

348

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-022003-A-00005-0000

Fecha: 2009-01-15 17:08:53 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEYII Eve. 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

As. 106.345

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04 022.003-A – solicitud de patente de invención a favor de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 13276 del 17 de octubre de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No.2658 notificado por fijación en lista de fecha 17 de octubre de 2008.

Con el único fin de superar las objeciones del Señor Examinador, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 – 12 reivindicaciones, en el cual se han especificado aún más los compuestos objeto de la invención y se ha eliminado la reivindicación de proceso 16. Esta modificación y cualquier modificación anterior se han realizado sólo para cumplir con los requerimientos del Señor Examinador, más no como aceptación de las consideraciones sobre falta de nivel inventivo de las Formulas (I) o (Ib) o (IIb) o en acuerdo con la posición del Señor Examinador. Realmente, nos encontramos en respetuoso desacuerdo con las observaciones del Señor Examinador y en este sentido nos reservamos el derecho de presentar cualquier divisional que contenga la materia no reclamada actualmente.

En cuanto a la observación del Señor Examinador sobre la falta de demostración en los Ensayos biológicos de pruebas específicas para los compuestos IIb es preciso aclarar que estos compuestos se constituyen como un subconjunto de los compuestos de Formula I y Ib, por lo tanto las referencias experimentadas en los mencionados ensayos incluyen los compuestos de Formula IIb.

Adicionalmente, en nuestro entender los ejemplos deben ilustrar la invención y soportar el concepto inventivo pero en ningún caso deben corresponder punto por punto con las reclamaciones realizadas. Así, el objetivo de los ejemplos es sustentar el aporte que se realiza, constituyéndose como una especificación de la materia descrita pero en ningún caso como una restricción de la misma, de modo que las reivindicaciones encuentran sustento no solo en los ejemplos, que las ilustran, sino en todas las especificaciones definidas en la descripción.

Para este caso los compuestos de Formula IIb, cobijados por el mismo concepto inventivo de los compuestos evaluados con los Ensayos biológicos, están totalmente soportados por la información referida en la descripción.

Aún manteniéndonos en nuestra posición estamos adjuntando, para la mejor referencia del Señor Examinador, resultados de un número representativo de ejemplos de actividad enzimática, que demuestran que es razonable predecir que todas las variantes cubiertas por las reivindicaciones presentan las propiedades descritas en la solicitud. Los datos evidencian la actividad de los compuestos reclamados como activadores de la enzima GLK e incluyen varios ensayos realizados en la investigación: la columna GK5 corresponde con la enzima que no corresponde con la común (hecho descubierto dentro de la experimentación) y los datos de la columna GK55 corresponden con una prueba posterior utilizando la enzima de tipo silvestre, siendo este el último de dos métodos de evaluación.

En referencia a la objeción del Señor Examinador sobre el nivel inventivo de la presente solicitud, los compuestos que se divulgan en D1 (ver columnas 2-3, compuestos AA a CS) presentan sustituyentes muy diferentes a los de nuestro compuestos IIb para R1, específicamente y adicional a las

diferencias ya enunciadas en nuestra respuesta anterior, el grupo 2-OH y el grupo tetrazol.

Además queremos insistir una vez más en que D1 se relaciona con compuestos cuya utilidad se enmarca en el tratamiento de desórdenes respiratorios como el asma bronquial alérgico, de manera que un técnico versado en la materia al leerlo no tendría motivación alguna para hacer los compuestos de la presente invención, que se indican para tratamiento de diabetes y obesidad; es más, un técnico versado en la materia enfrentado al problema técnico citado ni siquiera hubiese accedido al documento citado.

Situación que se repite para el documento D2, que enseña compuestos probados como inhibidores del factor Xa.

En ningún caso alguno de estos dos documentos, solos o en combinación, provee las indicaciones para llegar a los compuestos de la presente invención. En principio, los compuestos enseñados en ambos documentos presentan diferencias estructurales significativas con los compuestos de la presente invención y en adición a que se dirigen a problemas técnico totalmente distantes no podrían guiar de ninguna forma al técnico versado en la materia a los compuestos reclamados.

A más de todo lo anterior, para el Señor Examinador debe ser conocido que la distancia entre los campos técnicos es crucial en la determinación de la inventiva de una invención y por ende no podemos aceptar que se obvie esta condición al referir los documentos D1 y D2.

Objetivamente el aporte de los inventores de la presente invención se refiere a un diseño diferencial de compuestos útiles en el tratamiento de diabetes y obesidad, lo que se constituye *per se* como un avance tecnológico sobre el arte previo. Lo anterior que se proyecta con mayor fuerza a la luz de los ensayos presentados en la descripción y los aquí allegados, que reiteramos deben ser reconocidos por el Señor Examinador como soporte de los compuestos reclamados.

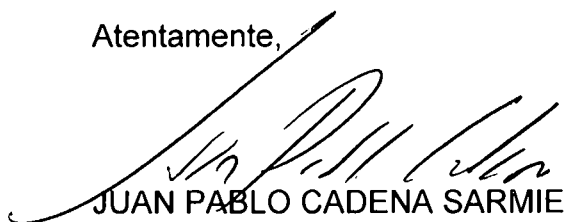
351

En conclusión, se requiere de habilidad inventiva para tomar cualquiera de los compuestos de las anterioridades citadas y cambiar lo suficiente como para obtener nuestros compuestos y luego de eso darles una aplicación totalmente diferente.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos presentados y el nuevo capítulo reivindicatorio ya que, en opinión del solicitante, cumple con todos los requisitos reglamentados en la Decisión 486, haciéndose merecedora del privilegio de solicitado.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

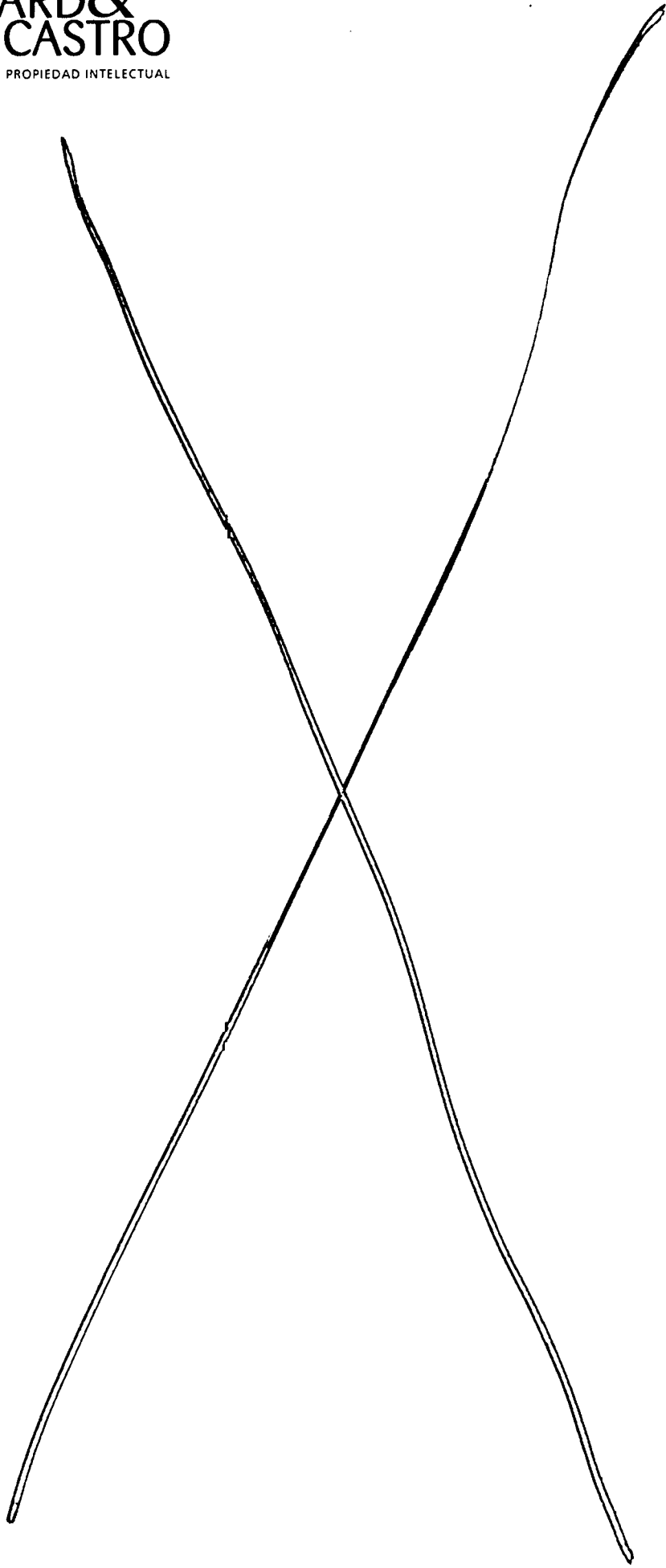
C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, D.C., 15 de enero de 2009

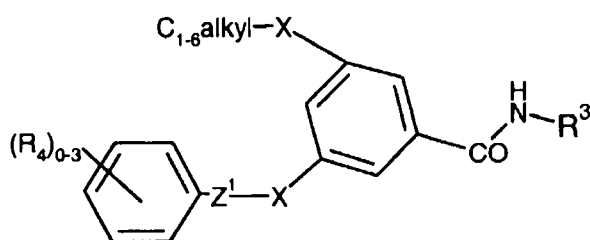
MXBG

Anexos



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IIb) o una sal del mismo:



Formula (IIb)

en donde:

el grupo  $C_{1-6}$  alquilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de  $R^4$ , y opcionalmente contiene un doble enlace;

en donde cada  $X$  es un enlazante seleccionado independientemente de:

$-CH=CH-Z-$ ,  $-O-Z-$  y  $-C(O)-Z-$ ;

cada  $Z$  es independientemente un enlace directo,  $C_{2-6}$ alquenileno o un grupo de la fórmula  $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente de halo,  $-CH_3$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $C_{1-6}$ alquilo,  $-OC_{1-6}$ alquilo,  $-COOH$ ,  $-C(O)OC_{1-6}$ alquilo,  $OH$  o fenil opcionalmente sustituido por  $C_{1-6}$ alquilo y  $-C(O)OC_{1-6}$ alquilo;

o  $R^5-X^1$ , donde  $X^1$  es independientemente seleccionado de:  $-O-Z-$ ,  $-O-Z-O-Z-$ ,  $-C(O)O-Z-$ ,  $-OC(O)-Z-$ ,  $-S-Z-$ ,  $-SO-Z-$ ,  $-SO_2-Z-$ ,  $-N(R^6)-Z-$ ,  $-N(R^6)SO_2-Z-$ ,  $-SO_2N(R^6)-Z-$ ,  $-CH=CH-Z-$ ,  $-C\equiv C-Z-$ ,  $-N(R^6)CO-Z-$ ,  $-CON(R^6)-Z-$ ,  $-C(O)N(R^6)S(O)_2-Z-$ ,  $-S(O)_2N(R^6)C(O)-Z-$ ,  $-C(O)-Z-$ ,  $-Z-$ ,  $-C(O)-Z-O-Z-$ ,  $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$ ,  $-O-Z-N(R^6)-Z-$ ,  $-O-C(O)-Z-O-Z-$ ;

y  $R^5$  se selecciona de: hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo,  $-CH_3$ ,  $-F$ , fenilo, naftilo, heterociclilo o  $C_{3-7}$ cicloalquilo; y  $R^5$  se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halo,  $C_{1-6}$ alquilo,  $OC_{1-6}$ alquilo,  $-CH_3$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $OH$ ,  $NH_2$ ,  $COOH$ , o  $-C(O)OC_{1-6}$ alquilo;

cada  $Z^1$  es independientemente un enlace directo,  $C_{2-6}$ alquenileno o un grupo de la fórmula  $-(CH_2)_p-C(R^{6a})_2-(CH_2)_q-$ ;

$R^3$  es heterociclilo, en donde el átomo en la posición dos del anillo de heterociclilo relativo al grupo amida, al cual está unido  $R^3$ , es un nitrógeno hibridizado  $sp^2$ , y  $R^3$  es opcionalmente sustituido por

hasta dos grupos  $R^7$ ; y en donde  $R^3$  se selecciona de: tiazol, benzotiazol, tidiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirazol, furano, imidazol, pirimidina, tiofeno, oxazol, isoxazol, indol, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol y benzoxazol;

$R^6$  se selecciona independientemente de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo o  $-C_{2-4}$ alquil-O- $C_{1-4}$ alquilo;

$R^{6a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halo,  $C_{1-6}$ alquilo o  $-C_{2-4}$ alquil-O- $C_{1-4}$ alquilo;

cada  $R^7$  se selecciona independientemente de:

$C_{1-6}$ alquilo,  $C_{2-6}$ alquenilo,  $C_{2-6}$ alquinilo,  $(CH_2)_{0-3}$ arilo,  $(CH_2)_{0-3}$ heterociclilo,  $(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ cicloalquilo, OH,  $C_{1-6}$ alquilo, OH, halo,  $C_{1-6}$ alquil-halo,  $OC_{1-6}$ alquilo,  $(CH_2)_{0-3}S(O)_{0-2}R^8$ , SH,  $SO_3$ , tioxo,  $NH_2$ , CN,  $(CH_2)_{0-3}NHSO_2R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}COOH$ ,  $(CH_2)_{0-3}O-(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)OR^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2$ ,  $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}NH(CH_2)_{0-3}R^8$ ,  $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}R^8$ ;  $(CH_2)_{0-3}C(O)NHSO_2-R^8$  y  $(CH_2)_{0-3}SO_2NHC(O)-R^8$  en donde una cadena alquilo, anillo cicloalquilo o anillo heterociclilo dentro de  $R^7$  se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:  $C_{1-4}$ alquilo, -OH, halo, CN,  $NH_2$ ,  $N-C_{1-4}$ alquilamino,  $N,N$ -di- $C_{1-4}$ alquilamino y  $OC_{1-4}$ alquilo;

$R^8$  se selecciona de: hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquilo, arilo, heterociclilo,  $C_{3-7}$ cicloalquilo, OH,  $C_{1-6}$ alquil-OH, COOH,  $C(O)OC_{1-6}$ alquilo,  $N(R^6)C_{1-6}$ alquilo,  $OC_{1-6}$ alquilo,  $C_{0-6}$ alquilOC(O) $C_{1-6}$ alquilo,  $C(OH)(C_{1-6}alquil)C_{1-6}alquilo$ ; en donde una cadena alquilo o arilo, heterociclilo o anillo cicloalquilo dentro de  $R^8$  se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:  $C_{1-4}$ alquilo, OH, halo, CN,  $NH_2$ , -NH- $C_{1-4}$ alquilo, -N-di-( $C_{1-4}$ alquil) y  $OC_{1-4}$ alquilo;

cada  $a$  es independientemente 1, 2 ó 3;

$p$  es un entero entre 0 y 3;

$q$  es un entero entre 0 y 3;

y  $p + q < 4$ .

con la condición que:

- (i) cuando  $R^3$  es 2-piridilo y  $X$  es distinto a -Z-,  $-C(O)-Z-O-Z-$ ,  $-N(R^6)-C(O)-Z-O-Z-$  ó  $-O-Z-N(R^6)-Z-$ , entonces  $R^3$  no puede ser

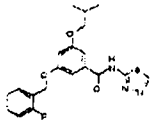
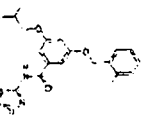
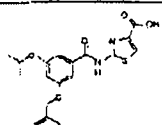
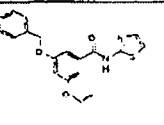
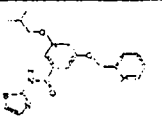
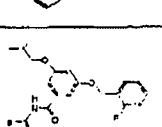
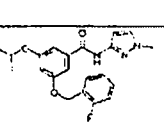
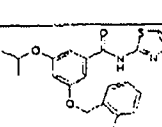
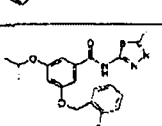
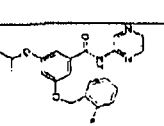
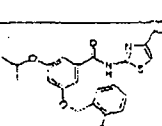
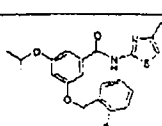
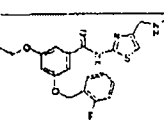
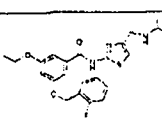
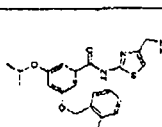
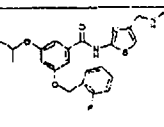
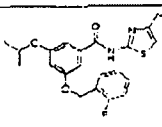
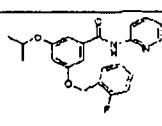
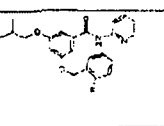
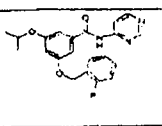
- mono-sustituido en la posición 5- con un grupo  $R^7$  seleccionado de  $\text{COOH}$  ó  $\text{C(O)OC}_{1-6}\text{alquilo}$ ;
- (ii) una cadena de alquilo sin ramificar y sin sustituir no puede exceder la longitud de una cadena  $\text{C}_{1-6}$  alquilo;
- (iii) cuando  $R^3$  es 2-piridilo, X es Z o  $-\text{C(O)}-\text{Z}-\text{O}-\text{Z}-$ , y Z se selecciona de: tal forma que X es un enlace directo,  $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}$  o  $-\text{C(O)}\text{O}-\text{Z}-$ , por lo que  $R^3$  no puede ser mono-sustituido en la posición 5 por un grupo  $R^7$  seleccionado de  $\text{COOH}$  o  $\text{C(O)OC}_{1-6}\text{alquilo}$ .
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde  $R^3$  se selecciona de: tiazol, benzotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirazol, imidazol, pirimidina, oxazol e indol.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal del mismo, en donde Z es un enlace directo,  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ .
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal del mismo, en donde Z es un enlace directo.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo, en donde  $Z^1$  se selecciona de: un enlace directo,  $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ , y un grupo de fórmula  $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{R}^{6a})_2-(\text{CH}_2)_q-$ , en donde  $\text{R}^{6a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno y  $\text{C}_{1-4}$  alquilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, en donde  $Z^1$  es un enlace directo,  $-\text{CH}_2-$  o  $-(\text{CH}_2)_2-$ .
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, en donde X es  $-\text{O}-\text{Z}-$ .
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo, en donde cada  $R^4$  se selecciona independientemente de: halo,  $\text{CH}_3-\text{F}_a$ ,  $\text{OCH}_3-\text{F}_a$ , CN,  $\text{C}_{1-6}$  alquilo,  $\text{OC}_{1-6}$  alquilo,  $\text{COOH}$ ,  $\text{C(O)OC}_{1-6}$  alquilo,  $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$ , CO-

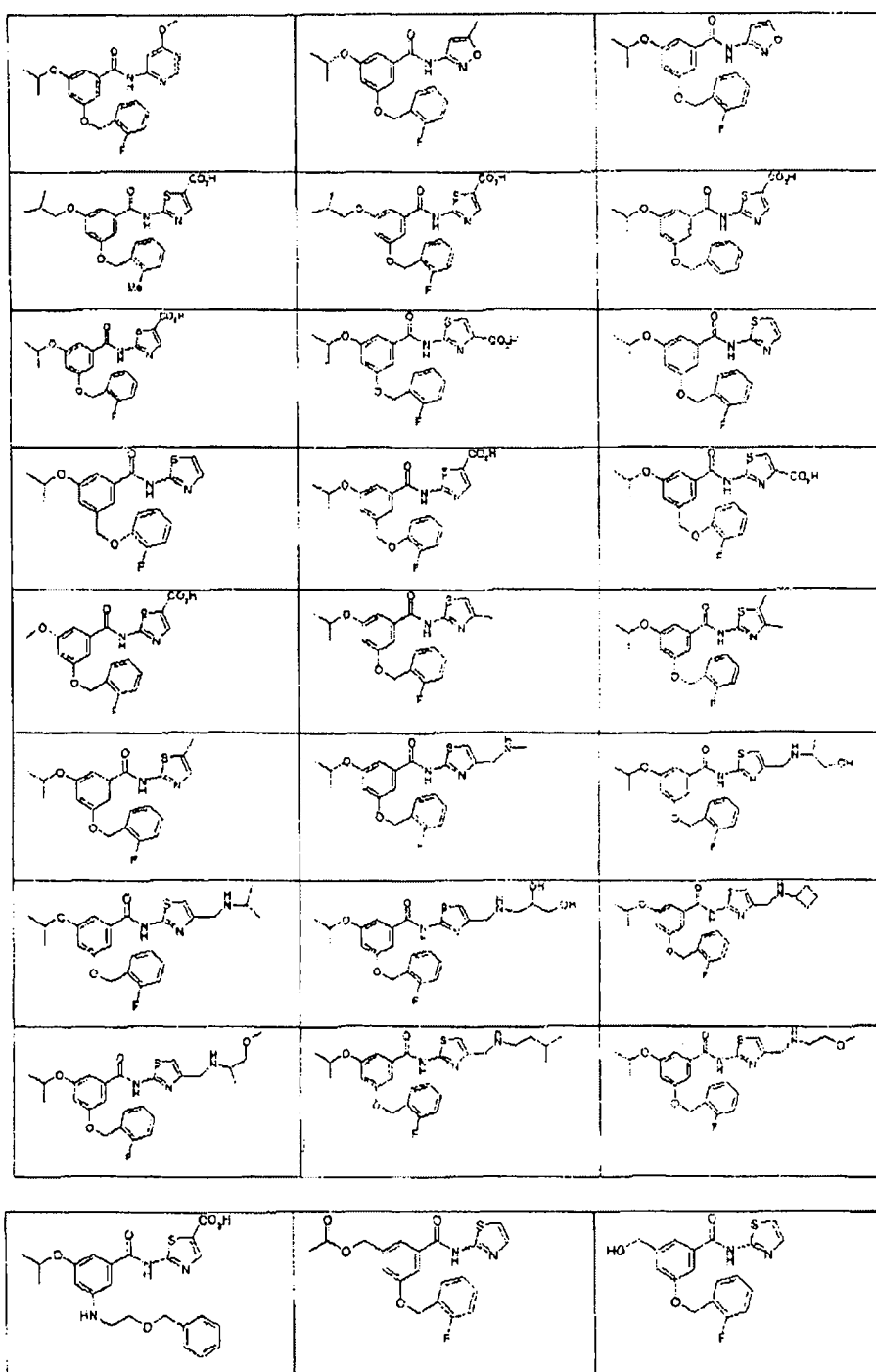
fenilo, CONH<sub>2</sub>, CONH-fenilo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alquilo, OH, o fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> se selecciona de: hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo o C(O)OC<sub>1-6</sub> alquilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, en donde R<sup>3</sup> está sin sustituir o está sustituido por un grupo R<sup>7</sup>.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo, en donde R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de OH, CN, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, tioxo, halo, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alquil-OH, O-C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alquil-halo, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C(O)OR<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>8</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C(O)N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> o (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub> heterociclilo.

11. Un compuesto de fórmula (IIb) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |



12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

352

| Example        | GIK5_Ed50_Mean | Gk55_Ed50_Mean |
|----------------|----------------|----------------|
| $\Pi_{16}$     | 0.11           |                |
| $G = \Pi_{18}$ | 0.63           |                |
| $HH_{15}$      | 0.71           |                |
| $JJ_{31}$      | 0.75           |                |
| $HH_{14}$      | 0.58           |                |
| $\Pi_{32}$     | 0.312          |                |
| $\Pi_{54}$     |                | 0.09           |
| $\Pi_{55}$     |                | 0.03           |
| $\Pi_{57}$     | 0.22           |                |
| $\Pi_{66}$     | 8.82           |                |
| $\Pi_{67}$     | 0.14           |                |
| $MM_1$         |                | 1.22           |
| $LL_2$         |                | 2.06           |
| $\Pi_{101}$    |                | 0.65           |
| $GG_7$         |                | 1.32           |
| $HH_{30}$      |                | 0.97           |
| $\Pi_{120}$    |                | 1.66           |
| $\Pi_{121}$    |                | 1.37           |
| $\Pi_{122}$    |                | 2.3            |
| $\Pi_{135}$    |                | 3.98           |
| $\Pi_{137}$    |                | 1.62           |
| $\Pi_{138}$    |                | 1.97           |