

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

L.O
Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 523

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043441- -00004-0000

Fecha: 2015-10-29 16:23:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Re: PI.- F. HOFFMANN-LA ROCHE AG-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE ETINILO COMO MODULADORES DEL RECEPTOR METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO".-Clase C07D 237/22-Expediente número 14-043.441-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de Agosto de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **8947** en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio y Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada los novedosos derivados de etinilo como moduladores alostericos del receptor MGluR5, los cuales son el objeto de la

presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

Nueva reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se ha limitado el alcance de la misma para mayor claridad y concisión. Así pues se han eliminado términos como "heteroarilo", "opcionalmente sustituido", "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" por los sustituyentes específicos que puede tener cada uno de los radicales.

Nuevas reivindicaciones 2 a 4: Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 2 a 4 actualmente presentadas.

Nueva reivindicación 5: Corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada.

Me permito señalar que la reivindicación **5** del Capítulo Reivindicatorio de la solicitud original fue **eliminada** del documento modificado.

Adicionalmente, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 5 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los novedosos derivados de etinilo como moduladores alostericos del receptor MGluR5, que es el objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

i. *"La reivindicación 1 no es clara porque:*

- El término "opcionalmente sustituido" no es preciso por lo que no permite comprender los alcances de la materia reclamada. Se sugiere a la solicitante establecer las condiciones preferentes en reivindicaciones dependientes.*

- Los términos "heteroarilo", "alquilo inferior", "alcoxilo inferior", son imprecisos, puesto que no especifican el tipo de sustituyente (anillo o cadena) encontrado en la posición, por lo que se dificulta su comparación con el estado de la técnica. Se sugiere a la solicitante definir de manera clara y concisa el significado de dichos sustituyentes, especificando el tipo de anillos y cadenas encontrados en dichas posiciones.
- La limitación negativa (o disclaimer): "con la excepción del compuesto N-(5-(1Hpirrolo[2,3,B]piridina-2-il)etinil)piridina-2-il)acetamida" no se menciona en la descripción, se sugiere que esta limitación sea incluida.
- La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de R, R¹, R², R³, y R^{3'} corresponden a géneros funcionales, por lo que son muy genéricas y dan lugar a una gran variedad de compuestos no sustentados por la descripción. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. Adicionalmente la solicitud no proporciona información que demuestre el desarrollo de solvatos o hidratos de los compuestos reclamados, por lo que este tipo de compuestos no se encuentran debidamente soportados."

Frente a los anteriores señalamientos, me permito indicar que la reivindicación 1 ha sido restringida a una generalización razonable de compuestos de acuerdo a los ejemplos que se encuentran plenamente sustentados en la descripción de la presente solicitud. Así pues los términos "opcionalmente sustituido", "heteroarilo", "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior", han sido eliminados de dicha reivindicación para especificar de manera clara las características estructurales del sustituyente R¹, que ahora pueden ser fenilo, fluorofenilo, diclorofenilo o clorofenilo. Adicionalmente, se especifica que los radicales R², R³, R^{3'} pueden ser hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -SCH₃, -OCH₃ o -CF₃, y que el radical R puede ser hidrogeno o un grupo -CH₃, siguiendo así la sugerencia dada por el señor Examinador.

Teniendo en cuenta los anteriores cambios, ya no se hace necesaria la aclaración de limitación negativa referida al compuesto N-(5-(1Hpirrolo[2,3,B]piridina-2-il)etinil)piridina-2-il)acetamida, ya que dicho compuesto no se encontraría dentro del alcance de la reivindicación modificada.

Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las anteriores objeciones sean retiradas.

ii. *La reivindicación 5 no es clara porque:*

- No se presentan las características técnicas esenciales de las etapas comprendidas en los procesos que se reclaman, como lo son temperatura y el tiempo de reacción, pH y composición del medio en el cual se da la misma, y la presencia de catalizadores. Se sugiere definir estas características, las cuales son necesarias para realizar la comparación con el estado de la técnica.*
- Se utilizan expresiones generales no específicas para definir las etapas que hacen parte del método reclamado, tales como "hacer reaccionar" y "convertir" las cuales no implican en sí mismas etapas del método reclamado. Se sugiere a la solicitante plantear el proceso reclamado en forma de esquema de síntesis, en el cual se incluyan todas las características esenciales del mismo.*
- A pesar de que se incluyen las estructuras generales de los precursores utilizados, no se incluye el significado del sustituyente "X" presente en las fórmulas 6A, 6B y 6C del procedimiento en la variante (b), ni del sustituyente "Y" presente en las fórmulas 13A, 13B y 13C del procedimiento en la variante (c), por lo que dichas estructuras se encuentran incompletas. De acuerdo a lo que se encuentra definido en la descripción estos sustituyentes corresponden a un átomo de halógeno (Pág. 13, esquema 4), por lo que se sugiere que dicha definición sea incluida."*

Frente al anterior señalamiento, me permito mencionar que la reivindicación 5 fue eliminada del presente capítulo reivindicatorio. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las anteriores objeciones sean retiradas.

4. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO 2011051201 (D1)**, **US 2009/0042855 (D2)** y **WO 2011073172 (D3)**.

El señor examinador afirma que una persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la sustitución con grupos amida de los compuestos divulgados en D2 en la estructura de los moduladores alostéricos positivos de mGluR5 del documento D1 para obtener el objeto de la reivindicación 1, por lo cual se considera obvia afectando también las reivindicaciones 2-4 y 6.

Por otro lado, el señor Examinador menciona que una persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría la estructura de los precursores, de acuerdo a lo enseñado en el documento D1, para adaptar el procedimiento divulgado en el documento D3, para obtener el objeto de la reivindicación 5, por lo cual también se considera obvia.

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito resaltar **que las revelaciones de ninguno de los documentos citados se constituyen en una motivación para que la persona versada en la materia combine las enseñanzas de estos documentos y obtenga la materia reclamada por la presente solicitud.**

En este sentido, las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, solas o en combinación, de ninguna manera pueden conducir a los derivados de etinilo como moduladores alostericos del receptor mGluR5, tal y como se reclama dentro del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

Ahora bien, con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado es inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

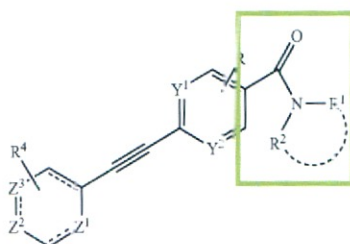
i. Con respecto a los documentos D1 y D2.

Tal y como indica el señor examinador, el documento D1 divulga compuestos derivados de feniletinilo de fórmula (I), los cuales son moduladores alosterios positivos del receptor mGluR5. Sin embargo estos compuestos, se diferencia de manera clara de la presente invención en la presencia de un enlazador, **el cual corresponde a -NR-C(O)-**, dicho enlazador es una característica técnica esencial de la presente solicitud que no se puede dejar pasar por alto, ya que por el contrario, en el documento D1 este enlazador puede ser escogido entre diferentes opciones.

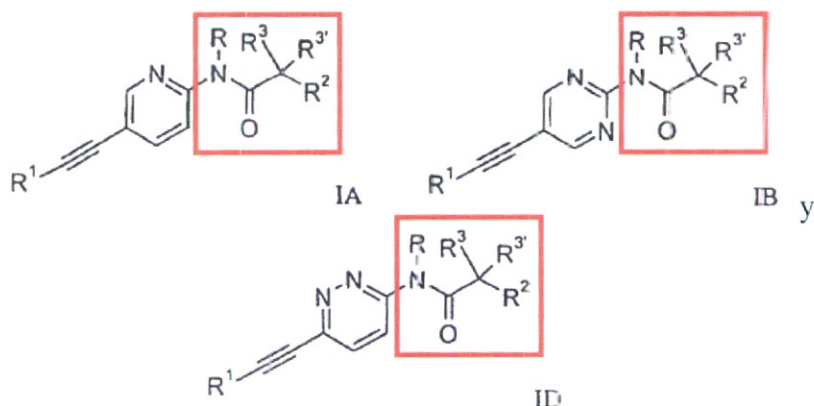
Además, cabe mencionar que la reivindicación 1, tal y como ha sido modificada en el presente memorial, permite demostrar que no existe un solapamiento entre los compuestos de D1 y los de dicha reivindicación. Haciendo que dichos compuestos sean inventivos frente a D1.

Adicionalmente me permito enfatizar que los compuestos reclamados en la presente invención siempre presentan **el mismo enlazador que corresponde a -NR-C(O)-**. Por lo tanto, la estructura es diferente y una persona normalmente versada en la materia no podría a partir de dicho documento llegar a la solución propuesta en la presente solicitud.

Por otro lado, Tal y como indica el señor Examinador el documento D2 describe compuestos útiles como moduladores alostéricos positivos del receptor metabotrópico de glutamato subtipo 5 (mGluR5) que poseen la siguiente estructura:



Una diferencia importante de los compuestos en el documento D2 y los reclamados en la presente solicitud es el grupo $-C(O)-NR^1R^2$ de dicha anterioridad. Como se puede observar en el presente capítulo reivindicatorio, dicho grupo corresponde a $-N(R)C(O)-CR^2R^3R^{3'}$ en la presente solicitud.

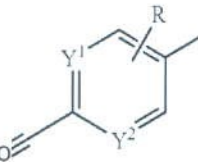


Es importante resaltar que el objeto de la presente invención es el **desarrollo de nuevos compuestos con una actividad PAM de mGluR5**. Este problema ha sido resuelto con los compuestos de las formulas IA, IB y ID, junto con sus compuestos

específicos correspondientes, los cuales cuentan con pleno soporte en la tabla de ejemplos de la presente solicitud (página 14).

Es importante resaltar que, como se dijo previamente, el nuevo capítulo reivindicatorio fue modificado para contener compuesto con las formulas IA, IB y ID con sus características esenciales, para hacer más distintivo el alcance de dichos compuestos reclamados en la presente invención con respecto a los reportados por el documento D2.

Así pues, los compuestos aquí reclamados no se solapan con el grupo heteroarilo que se encuentra al lado derecho del triple enlace con los compuestos de D2 en vista de



la posición de los átomos de nitrógeno en el anillo. Por lo tanto una persona normalmente versada en la materia no estaría en la posición de encontrar una solución al problema planteado teniendo en cuenta lo anteriormente dicho.

El siguiente ejemplo complementa lo anteriormente dicho, ya que como se puede observar en la siguiente tabla, los compuestos de la presente invención presentan una mejor actividad con respecto a los reportados en el documento D1.

Compuesto	Estructura	EC50 (nM)
Compuesto 1 US 2009/042855	The structure of Compound 1 consists of a pyridine ring. At the 2-position, there is a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH3)3). At the 4-position, there is a propargyl group (-CH2-C≡CH).	243
Compuesto 2 Presente invención (página 14, lista de ejemplos, ejemplo 1)	The structure of Compound 2 consists of a pyridine ring. At the 2-position, there is a tert-butyl amide group (-NH-C(=O)-C(CH3)3). At the 4-position, there is a phenyl group (-C6H5).	19

Se puede observar que el compuesto 2 de la presente invención es aproximadamente 2 veces más activo que el compuesto 1 que se encuentra en el alcance del documento D2. Así pues se evidencia que los compuestos de la presente solicitud cuentan con una mejora en la actividad importante. Es importante resaltar que el

cambio del nitrógeno en el anillo puede influenciar la actividad, sin embargo esto no puede ser predicho.

Por todo lo anteriormente dicho, una persona normalmente versada en la materia no utilizaría los compuestos señalados en los documentos D1 y D2, para así llegar a la materia que se pretende reclamar en el presente capítulo reivindicatorio modificado.

i Con respecto al documento D3.

El señor Examinador afirma el documento D3 afecta el carácter inventivo de la reivindicación 5. Sin embargo, me permito indicar que tal y como se indica en el numeral 3.1. dicha reivindicación ha sido eliminada del presente capítulo reivindicatorio modificado. Así pues solicito amablemente que esta objeción sea retirada.

Finalmente, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*", a partir de la combinación de los documentos D1, D2 y D3, la persona versada en la materia no podría derivar de manera obvia los novedosos derivados de etinilo como moduladores alostericos del receptor MGLuR5, tal y como son definidos dentro del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial.

5. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los novedosos derivados de etinilo como moduladores alostericos del receptor MGLuR5, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que dichos derivados de etinilo como moduladores alostericos del receptor MGLuR5, el cual es el objeto de la solicitud en estudio, gozan de un inequívoco carácter inventivo y de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas 29 y 30 que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **5 reivindicaciones**.

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

Señor Superintendente,

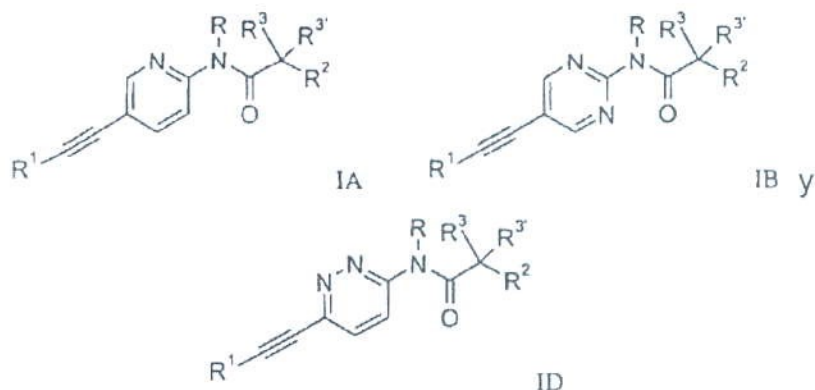


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Derivados de etinilo de la fórmula IA, IB y ID



En donde:

R^1 es fenilo, fluorofenilo, diclorofenilo o clorofenilo.

R es hidrógeno o $-\text{CH}_3$;

R^2 , R^3 , $\text{R}^{3'}$ son con independencia entre si hidrógeno, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{OCH}_3$ o $-\text{CF}_3$;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o los correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos y/o estereoisómeros de los mismos.

2. Derivados de etinilo de la fórmula IA según la reivindicación 1, dichos compuestos son:

2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida

N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida

(5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido pentanoico

3-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-butiramida

(5-feniletinil-piridin-2-il)amida del ácido (RS)-2-metil-pentanoico

2-metilsulfanil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida

2-metoxi-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-acetamida

N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida

2-metoxi-2-metil-N-(5-feniletinil-piridin-2-il)-propionamida

N-[5-(3-fluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida

N-[5-(2,5-difluor-feniletinil)-piridin-2-il]-2-metoxi-2-metil-propionamida o

N-[5-(3-cloro-feniletinil)-piridin-2-il]-3,3,3-trifluor-2,2-dimetil-propionamida

3. Derivados de etinilo de la fórmula IB según la reivindicación 1, dichos compuestos son:

2,2-dimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida o

2,2,N-trimetil-N-(5-feniletinil-pirimidin-2-il)-propionamida

4. Derivados de etinilo de la fórmula ID según la reivindicación 1, dichos compuestos son:

2,2-dimetil-N-(6-feniletinil-piridazin-3-il)-propionamida o

N-[6-(3-cloro-feniletinil)-piridazin-3-il]-2,2-dimetil-propionamida.

5. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 así como su sal farmacéuticamente aceptable.