posición 8: grupo 2,6-difluorofenil; - Posición 2: -NH-(CH₂)-1H-imidazol; - Posición 1 anillo benzamida: grupo -C(O)-NH-1,3-tiazol. Ejemplo 79

Teniendo en cuenta las diferencias estructurales evidenciadas anteriormente, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Asimismo, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, los compuestos divulgados en D1 difieren en los sustituyentes sobre el anillo dihidropirido[2,3-d]pirimidina reclamado en la presente invención, y por lo tanto, es claro que dicho documento no afecta la novedad de la presente solicitud.

iii) En cuanto al nivel inventivo de la presente invención, me permito señalar que las enseñanzas de D1 no sugieren la preparación de los compuestos de la presente invención. De hecho, los compuestos específicos reclamados en el Capítulo Reivindicatorio comprenden un núcleo 7-oxo-7,8-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilo. Por el contrario, los compuestos en D1 enseñan núcleos quinolin-2-ona, 3,4-dihidroquinazolin-2-ona, 3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2-ona y 3,4-dihidro1,8-naftiridin-2-ona. De otra parte, D2 enseña compuestos de núcleo 3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona, completamente diferente al núcleo 7-oxo-7,8-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilo de los compuestos aquí reivindicados. Así entonces, se puede concluir claramente que los radicales específicos de los compuestos aquí reclamados, no podían preverse o predecirse de las enseñanzas de D1 y/o D2.

Ahora bien, según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (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 previo³. Adicionalmente, es importante señalar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que los compuestos reclamados en realidad existen. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>);

y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

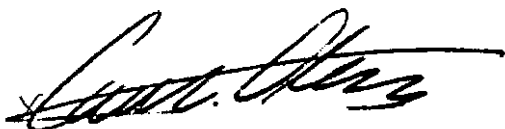
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Determinado aquello que es diferente con respecto al arte previo, como se realizó anteriormente, es muy importante que quién examine la materia de la solicitud de patente la analice como un todo. No es dable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. Para el Examinador resulta simple argumentar que cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera 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, y aún menos divulga, los compuestos aquí descritos, al punto que la persona medianamente versada en la materia a la luz de lo divulgado en D1 y D2, no habría encontrado motivación alguna para fabricar los compuestos específicos aquí reivindicados.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 421 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

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

2

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende:
3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metil-*N*-(1-metiletil)benzamida;
N-ciclopropil-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida; y
3-{8-(2,6-difluorofenil)-2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-4-metil-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
o una sal de los mismos.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Reivindicación 1, en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 2 para administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, inhalación oral, intrarectal, intravaginal o intraperitoneal.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 2, adaptada para la inhalación oral o nasal.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 2, adaptada para la administración tópica.
6. El compuesto de la Reivindicación 1, que es el 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metil-*N*-(1-metiletil)benzamida, o una sal del mismo.

8

7. Una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Reivindicación 6, en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7 para administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, inhalación oral, intrarectal, intravaginal o intraperitoneal.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, adaptada para la inhalación oral o nasal.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, adaptada para la administración tópica.
11. El compuesto de la Reivindicación 1, que es el *N*-ciclopropil-3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida, o una sal del mismo.
12. Una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Reivindicación 11, en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 12 para administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, inhalación oral, intrarectal, intravaginal o intraperitoneal.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 12, adaptada para la inhalación oral o nasal.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 12, adaptada para la administración tópica.

9

16. El compuesto de la Reivindicación 1, que es el 3-{8-(2,6-difluorofenil)-2-[(1*H*-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il}-4-metil-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida, o una sal del mismo.

17. Una composición que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Reivindicación 16, en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 17, para administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, inhalación oral, intrarectal, intravaginal o intraperitoneal.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 17, adaptada para la inhalación oral o nasal.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 17, adaptada para la administración tópica.
