

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-030395- -00007-0000

Fecha: 2012-02-20 16:53:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Re: PI.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DERIVADOS DE N-FENIL-4-[1-(TETRAHIDROPIRANIL)-1H-IMIDAZOL-5-IL]PIRIMIDIN-2-AMINA COMO INHIBIDORES DE GLICÓGENO SINTASA (GSK3)".-Clase C07D 403/04.-Expediente número 08-030.395.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 25 de Noviembre de 2011.

2. Con el fin de responder las objeciones expuesta por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **18403** con respecto al título de la presente solicitud, la Concisión y Sustento en la descripción del capítulo reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se demuestra la patentabilidad de la solicitud.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador en su Concepto Técnico antes mencionado objeta el título de la presente solicitud, el cual es "*Nuevos derivados de pirimidina y su uso en terapia así como el uso de derivados de pirimidina en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*", y sugiere modificarlo por uno que esté más acorde con el objeto de la solicitud. Para tales efectos el señor Examinador sugiere el siguiente título para la solicitud: "*Compuestos derivados de N-fenil-4-[1-(tetrahidropiranyl)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina como inhibidores de glicógeno sintasa (GSK3)*"

Tomando en cuenta este señalamiento, debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar un nuevo título que reemplaza al originalmente presentado, con el fin de identificar mas claramente la materia de la que trata la presente solicitud, tal como ha sido sugerido por el señor Examinador en el oficio mencionado anteriormente.

Por lo tanto, el nuevo título de la solicitud en estudio es como se lee a continuación:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE N-FENIL-4-[1-(TETRAHIDROPIRANIL)-1H-IMIDAZOL-5-IL]PIRIMIDIN-2-AMINA COMO INHIBIDORES DE GLICÓGENO SINTASA (GSK3)"

Con esta modificación, se supera por completo la objeción que en este sentido presentó el señor Examinador en su Concepto Técnico.

4. CONCISIÓN Y SUSTENTO EN LA DESCRIPCIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Por otro lado, el señor Examinador afirma que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado para la solicitud carece de concisión y sustento en la descripción basado en los siguientes argumentos:

En relación a las reivindicaciones 1 a 25 y 38 actualmente presentadas el señor Examinador sostiene que estas reivindicaciones *"carecen de concisión porque existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel de compuestos de fórmula (I) para los radicales R^1 - R^9 especificados de acuerdo con los parámetros de sustitución señalados, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger, por lo que no se puede determinar que todos los compuestos que se obtienen de dichas sustituciones presenten la actividad que se reclama y por lo tanto no tendrían sustento en la descripción."*

Adicionalmente, el señor Examinador señala que en las reivindicaciones 1 a 25 *"se encuentran términos no concisos como heterociclilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, porque:*

Para los grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo no se definen el número de átomos de carbono ni miembros que los conforman, tamaños de los anillos y en el caso de "hetero" no se definen ni el número ni el tipo de heteroátomos.

Para los grupos halógeno y haloalquilo, no se define la naturaleza del átomo halógeno."

De manera similar, el señor Examinador objeta la reivindicación 1 afirmando que dicha reivindicación *"no es concisa cuando se definen los radicales R^b/R^c y R^d/R^e donde éstos junto con el átomo al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido. No se*

define el número de miembros que lo conforman, la naturaleza de los heteroátomos ni tampoco si es saturado o no."

En consecuencia, el señor Examinador manifiesta que debe hacerse *"una delimitación correcta de la invención, definir cada término de manera apropiada basándose en los ejemplos de la descripción, haciendo una generalización razonable de estos..."*

Por ultimo, manifiesta el señor Examinador que dentro del capítulo reivindicatorio *"se encuentra el termino solvato el cual si bien es cierto que para la persona del oficio versada en la materia es conocido, no se evidencia en la descripción que estos puedan llegar a formarse. Por lo tanto se sugiere eliminar este termino del alcance del capítulo reivindicatorio."*

Tomando en consideración estos señalamientos me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza al anterior, y el cual define de forma aún más clara y concisa la materia objeto de la presente solicitud.

En relación con este nuevo capítulo reivindicatorio me permito señalar que este no constituye de ninguna manera una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo la reclamación a las realizaciones más preferidas de la invención, en concordancia con las revelaciones hechas dentro de la descripción de la solicitud en estudio como fue originalmente presentada.

De esta forma la nueva reivindicación 1 corresponde a la reivindicación 32 actualmente presentada, en donde se han eliminado sus dependencias y la mención a los solvatos de dicho compuesto.

En conexión con la nueva reivindicación 1 me permito señalar que esta reclama de manera clara y concisa el compuesto [4-[5-fluoro-4-[3-tetrahidropiran-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo cual se encuentra plenamente soportado en la descripción de la solicitud como puede verse, por ejemplo, en el Ejemplo 104 de la página 176 de la memoria descriptiva.

Por su parte, la nueva reivindicación 2 corresponde la reivindicación 37 actualmente presentada, en donde se han ajustado sus dependencias de conformidad con la nueva numeración.

En cuanto a la nueva reivindicación 2 me permito señalar que dicha reivindicación reclama de manera clara y concisa una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con la nueva reivindicación 1, es decir, el compuesto [4-[5-fluoro-4-[3-tetrahidropiran-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio queda constituido por 2 reivindicaciones que corresponden a las reivindicaciones 32 y 37 anteriormente presentadas, modificadas como se expuso anteriormente, y además reenumeradas y con sus dependencias ajustadas a la nueva numeración.

Como consecuencia de lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso y se encuentra plenamente soportado en la descripción al reclamar el compuesto preferido de la presente invención y la formulación farmacéutica que lo contiene, y por lo tanto este se ajusta completamente a lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En vista de lo anterior quedan superadas las objeciones que respecto al capítulo reivindicatorio presentó el señor Examinador en su Concepto Técnico antes mencionado.

5. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO03037891 (D1)** y **WO2004056368 (D2)**.

En relación con el documento D1 el señor Examinador señala que "*D1 divulga compuestos derivados de pirimidina, inhibidores de glicógeno sintasa (GSK3).*"

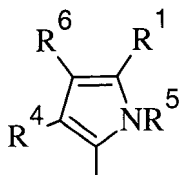
Adicionalmente, el señor Examinador afirma que "*la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que no divulga de manera específica que el anillo imidazol pueda estar sustituido por un tetrahidropiranilo.*"

Respecto al documento D2, el señor Examinador señala que "*D2 divulga compuestos derivados de pirimidina, inhibidores de glicógeno sintasa (GSK3).*"

Además, el señor Examinador sostiene que "*la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D2 consiste en que la solicitud el anillo que sustituye la posición 4 de la pirimidina corresponde a un imidazol sustituido*

~

por un grupo tetrahidropirani lo, mientras que en D2 la pirimidina esta sustituida en la posición 4 por un grupo:



en el cual **R⁵** es heterocicloalquilo saturado de 6 miembros que puede tener hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S."

En vista de lo anterior el señor Examinador asegura que "la persona del oficio medianamente versada en la materia enfrentada al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D1 y D2) habría inferido sin mucho esfuerzo sustituir el grupo imidazol de D1 por otros grupos heterociclos diferentes (como por ejemplo tetrahidropirano), según lo sugerido tanto en D1 como en D2 (ya que en este último se sugiere que el grupo heteroarilo que sustituye la posición 4 de la pirimidina puede estar sustituido en la posición 1 por grupos heterocicloalquilos con un átomo de O) como es el caso del tetrahidropirani lo de la presente solicitud, con el fin de obtener mas compuestos con la misma actividad."

En consecuencia, afirma el señor Examinador que las reivindicaciones 1 a 37 son obvias y no tienen nivel inventivo.

Por otro lado, en relación con la reivindicación de proceso 38 el señor Examinador asegura que "la persona del oficio medidamente versada en la materia conociendo el Estado de la Técnica D1 habría inferido sin mucho esfuerzo utilizar las etapas de reacción entre un intermediario con un grupo saliente y otro con un grupo amino libre, para la preparación de compuestos de la formula (I), con actividad inhibidora de glicógeno sintasa (GSK3)."

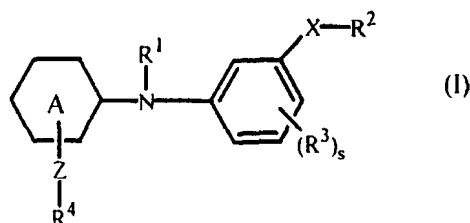
En relación con estos señalamientos, en primer lugar me permito manifestar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta al presente memorial quedan superadas las objeciones de nivel inventivo que presentó el señor Examinador frente a la reivindicación de **proceso** 38, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio no reclama dicha materia.

Por otra parte, me permito resaltar que como resultado del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta a este memorial, ahora son más evidentes las diferencias significativas que existen entre las enseñanzas de los documentos citados y el compuesto reclamado en dicho nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, que hacen que de ninguna manera la persona versada en la materia pudiera

deducir la presente invención a partir del arte previo, tal como me permito discutir a continuación.

5.1. Las enseñanzas del documento D1 no conducirían de manera evidente a la persona versada en la materia al compuesto objeto de la reclamación.

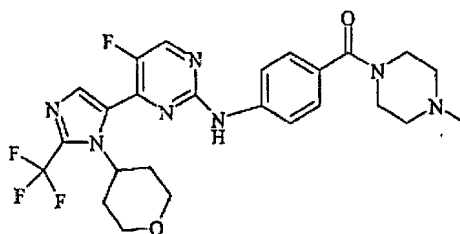
Para comenzar, me permito señalar que el documento D1 revela derivados de heteroaril amina que son inhibidores de GSK3 y que tienen la formula general (I):



en donde cada uno de los sustituyentes A, Z, X, R¹, R², R³, R⁴ y s, se seleccionan entre un número muy elevado de posibles sustituyentes tal como se describe en las páginas 2 a 6 de D1.

Dentro de este gran número de posibles compuestos, algunos de los compuestos ejemplificados en D1 contienen como anillo "A" un anillo de pirimidina, el cual está además sustituido con un anillo de imidazol, en donde el anillo de imidazol está a su vez sustituido con un metilo (ver compuestos 6, 7 y 8 contenidos en las páginas 58 y 59 y en la tabla 4 de las páginas 62 y 63; y compuesto 33 contenido en la tabla 2 de la página 61, de D1).

Por otro lado, el compuesto que es ahora objeto de la presente solicitud (en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio tal como se expuso en el numeral 4 de este mismo memorial) es el siguiente:

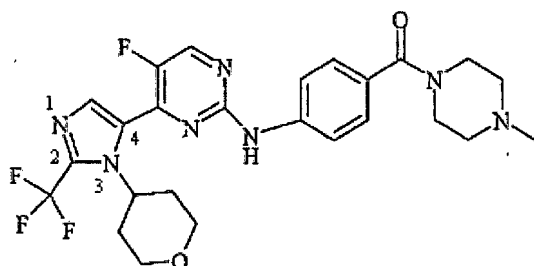


[4-[5-fluoro-4-[3-tetrahidropiran-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona

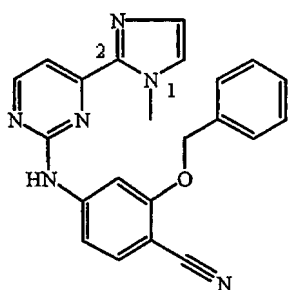
A la luz de lo anterior, me permito señalar que el compuesto de la nueva reivindicación 1 de la solicitud en estudio se diferencia de los compuestos revelados en D1 en que:

- (i) El anillo de imidazol está unido a la pirimidina por la posición 4 del anillo de imidazol, en vez de estar unido por la posición 2 como se revela en D1.

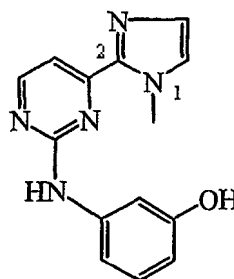
Para demostrar este hecho me permito hacer referencia al compuesto ahora reclamado por la solicitud en estudio y los compuestos 6 y 7 de D1, de esta manera salta a la vista como el compuesto ahora reclamado por la solicitud en trámite tiene el anillo de imidazol unido por su posición 4 a la posición 4 del anillo de pirimidina, mientras que los compuestos de D1 tienen dicho anillo de imidazol unido por su posición 2 a la posición 4 del anillo de pirimidina:



Compuesto de la solicitud

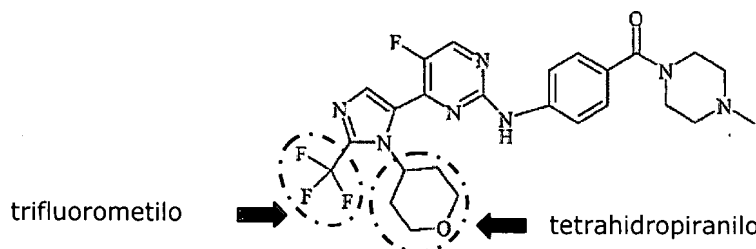


Compuesto 6 de D1



Compuesto 7 de D1

- (ii) El anillo de imidazol está sustituido con tetrahidropiranilo y con trifluorometilo, en cambio el documento D1 no hace ninguna referencia a que el anillo de imidazol pueda estar sustituido con tetrahidropiranilo, y mucho menos que pueda estar sustituido con tetrahidropiranilo y trifluorometilo al mismo tiempo como ocurre en el compuesto reclamado por la solicitud en cuestión (tal como se muestra a continuación):

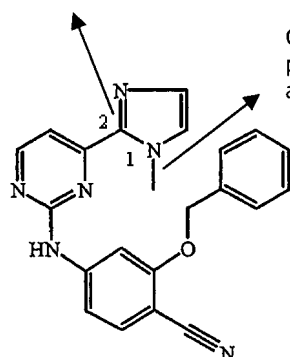


Adicionalmente, tampoco existe una referencia o indicación en D1 que le sugiriera a la persona versada en la materia que dichas sustituciones le permitirían al compuesto obtenido en la presente solicitud tener actividad inhibitoria de GSK3.

En vez de esto, el documento D1 específicamente revela en sus páginas 63 y 64 que los compuestos de mayor actividad en la inhibición de la GSK3 β (es decir, los compuestos con mayor valor de pIC₅₀) son aquellos que tienen como único sustituyente sobre el anillo de imidazol un grupo metilo en la posición 1 del anillo y en donde dicho anillo de imidazol se encuentra unido por su posición 2 al anillo de pirimidina.

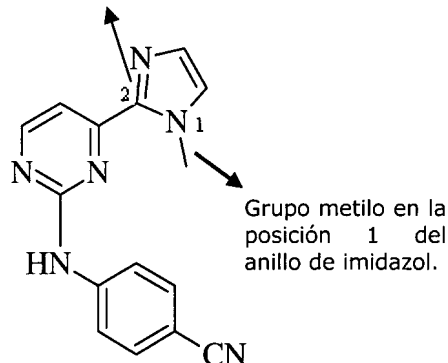
Para resaltar este hecho a continuación me permito mostrar las estructuras químicas de los compuestos 6 y 33 de D1 que corresponden a los dos compuestos de mayor actividad revelados en D1, los cuales tienen como único sustituyente sobre el anillo de imidazol un grupo metilo en la posición 1 de dicho anillo y en donde dicho anillo de imidazol se encuentra unido por su posición 2 al anillo de pirimidina:

Anillo de imidazol unido por su posición 2 al anillo de pirimidina



Compuesto 6 de D1 (pIC₅₀= **7.01**)

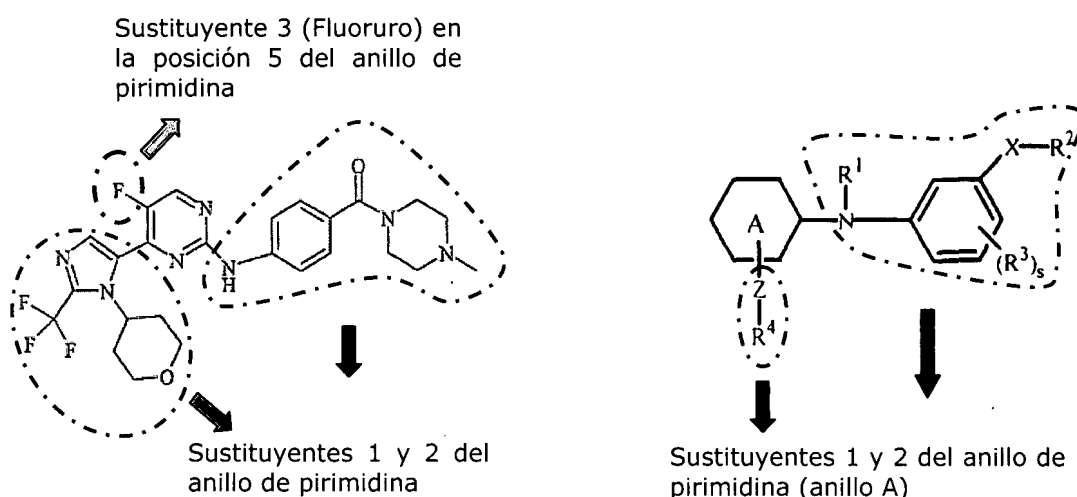
Anillo de imidazol unido por su posición 2 al anillo de pirimidina



Compuesto 33 de D1 (pIC₅₀= **7.11**)

(iii) El anillo de pirimidina adicionalmente está sustituido con flúor, es decir tiene 3 sustituyentes, en vez de tener solo dos sustituyentes como ocurre con los compuestos de D1.

Este hecho salta a la vista cuando se compara el compuesto reclamado en la nueva reivindicación 1 y la formula Markush (I) de D1:



Así las cosas, para la persona versada en la materia es claro que D1 no revela ni da alguna sugerencia de compuestos con tres sustituyentes sobre el anillo de pirimidina y mucho menos en donde en la posición 5 del anillo de pirimidina se encuentre un tercer sustituyente y específicamente un sustituyente fluoruro como es el caso del compuesto reclamado en la solicitud en cuestión.

Adicionalmente, D1 es totalmente silencioso respecto a los efectos que podría tener sobre la inhibición de GSK3 la introducir un tercer sustituyente como el flúor sobre el anillo de pirimidina, y esto simplemente porque en D1 no se contempla ni se sugiere la posibilidad de que compuestos con tres sustituyentes sobre el anillo de pirimidina puedan tener actividad inhibitoria de GSK3.

(iv) El anillo de fenilo está sustituido en la posición *para*- con un grupo (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo.

Como consecuencia de lo anterior, para obtener el compuesto reclamado en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud a partir de las enseñanzas del documento D1 la persona versada en la materia debería:

- Escoger el anillo de pirimidina entre las opciones del anillo A que se muestran en D1;
- Decidir ignorar la preferencia de D1 de que el anillo de imidazol está unido a la pirimidina por la posición 2 del anillo de imidazol, y en vez de esto decidir unir el anillo de imidazol a la pirimidina por la posición 4 del anillo de imidazol (sin ninguna motivación en D1 para ello);

(c) decidir ignorar la clara enseñanza de D1 con respecto a que los compuestos con mayor actividad inhibitoria de GSK3 son aquellos en donde el único sustituyente sobre el anillo de imidazol es un grupo metilo en la posición 1 de dicho anillo y en donde dicho anillo de imidazol se encuentra unido por su posición 2 al anillo de pirimidina;

(d) entonces sustituir el anillo de imidazol con trifluorometilo y tetrahidropiranilo al mismo tiempo, a pesar del hecho de que D1 no revela ni da algún indicio que el anillo de imidazol pueda estar sustituido con tetrahidropiranilo, razón por la cual D1 tampoco puede dar un indicio de si dicho compuesto sustituido con trifluorometilo y tetrahidropiranilo tendría actividad inhibitoria de GSK3;

(e) decidir ignorar completamente la enseñanza de D1 de que el anillo A solo puede tener dos sustituyentes e introducir en la posición 5 del anillo de pirimidina (anillo A seleccionado) un tercer sustituyente, y de manera específica el sustituyente fluoruro, incluso a pesar de que no existe en D1 ninguna sugerencia de la ventaja que pueda tener este tipo de sustitución y que al contrario este documento enseñan que todos los compuestos allí revelados que tienen actividad inhibitoria de GSK3 solo tienen dos sustituyentes sobre el anillo A;

(f) modificar los compuestos así obtenidos incluyendo específicamente en la posición *para*- del anillo de fenilo el grupo específico (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo.

En conexión con estos hechos me permito señalar que ninguno de estos pasos podría ser evidente a partir de las enseñanzas de D1, por lo que es claro que la persona versada en la materia no obtendría el compuesto que es ahora reclamado por el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas de dicho documento.

Adicionalmente, dada la gran cantidad de diferencias estructurales entre el compuesto de la nueva reivindicación 1 y aquellos compuestos revelados en D1, es claro que la persona versada en la materia no podría esperar a partir de las enseñanzas de D1 que el compuesto ahora reclamado en la nueva reivindicación 1 también pudiera ser usado como un inhibidor de GSK3.

Asimismo, D1 tampoco enseña o sugiere hacer algún cambio estructural específico a los compuestos allí revelados con la intención de obtener el compuesto reivindicado en el capítulo reivindicatorio ahora presentado para la solicitud.

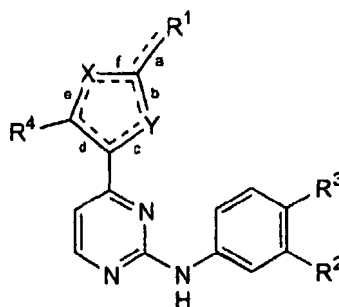
En consecuencia, es claro que la materia objeto de la nueva reivindicaciones 1 (que se adjuntan al presente memorial) conllevan Nivel Inventivo frente a las enseñanzas del documento D1.

5.2. El documento D2 no subsana las deficiencias de D1 para construir el compuesto materia de la solicitud en estudio.

Por otro lado, el Señor Examinador asegura que en vista de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia podría de manera evidente combinar los compuestos allí revelados con aquellos que son objeto de D2 y obtener los compuestos reclamados por la solicitud en estudio.

Sobre este particular, me permito resaltar que dicha combinación no sería de ninguna manera evidente para la mencionada persona versada en la materia, y aún si se realizara no sería posible obtener el compuesto que es ahora objeto del nuevo capítulo reivindicatorio de la invención.

En este sentido, me permito resaltar que el documento D2 revela derivados de 4-heteroaril pirimidina como inhibidores de GSK3 y que tienen la formula general (I):



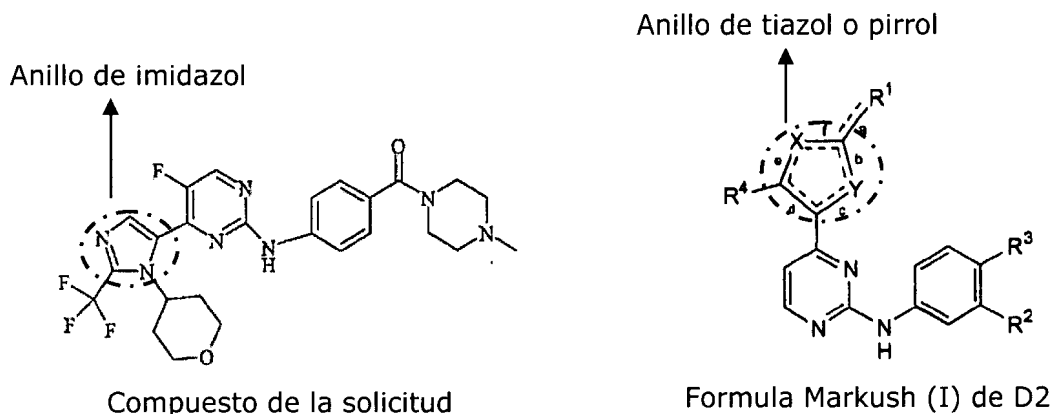
en donde, al igual que en el documento D1, cada uno de los sustituyentes se selecciona entre un número elevado de posibles sustituyentes, tal como se describe en las páginas 2 y 3 de D2.

En conexión con lo anterior, el documento D2 revela que el anillo heteroarilo en la posición 4 del anillo de pirimidina es un tiazol o un pirrol (ver definiciones de "X" y "Y" en la página 2 de D2). Además, en los ejemplos de D2 este anillo heteroarilo está sustituido con grupos tales como metilo, amino, ciano, nitro y halógeno (ver páginas 25 a 42 y 46 a 53 de D2).

Así mismo, en los ejemplos revelados en D2 el anillo de fenilo está sustituido con grupos como halógeno, hidroxilo, amino, nitro y etoxicarbonilo (ver páginas 25 a 42 y 46 a 53 de D2).

Sin embargo, el compuesto de la nueva reivindicación 1 difiere de los compuestos revelados en D2 en que:

- (i) El anillo heteroarilo unido a la posición 4 del anillo de pirimidina es imidazol, en vez de tiazol o pirrol como se revela en D2.



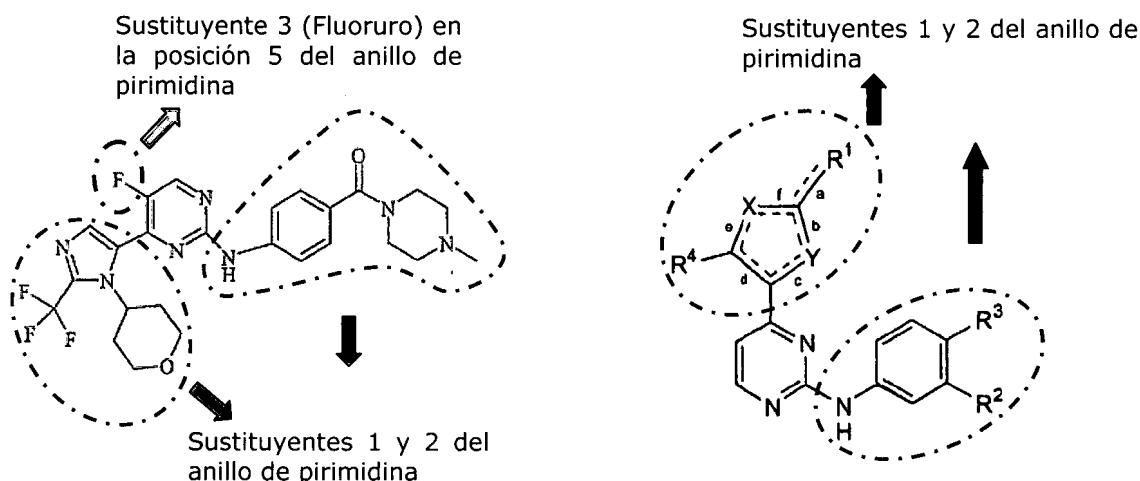
Así las cosas, la persona versada en la materia no encontraría en D2 ninguna motivación para sustituir la posición 4 del anillo de pirimidina con un anillo de imidazol, toda vez que todos los compuestos de D2 solo pueden sustituir la posición 4 del anillo de pirimidina con un anillo de tiazol o pirrol.

- (ii) El anillo heteroarilo (imidazol para el caso de la solicitud) está sustituido con tetrahidropiraniilo y trifluorometilo al mismo tiempo, en cambio tal como se muestra en los ejemplos de D2 el anillo heteroarilo (tiazol o pirrol) está sustituido con grupos tales como metilo, amino, ciano, nitro y halógeno; de hecho, ninguna de las revelaciones específicas del documento D2 enseña un compuesto en donde el anillo de tiazol o pirrol se encuentre sustituido con tetrahidropiraniilo y mucho menos con tetrahidropiraniilo y trifluorometilo al mismo tiempo (ver ejemplos de D2, páginas 25 a 42 y 46 a 53).

Por lo tanto, al igual que en el documento D1, en el documento D2 no existe una referencia o indicación que le sugiriera a la persona versada en la materia que dichas sustituciones le permitirían al compuesto obtenido en la presente solicitud tener actividad inhibitoria de GSK3.

- (iii) El anillo de pirimidina adicionalmente está sustituido con flúor, es decir tiene 3 sustituyentes, en vez de tener solo dos sustituyentes como ocurre con los compuestos de D2.

Este hecho salta a la vista cuando se compara el compuesto reclamado en la nueva reivindicación 1 y la formula Markush (I) de D2:



Así las cosas, para la persona versada en la materia es claro que D2, al igual que D1, no revela ni da alguna sugerencia de compuestos con tres sustituyentes sobre el anillo de pirimidina y mucho menos en donde en la posición 5 del anillo de pirimidina se encuentre un tercer sustituyente y específicamente un sustituyente fluoruro como es el caso del compuesto reclamado en la solicitud en cuestión.

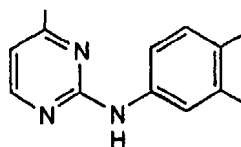
Adicionalmente, el documento D2, al igual que D1, es totalmente silencioso respecto a los efectos que podría tener sobre la inhibición de GSK3 la introducir un tercer sustituyente como el flúor sobre el anillo de pirimidina, y esto simplemente porque tanto en D2 como en D1 ni siquiera se sugiere la posibilidad de que compuestos con tres sustituyentes sobre el anillo de pirimidina puedan tener actividad inhibitoria de GSK3.

(iv) El anillo de fenilo está sustituido en la posición para- con un grupo (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo.

En vista de lo anterior, para la persona versada en la materia es claro que el documento D2 falla en revelar o sugerir la mayoría de los aspectos estructurales que caracterizan el compuesto que reclama el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud estudio, los cuales también falla en revelar o sugerir el documento D1, lo que le impediría a la persona versada en la materia obtener el compuesto ahora reclamado por la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En este sentido, me permito señalar que para obtener el compuesto reclamado por la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas de D1 y D2 la persona versada en la materia debería:

- (a) Tomar como grupo central aquel revelado en D2:



es decir, aquel que tiene el anillo de pirimidina dentro del grupo central;

- (b) ignorar por completo las enseñanzas de D2 que revelan que el anillo de pirimidina debe estar sustituido en su posición 4 por un anillo de tiazol o pirrol y seleccionar para esta misma posición el anillo de imidazol revelado en D1;

Sin embargo, para seleccionar el anillo de imidazol revelado en D1 la persona versada en la materia debería seleccionar dentro de las múltiples opciones que revela el documento D1 para el sustituyente Z la opción que Z sea un enlace directo, y acto seguido debería seleccionar dentro de la enorme cantidad de significados para R^4 la combinación adecuada para que R^4 resulte en un anillo de imidazol. Sin embargo, **¿qué motivación tendría la persona versada en la materia para seleccionar específicamente el anillo de imidazol como sustituyente del anillo de pirimidina, máxime si se tiene en consideración que D1 revela un gran número de opciones para el sustituyente -Z- R^4 ?**

- (c) Decidir ignorar la preferencia de D1 de que el anillo de imidazol está unido a la pirimidina en la posición 2 del anillo de imidazol, y sin ninguna motivación en los documentos D1 o D2 decidir unir el anillo de imidazol a la pirimidina por la posición 4 del anillo de imidazol (sin tener alguna sugerencia de las implicaciones que podría tener dicho cambio en la actividad inhibitoria de GSK3 de los compuestos);

- (d) decidir ignorar la clara enseñanza de D1 con respecto a que los compuestos con mayor actividad inhibitoria de GSK3 son aquellos en donde el único sustituyente sobre el anillo de imidazol es un grupo metilo en la posición 1 de dicho anillo, y en donde dicho anillo de imidazol se encuentra unido por su posición 2 al anillo de pirimidina;

Así mismo, decidir ignorar las enseñanzas de D2, en donde en sus revelaciones específicas se muestra que el anillo heteroarilo (tiazol o pirrol), que se encuentra como sustituyente en la posición 4 de la pirimidina, está sustituido con grupos tales como metilo, amino, ciano, nitro y halógeno;

(e) Entonces, sustituir el anillo de imidazol con trifluorometilo y tetrahidropiranilo al mismo tiempo, a pesar del hecho de que ni D1 ni D2 revelan o dan algún indicio que el anillo de imidazol (tiazol o pirrol para el caso de D2) pueda estar sustituido con tetrahidropiranilo y trifluorometilo a la vez;

Por lo tanto, **¿qué motivación tendría la persona versada en la materia para sustituir el anillo de imidazol con trifluorometilo y tetrahidropiranilo al mismo tiempo, máxime cuando ni D1 ni D2 revelan de manera específica un compuesto en donde el anillo heteroarilo (de imidazol, tiazol o pirrol) se encuentre sustituido con tetrahidropiranilo y mucho menos con tetrahidropiranilo y trifluorometilo al mismo tiempo?;**

Mas aún, ¿qué certeza podría tener la persona versada en la materia que dichas sustituciones permitirían obtener un compuesto con actividad inhibitoria de GSK3, máxime cuando a la luz de las enseñanzas de D1 y D2 no existe un indicio de un compuesto en donde el anillo heteroarilo (de imidazol, tiazol o pirrol) se encuentre sustituido con tetrahidropiranilo y trifluorometilo, por lo cual D1 y D2 no puede sugerir o indicar si dicho compuesto sustituido con trifluorometilo y tetrahidropiranilo tendría actividad inhibitoria de GSK3?;

Todavía más, **¿qué motivaría a la persona versada en la materia a sustituir en anillo de imizadol con tetrahidropiranilo y trifluorometilo si D1 revela que los compuestos con mayor actividad inhibitoria de GSK3 son aquellos en donde el único sustituyente sobre el anillo de imidazol es un grupo metilo en la posición 1 de dicho anillo? y más aún cuando D2 es totalmente silencioso a este respecto toda vez que dentro de sus ejemplos solo revela compuestos en donde el anillo heteroarilo (tiazol o pirrol) se encuentra sustituido con grupos tales como metilo, amino, ciano, nitro y halógeno, pero nunca un grupo tetrahidropiranilo o trifluorometilo?;**

Así las cosas, es evidente que ni en el documento D1 ni en el documento D2 existe una referencia o indicación que le sugiriera a la persona versada en la materia que dichas sustituciones con tetrahidropiranilo y trifluorometilo le

permitirían al compuesto obtenido en la presente solicitud tener actividad inhibitoria de GSK3;

(f) decidir ignorar completamente las enseñanzas de los documentos D1 y D2 que enseñan que el anillo de pirimidina (anillo A para el caso de D1) solo puede tener dos sustituyentes, y en contra de las enseñanzas de estos documentos decidir introducir en la posición 5 del anillo de pirimidina un tercer sustituyente, de manera específica el sustituyente fluoruro, a pesar de que no existe ni en D1 ni en D2 alguna sugerencia de la ventaja que pueda tener este tipo de sustitución, y que al contrario estos documentos enseñan que todos los compuestos allí revelados que tienen actividad inhibitoria de GSK3 solo tienen dos sustituyentes sobre el anillo de pirimidina;

En vista de lo anterior, **¿podría la persona versada en la materia encontrar en D1 o D2 una motivación o sugerencia para seleccionar específicamente el fluoruro como tercer sustituyentes del anillo de pirimidina, y para ubicarlo específicamente en la posición 5 del anillo de pirimidina?** La persona versada en la materia reconocerá que en vista de lo anteriormente expuesto, la respuesta a esta pregunta es NO, toda vez que en los documentos D1 y D2 ni siquiera existe la posibilidad de compuestos en donde el anillo de pirimidina tenga tres sustituyentes;

(g) modificar los compuestos así obtenidos incluyendo específicamente en la posición *para-* del anillo de fenilo el grupo específico (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo.

En conexión con estos hechos me permito señalar que a la luz de la discusión anterior salta a la vista que ninguno de estos pasos podría ser obvio o evidente a partir de las enseñanzas de D1, de D2, o de la combinación de los mismos, razón por la cual la persona versada en la materia no podría obtener el compuesto reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio por la simple aplicación de las enseñanzas de dichos documentos D1 y D2.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es 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". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de lo anterior, dado que a partir de los documentos D1 y D2 no "salta a la vista de manera clara y directa" compuestos con todas y cada una de las características estructurales que tiene el compuesto reclamado por el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio (como son tener un anillo de pirimidina con tres sustituyentes, dentro de los cuales el que se encuentra en la posición 5 del anillo sea un sustituyente fluoruro; en donde la posición 4 del anillo de pirimidina se encuentra sustituida con un anillo de imidazol que se une por su posición 4 al anillo de pirimidina; en donde dicho anillo de imidazol se encuentra sustituido con trifluorometilo y tetrahidropiranilo al mismo tiempo; y en donde el fenilo que hace parte del compuesto se encuentra sustituido específicamente con el grupo (4-metilpiperazin-1-il)carbonilo), y que de las enseñanzas de dichos documentos no se tiene de ninguna manera "certeza clara y manifiesta" de que los compuestos con estas características particulares tendrían actividad como inhibidores de la GSK3, es evidente que la materia reclamada por la reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio conlleva Nivel Inventivo frente a los citados documentos D1 y D2.

Consecuentemente, me permito manifestar que la reivindicación 2 del nuevo capítulo reivindicatorio (que se adjunta al presente memorial) también conlleva Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 por cuanto es una reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 1.

6. Anexo me permito presentar copia de la página **204** que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio, constituido por **2** reivindicaciones.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

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

Señor Superintendente,

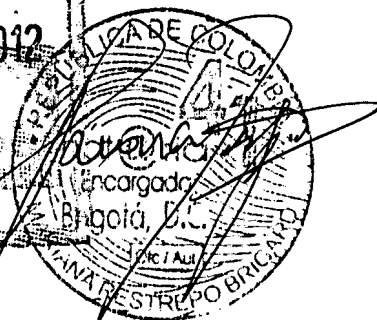

ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: C.C. 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C/P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36) **23 ENE 2012**

Bogotá D.C.
Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA (EL) COMITENTE



Copy Ready
C.C. 1014 39.013
VJB

REIVINDICACIONES

1. El compuesto [4-[5-fluoro-4-[3-tetrahidropiran-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en asociación con excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables.