

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075144- -00005-0000

Fecha: 2012-10-18 16:48:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "NUEVOS BENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS CON HETEROARIL".-Clase C07D 417/04.-Expediente número 08-075.144.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 25 de Julio de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **12744**, en relación con la reclamación de materia exceptuada de patentabilidad, la presencia de reivindicaciones relativas a usos, la claridad del capítulo reivindicatorio, la unidad de invención, y el 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.**

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no sería conciso dado que se refiere a un gran número de posibles sustituyentes y significados de los mismos, los cuales no estarían apropiadamente sustentados dentro del capítulo descriptivo.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar **un nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al anterior, el cual se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que este se refiere

a compuestos particulares de la invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** La nueva reivindicación 1 se refiere a un compuesto preferido de la invención, correspondiente al Ejemplo 27, tal como se reclamaba en la reivindicación 16 actualmente presentada, en la cual se han incluido las especificaciones dadas en la reivindicación 1 actualmente presentada.
- **Reivindicación 2.** La nueva reivindicación 2 define los átomos radiomarcados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención de acuerdo con la reivindicación 21 actualmente presentada.
- **Reivindicación 3.** Se refiere a ciertos átomos radiomarcados preferidos según se reclamaba en las reivindicaciones 22 a 25 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 4.** Reclama compuestos que comprenden átomos radiomarcados específicos de acuerdo con la reivindicación 27 actualmente presentada.
- **Reivindicación 5.** Se refiere al compuesto de la reivindicación 1 que comprende un átomo de ^{11}C de acuerdo con lo revelado en las páginas 107 y 108 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicación 6.** Tiene como base la reivindicación 367 actualmente presentada, en la cual se ha seleccionado un solo compuesto, tal como se muestra en el ejemplo 1 de la página 107 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicaciones 7 y 8.** Estas reivindicaciones se refieren al proceso para obtener el compuesto de la reivindicación 5, en concordancia con las revelaciones del ejemplo 1 de la página 107 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicación 9.** Tiene como base la reivindicación 39 actualmente presentada, modificada para que su dependencia sea congruente con la nueva numeración.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **9 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a realizaciones preferidas de la presente solicitud.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Con respecto al mencionado nuevo capítulo reivindicatorio, me permito señalar que este se constituye en una generalización razonable de las enseñanzas de la descripción de la solicitud, toda vez que se está restringiendo la reclamación únicamente a ciertos compuestos particulares que hacen parte de los ejemplos específicos allí revelados.

En este sentido considero pertinente resaltar que al ser los compuestos reclamados moléculas específicas la persona versada en la materia encontraría completamente claramente la expresión "*donde uno o más de los átomos es opcionalmente un isótopo detectable*" que se encuentra incluida dentro del capítulo reivindicatorio, y entendería que dicha expresión se refiere a la posibilidad de cambiar uno de los átomos de la molécula por un isótopo menos común con actividad radiactiva, el cual puede estar en cualquier posición de la estructura, y cuya principal función es permitir la detección del compuesto empleando instrumentos adecuados para ello.

De esta forma, el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro al reclamar los compuestos de la invención, superando así completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y por lo tanto dicho capítulo se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 41 a 44 y 49 a 51 actualmente presentadas no son patentables dado que se refieren a un método de tratamiento.

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral anterior del presente memorial, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio las mencionadas reivindicaciones 41 a 44 y 49 a 51 han sido **eliminadas** de la reclamación y ninguna de las nuevas reivindicaciones está dirigida a métodos de tratamiento.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

De manera similar, el Señor Examinador objeta las reivindicaciones 38 y 46 a 48 actualmente presentadas, toda vez que estas reclaman usos de los compuestos de la invención.

En este sentido, me permito resaltar que las señaladas reivindicaciones 38 y 46 a 48 fueron **eliminadas** y no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial.

6. **UNIDAD DE INVENCION.**

De otra parte, el Señor Examinador señala que la solicitud en estudio carecería de unidad de invención, dado que según su opinión esta se refiere al menos a dos grupos inventivos según sea el núcleo central de los compuestos, en particular el anillo unido al benzotiazol, es decir, cuando dicho anillo corresponde a piridina y cuando dicho anillo es una pirimidina.

A este respecto me permito resaltar que **el nuevo capítulo reivindicatorio anexo al presente memorial se refiere en particular a compuestos que poseen el mismo tipo de núcleo central, un benzotiazol unido a un anillo de piridina, y por lo tanto dicho nuevo capítulo reivindicatorio está completamente cobijado por el mismo concepto inventivo.**

Consecuentemente, el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio se ajusta completamente a las exigencias del Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

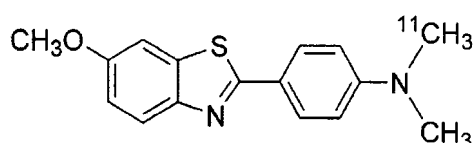
Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos ***Lockhart, A. et al. The Journal Of Biological Chemistry Vol. 280, No. 9, Issue of March 4, pp. 7677-7684, 2005 (D1), Gennaro, R. "Remington Farmacia" Ed. Médica Panamericana, 1995 (D2) y Mathis et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 2740-2754 (D3).***

En conexión con estos documentos el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar los compuestos revelados en D1 o D3 y, tomando el concepto de bioisosterismo revelado en D2, modificar dichos compuestos con el fin de obtener las moléculas que son objeto de la presente solicitud.

Sobre este particular **me permito señalar que ninguno de los documentos citados podría dirigir de manera indefectible a la persona versada en la materia a los compuestos que son objeto de la presente solicitud, máxime cuando dichos documentos no sugieren que al introducir específicamente un átomo de nitrógeno en esta sección estructural de la molécula se obtendrían**

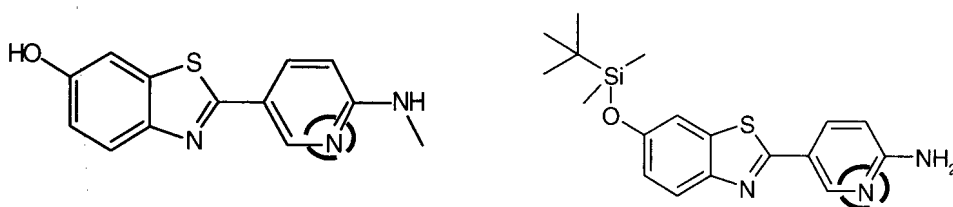
compuestos con alta actividad y una ventajosa baja unión no específica y más rápida aclaración en el cerebro.

De esta forma, aún cuando los documentos D1 y D3 revelan compuestos que se unen a las placas amiloides, dichos compuestos poseen un grupo fenilo unido al anillo de benzotiazol como por ejemplo en el siguiente compuesto:



Compuesto [^{11}C] 9 D3

Contrario a esto, los compuestos reclamados por la presente invención poseen un grupo piridina unido al anillo de benzotiazol:



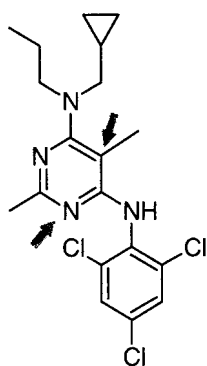
En este sentido **me permito resaltar que ni las enseñanzas de D1 ni las de D3 sugieren el efecto que podría obtenerse al sustituir alguno de los carbonos de dicho grupo fenilo unido al benzotiazol (presente en todos los compuestos allí revelados) por un átomo de nitrógeno, por lo que dichas enseñanzas no conducirían a la persona versada en la materia a que sin lugar a dudas obtuviera la materia reclamada por la presente invención.**

En este punto considero pertinente resaltar que para la persona versada en la materia sería un hecho claro que aún cambios pequeños en la estructura de un compuesto pueden llegar a tener efectos significativos sobre su actividad biológica, especialmente si dichos cambios estructurales afectan el sitio en el cual ocurre la interacción con la molécula biológica objetivo.

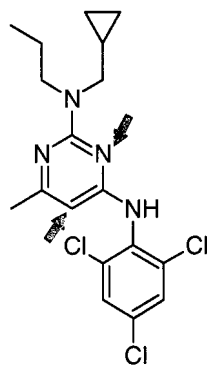
De esta forma, la persona versada en la materia estaría familiarizada con el hecho que el sólo cambio de posición de un heteroátomo dentro del anillo central de un compuesto puede ser significativo dentro de su actividad, tal como se ha encontrado para ciertos Antagonistas del factor₁ de liberación de corticotropina¹. Así, como es evidente de la siguiente figura si el anillo de pirimidina central está

¹ Chen, Chen, et al *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4358-4360

sustituido en las posiciones 4 y 6 por los grupos amino el compuesto tiene una alta actividad inhibitoria, sin embargo si el patrón de sustitución se cambia a las posiciones 2 y 4 el compuesto disminuye 5 mil veces su actividad:



$K_i = 2 \text{ nM}$



$K_i = >10\,000 \text{ nM}$

Así mismo, me permito resaltar que aún cuando documentos básicos en el campo técnico de la invención, como lo es D2, señalen que existen reemplazos bioisostéricos que podrían permitir tener compuestos que mantuvieran la actividad biológica original, la persona versada en la materia reconocería que existen muchas circunstancias en las cuales los reemplazos bioisostéricos resultan en una disminución de la actividad biológica del compuesto dependiendo de la manera en que este interactúe con la molécula biológica objetivo.

En este sentido me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería claro que la interacción de un medicamento con su molécula biológica objetivo está mediada por un gran número de factores, tal como por ejemplo se señala en el mismo documento D2 citado por el Señor Examinador: "*Se debe reconocer que un número de factores pueden afectar la interacción de un medicamento con un receptor, incluyendo distancias interatómicas, forma, tamaño, configuración absoluta, rigidez, flexibilidad, y distribución de carga. Algunos o todos de estos factores juegan una parte en la consideración del diseño de un medicamento. Normalmente para empezar el proceso de diseño de medicamentos al nivel de receptores o enzimas, las variables tales como absorción, transporte metabolismo y excreción son descartados temporalmente con el fin de optimizar la afinidad y la potencia. Sin importar como el químico médico escoja modificar la estructura, el proceso de desarrollar un medicamento es muy complejo...*"²

De esta forma, la interacción de un medicamento con la molécula sobre la cual va a actuar dependerá directamente de diversos factores fisicoquímicos de la

² Gennaro, A Editor "Remington: The Science and practice of Pharmacy" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000. Pág. 464.

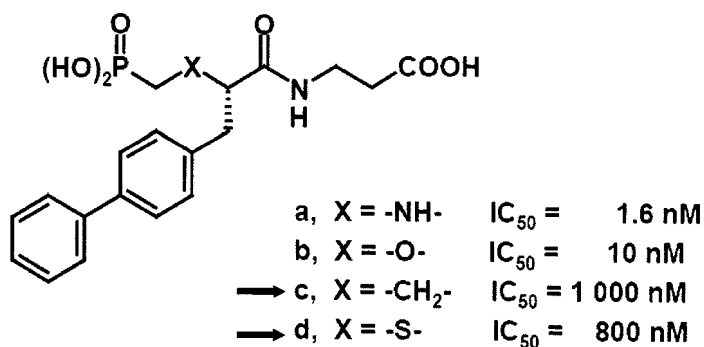
molécula, como su capacidad de formar puentes de hidrógeno, su polaridad, su conformación tridimensional, su estereoquímica, su acidez o basicidad, entre otros.

Por lo tanto todos estos factores deben ser tenidos en consideración cuando se realiza modificaciones dentro de una molécula buscando un bioisómero, tal como lo señala Thornber³: "al hacer un reemplazo bioisostérico, los siguientes parámetros del grupo a ser cambiado pueden ser considerados: tamaño, forma (ángulos de enlace, hibridación), distribución electrónica (polarizabilidad, efectos inductivos, carga, dipolos), solubilidad lipídica, solubilidad acuosa, pK_a , reactividad química (incluyendo probabilidad de metabolismo), capacidad de uniones de hidrógeno." **"Es poco probable que un reemplazo bioisostérico deje todos estos parámetros sin perturbar"**. (Resaltado fuera de texto).

Claramente, al depender directamente de la forma de interacción del medicamento con su molécula objetivo, un remplazo bioisostérico que es útil para un sistema específico pero no necesariamente lo será para otro.

Por ejemplo, es ampliamente conocido que una serie isostérica es $-NH-$, $-CH_2-$, $-O-$, y que el $-O-$ puede a su vez ser reemplazado por $-S-$. Sin embargo, si la interacción del medicamento con la molécula biológica objetivo se realiza por medio de puentes de hidrógeno en la sección específica de la molécula que es modificada, este tipo de reemplazos podría conducir a una disminución significativa de la actividad.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a compuestos probados como inhibidores de neuropeptidasa neutral (NEP 24.11)⁴, los cuales son mostrados en la siguiente figura:



³ Thornber, C. W. "Isosterism and Molecular modification in drug design" Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-580.

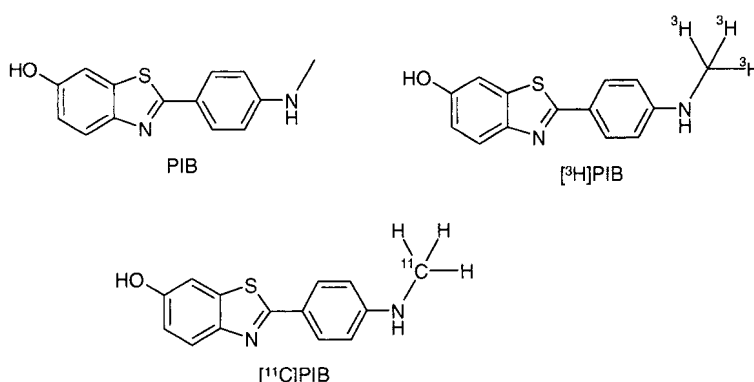
⁴ Kubinyi, Hugo, "Drug Design Course" Lecture 5, "Hydrogen Bonds and Biological Activities", Sao Paulo 2002. <http://www.kubinyi.de/>

En conexión con lo anterior es pertinente resaltar que el sólo hecho de reemplazar el grupo amina original por un puente éter disminuye ligeramente la actividad, aún cuando ambos átomos son polares y poseen electrones desapareados que pueden estar disponibles para una interacción con el hidrógeno. Por otro lado la disminución en la actividad es aún más notable cuando se sustituye el grupo amino por un puente metileno, el cual claramente no puede formar puentes de hidrógeno, conduciendo a una disminución significativa de la actividad (casi mil veces menos con respecto a $-NH_2-$ y 100 veces con respecto a $-O-$). El mismo comportamiento se observa si se sustituye el puente éter por uno de tioéter, toda vez que el átomo de azufre a pesar de ser del mismo grupo en la tabla periódica que el oxígeno, no forma puentes de hidrógeno (razón por la cual el metanotiol es un gas a temperatura ambiente y el metanol es un líquido).

En vista de lo anterior, **para el caso que nos ocupa me permito resaltar que claramente la persona versada en la materia reconocería que no sería predecible el efecto que tendría el remplazar un átomo de carbono dentro del anillo de fenilo unido al benzotiazol, aun cuando se dicho remplazo se haga por un átomo considerado como bioisótero.**

En conexión con este hecho me permito señalar que el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que los compuestos de la invención poseen una ventajosa menor unión no específica y una más rápida aclaración en el cerebro, en comparación con los compuestos del arte previo, lo que permite tener una relación señal/ruido alta y con ello una evaluación más acertada de la cantidad de placas amilodes en el paciente.

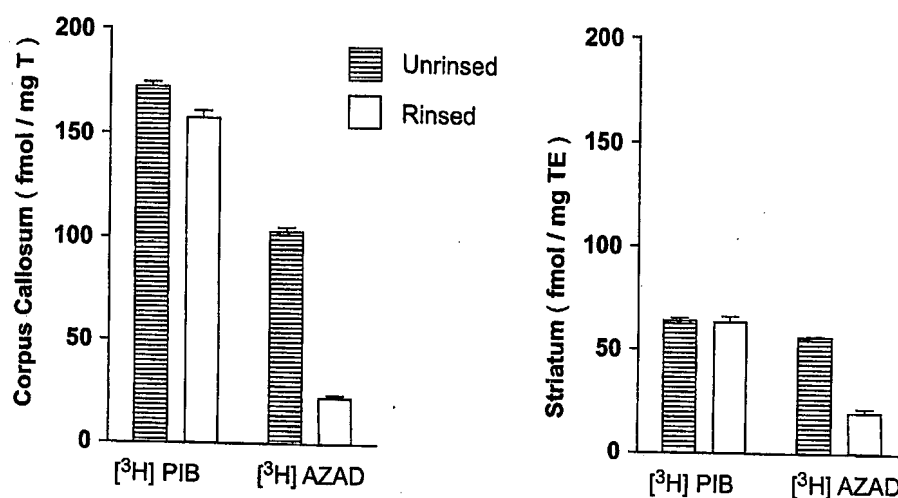
De esta forma, el solicitante ha comprobado esta mejorada actividad con respecto a los compuestos del arte previo tal como es evidente de los Ejemplos biológicos de las páginas 108 a 117 y las figuras de la descripción de la solicitud, donde se emplean compuestos comparativos que incluyen un fenilo unido al benzotiazol tal como se revelan en D1 y D3 (ver página 109 de la descripción de la solicitud):



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Así, dentro de los mencionados ejemplos de la descripción de la presente solicitud es claro que los compuestos de la invención presentan una menor unión inespecífica y se aclaran más fácilmente del cerebro, lo que permite certificar que únicamente las moléculas que se unieron a las placas amiloides son las que van a ser detectadas por el dispositivo de medida evitando así valoraciones erróneas del paciente, tal como es por ejemplo evidente de las Figuras 7A y 7B de la descripción de la solicitud (PIB = compuestos del arte previo, AZAD= compuestos de la invención):



En este sentido me permito resaltar que este comportamiento de ninguna manera sería evidente a partir de los documentos citados máxime cuando ninguno de ellos sugiere cuál podría ser el efecto de tener compuestos que tengan un núcleo central de benzotiazol-piridina.

En conexión con lo expuesto anteriormente, 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 patente⁵:

"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

⁵ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

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."

Dentro de este marco de ideas 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 los documentos citados compuestos en los cuales se tenga un benzotiazol específicamente unido a una 3-piridina y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos que estos compuestos tendrían una menor unión no específica y un mejor aclarado en el cerebro, es claro que estos documentos no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que gracias al nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, la reclamación de los compuestos preferidos de la invención es totalmente clara y concisa, sin hacer referencia a usos o a métodos de tratamiento, reclamando materia que comparte el mismo concepto inventivo, y por lo tanto cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos en relación a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos que son objeto de la solicitud en estudio no podrían obtenerse de manera evidente a partir de las enseñanzas de estos documentos, y que la persona versada en la materia mucho menos podría a partir de estas revelaciones predecir el efecto mejorado que dichos compuestos exhiben con respecto a la baja unión no-específica y al alto aclarado en el cerebro, por lo que es indiscutible el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud en estudio frente al arte previo más cercano.

9. Anexo me permito presentar copia de las páginas **120 y 121** que corresponde al **nuevo capítulo reivindicatorio**, que se discutió en el presente memorial, constituido por **9** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com



ALICIA LLOREDA RICAURTE

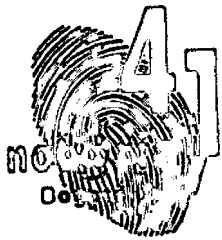
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



República de Colombia

Papel de seguridad para diligencias notariales

Jeimy Nelly
Morales Beltrán
C.C. 1.015.393.013
V.Ba. _____



NOTARÍA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fé de
que compareció personalmente: _____

Alicia Noredda Ricarte identificada(o) con:

cc número: 39690713 y Tarjeta

Profesional número: _____ del Consejo Superior de la
Judicatura, quién autentificó la firma puesta por ella (él) misma(o)
en el documento al que es lo anexa la presente diligencia.

Autorizada en Bogotá al(os):

08 OCT. 2012

El (La) Notario (a);

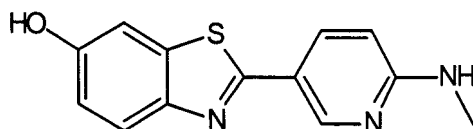
Blanca Arango
García Montoya
C.C. 39.781.043
V.Ba. _____



Reivindicaciones

1. Un compuesto 2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol

5



donde uno o más de los átomos es opcionalmente un isótopo detectable; como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

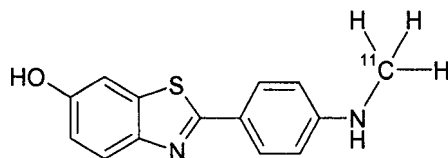
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde uno a tres de los átomos representa un isótopo detectable seleccionado de ^3H , ^{19}F y ^{13}C , o donde uno de los átomos es un isótopo detectable seleccionado de ^{18}F , ^{11}C y ^{14}C .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho uno o más átomos es un átomo radiomarcado seleccionado de ^3H , ^{18}F , ^{19}F , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{120}I , ^{123}I , ^{125}I y ^{131}I .

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicho átomo radiomarcado es seleccionado de ^{18}F y ^{11}C .

20

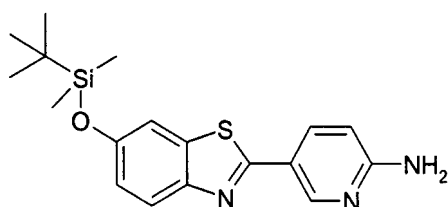
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es [N-Metil- ^{11}C]-2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-1,3-benzotiazol-6-ol



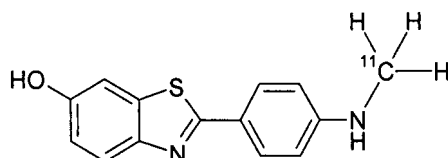
6. como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato o solvato de una sal del mismo.

7. Un compuesto 5-(6-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-1,3-benzotiazol-2-il)piridin-2-amina

30



7. Un proceso para la preparación de: [N-Metil- ^{11}C]- 2-[6-(Metilamino)piridin-3-il]-
5 benzotiazol-6-ol



que comprende reaccionar el compuesto de la reivindicación 5 con yoduro de [^{11}C]metilo.

- 10 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la mezcla de reacción se
calienta y luego se trata con agua.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con un portador farmacéuticamente
15 aceptable.