

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRI.

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010461- -00011-0000

Fecha: 2013-02-05 10:56:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26

Referencia: Expediente No. 09.010.461

Solicitud de Patente de Invención titulada:

"Inhibidores heteroaril bicíclicos de PDE4, y métodos para su síntesis"

Solicitante: Kalypsys, Inc.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO.438
DEL 25 DE SEPTIEMBRE DE 2012, OFICIO NO. 16671 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 09-010461-00010-0000 de fecha 19 de diciembre de 2012:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Título de la invención

Su Despacho menciona que se debe modificar el título puesto que el mismo infiere el uso el cual es una característica no patentable.

De conformidad con la sugerencia del examinador se modifica el título de la siguiente

manera:

"Inhibidores heteroaril bicíclicos de PDE4, y métodos para su síntesis"

De esta forma se da por superada esta observación.

1.2 Excepción a la patentabilidad

Su Despacho establece que el objeto de las reivindicaciones 1-6 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 d) de la Decisión 486.

Con el objeto de atender a la anterior observación informamos a su Despacho que dichas reivindicaciones fueron canceladas.

1.3 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

Así mismo, su Despacho menciona que el uso de las reivindicaciones 29-32 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14.

Con el objeto de atender a la anterior observación informamos a su Despacho que dichas reivindicaciones fueron canceladas.

1.4 Claridad de las reivindicaciones

Su Despacho establece que el pliego reivindicatorio no es claro ni conciso cuando se usa los términos:

"Heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralalquilo: porque no se define el número de miembros presentes en el anillo, y para el caso de los heteroátomos no se define el número y tipo de heteroátomos, además para los compuestos cíclicos que contienen una porción alquilo, no se define el número de carbonos que contiene la cadena.

Aralquilo, arilo, cicloalquilo, ciclo alquilalquilo: porque no se define el número de

miembros que contiene el anillo, además para los compuestos cíclicos que contienen una porción alquilo, no se define el número de carbonos que contiene la cadena (...) acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo (...)

El uso de la expresión "alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido" no son concisas, ni claras porque no limitan el alcance la reivindicación, ni la definen de manera adecuada (...)

El uso de términos "m", "n", "q" y "p" que se define como un número entero 0,1,2, no es conciso, porque dan lugar a una innumerable combinación de compuestos que no se encuentran soporte en la descripción (...)

Su Despacho sugiere que se defina cada término de manera apropiada y restrinja la solicitud a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados.

Por último su Despacho menciona que la reivindicación 28 hace referencia a la descripción, según la expresión "*seleccionado del grupo que consiste en los ejemplos 1 a 14*".

2. Modificación

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante efectuar modificaciones a su solicitud en cualquier momento del trámite sin que se presente ampliación de la invención originalmente presentada, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones. El pliego reivindicatorio que se presenta con éste escrito está totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

En particular se presentan las siguientes modificaciones:

2.1 Los términos heterocicloalquilo y heteroaralquilo se retiraron con el fin de agilizar el trámite de esa solicitud de patente. El término heteroarilo se reemplazó en R6 solamente con el grupo "piridina", y en otro lugar fue retirado con el fin de agilizar el trámite de la presente invención. El sustento para esta modificación se encuentra en la

reivindicación 18 y en las páginas 29 y 30, también como en los muchos ejemplos en los cuales la piridina está en esta posición. El término heterocicloalquilalquilo se ha corregido en R1 solamente en la que la porción del heterociclo se selecciona de piperazina, metilpiperazina, y morfolina y la parte de alquilo se define como C1-C6. Soporte para estas limitaciones pueden encontrarse en la página 30, páginas 22 y 23, y en la página 31 también como en los muchos ejemplos escritos como cadenas del documento SMILES en el cual el alquilo (C1-C6) esta sustituido con piperazina, metilpiperazina, o fenil en ésta posición.

Por lo tanto, el nuevo pliego reivindicatorio claramente define el número de miembros que están presentes en el anillo y claramente especifican el número y tipo de heteroátomos, con relación a los compuestos cíclicos que contienen una porción de alquilo, claramente definen el número de carbonos en la cadena.

2.2 Los términos aralquilo, arilo, y cicloalquilalquilo se han retirado con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud de patente.

El término arilo se modificó en R6 para significar solamente fenilo, el cual por definición tiene 6 carbonos; en otro lugar se retiro para avanzar con el trámite. El sustento para está modificación está en la reivindicación 23 y en la página 25, también como en muchos ejemplos escritos en las cadenas SMILES que caracteriza al fenilo en esta posición. El término cicloalquilo se ha modificado para definir el número de miembros en el anillo como C3-C6. El sustento para esta limitación se encuentra en la página 27.

2.3 Los términos aminoácido, fosfonato, fosfoamida: sus estructuras se retiraron para avanzar con el trámite de ésta solicitud.

2.4 Los términos acilo, acilalquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, carboxialquilo, éter, hereroalquilo, hydroxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo, y aminoalcoxi se han retirado con el fin de avanzar en el trámite de ésta solicitud.

2.5 Los términos alquilo inferior, aminoalquilo, y carboxialquilo, se corrigieron para definir el número de carbonos permitidos en la cadena como C1-C6.

Sustento para éstas limitaciones pueden encontrarse en la descripción en las páginas 22 y

23, página 26, página 24, y página 31.

2.6 El término "alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido" en R6 de la reivindicación 7 se modificó de tal forma que ahora se menciona como "alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo y halógeno". Sustento para ésta limitación viene de los muchos ejemplos que presenta los sustituyentes metilo y halógeno (donde el halógeno está definido en la descripción y es entendido por aquellos medianamente expertos en la técnica seleccionados de flúor, cloro, bromo, y yodo).

Lo anterior limita el alcance de la reivindicación en el número y tipo de sustituyentes que pueden aparecer en R6, y lo definen apropiadamente.

Los términos "m", "n", "q" y "p" se han retirado para avanzar con el trámite de la solicitud.

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en las reivindicaciones 7, 18, y 23, las reivindicaciones 8-15, 17, 19-22, y 24-27 fueron canceladas.

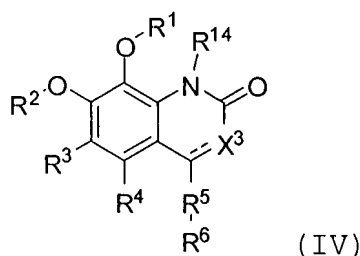
2.7 Así mismo, el examinador podrá notar que se incluyó en el nuevo pliego reivindicatorio reivindicaciones dirigidas a composiciones farmacéuticas de los compuestos de formulas VI y VII. Estas reivindicaciones se encuentran sustentadas en la memoria descriptiva originalmente presentada.

2.8 Con respecto a la observación de su Despacho que menciona que la reivindicación 28 hace referencia a la descripción, según la expresión "seleccionado del grupo que consiste en los ejemplos 1 a 14", informamos a su Despacho que esta observación se supera con el nuevo pliego reivindicatorio, ya que dicha expresión se reemplazó con las estructuras químicas correspondientes.

2.9 Con relación a la sugerencia de su Despacho que se defina cada término de manera apropiada y restrinja la solicitud a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados, me permito informar que el nuevo pliego reivindicatorio se limitó de manera considerable.

Con respecto a la siguiente afirmación enunciada por su Despacho:

"... en la descripción se encuentran soportados los siguientes compuestos a los cuales el solicitante puede tener en cuenta para su respectiva restricción:



- R1* *ciclopentil, metilciclopropil, 6-hexanoico, isobutoxi, dimetilamino butil, dimetilaminopentil*
- R2* *Metil*
- R3* *H*
- R4* *H*
- R5* *-O-, -NH*
- R6* *3,5-dicloropiridina, 3,5-dimetilpiridina,*
- R14* *H, metil, hidroxietil, dimetilaminoetil,*
- X3* *CH₂, CHBr*

Respetuosamente, mi representada no está de acuerdo completamente con la anterior limitación ya que en la solicitud en estudio hay suficiente sustento para otros compuestos no contemplados por el examinador. En particular, se presentan argumentos del por qué *R1* también puede ser heterocicloalquilalquilo:

La solicitud internacional PCT/US2007/072919 que corresponde a la fase nacional en Colombia Solicitud No. 09.010.461 reivindica prioridad de dos solicitudes Estadounidenses provisionales presentadas el 7 de julio de 2006 y enero 26 de 2007. En el momento de la presentación de la PCT en julio 6 de 2007, la química medicinal estaba en desarrollo y las relaciones estructura-actividad estaban bajo estudio exploratorio. Originalmente, mi representada estaba explorando compuestos con un núcleo de cumarina. El núcleo de quinolona que se reivindica en este caso fue un desarrollo posterior; por lo tanto, solamente pocos de los compuestos planeados en esta serie han sido sintetizados y probados, y fueron

agregados a esta divulgación, en los meses finales antes de presentar la PCT. Originalmente, mi representada había planeado presentar todos estos compuestos en una sola solicitud. Sin embargo, como la fecha de presentación estaba muy cerca, se tomó una decisión de dividir las cumarinas y las quinolonas en dos casos separados. El caso de la cumarina no fue presentado por fuera de los Estados Unidos.

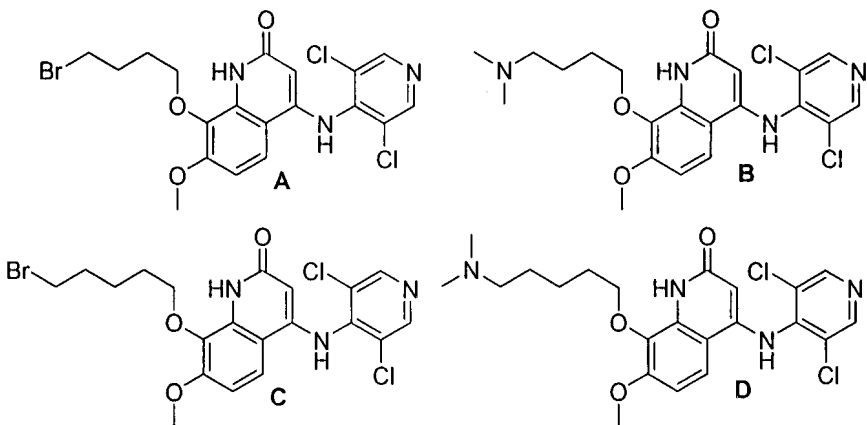
Mi representada, sintetizó eventualmente los compuestos de *cumarina* con un heterocicloalquilalquilo en R1, pero estos se presentaron en otro caso. Nuestro cliente tuvo toda expectativa que este sustituyente sería exitoso también en el núcleo de quinolona. Anexamos la segunda solicitud provisional de prioridad, de modo que el examinador puede ver que esta contiene los compuestos proféticos que tienen, separadamente, un núcleo de quinolona o un heterocicloalquilalquilo en R1 (ver también "K0059-102-US SMILES structures," marcados en rojo). En el momento de la presentación de la PCT, mi representadas solo tuvo tiempo para sintetizar unos pocos compuestos de quinolona, los cuales son representados como Ejemplos en este caso; y ninguno de los compuestos hechos y probados tenía un heterocicloalquilalquilo en R1.

Sin embargo, los compuestos heterocicloalquilalquilo de este tipo fueron concebidos de, como se evidencia por los compuestos del documento en formato de cadena SMILES de las páginas 72-116 de la solicitud en estudio. Antes de que la solicitud PCT/US2007/072919 fuera presentada correspondiente a la fase nacional en Colombia 09.010.461, mi representada diseñó esta lista de compuestos que pueden ser hechos y probados por los métodos descritos en la solicitud. Se anexa, para conveniencia del examinador una lista de los compuestos actualmente en la solicitud de formato SMILES, ilustrada en formato estructural (ver "K0058 SMILES"). Por favor nótese que la primera quinolona heterocicloalquilalquilo aparece en la línea 4, y se divulgan muchas más. Esto demuestra que para el momento de la presentación de la solicitud PCT de la cual nace la fase nacional CO'461, los inventores contemplaron el heterocicloalquilalquilo en R1.

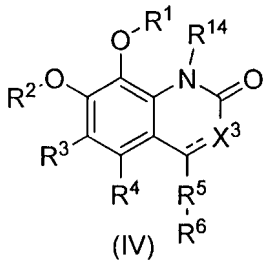
Adicionalmente, la solicitud permite compuestos que tengan heterocicloalquilalquilo en R1. La descripción de la solicitud enseña cómo hacer compuestos que tengan heterocicloalquilalquilo en R1 mediante métodos análogos a aquellos descritos en la presente solicitud. El esquema 2 ilustra un esquema sintético por el cual R1 puede ser remplazado con un sustituyente de escogencia, y los ejemplo 13 y 14 establecen cada

ejemplo de donde esto fue llevado a cabo. Una persona versada en la técnica que lea la especificación vería que la dimetilamina usada en la etapa 2 del ejemplo 13, y en el ejemplo 14, podría ser remplazada por piperazina, metilpiperazina, morfolina y en efecto muchas otras aminas cíclicas, usando reactivos comúnmente disponibles y métodos conocidos en la técnica para producir ejemplos de heterocicloalquilalquilo sustituido.

Específicamente, en el ejemplo 13 de la solicitud presentada, se describe la síntesis de 8-(4-bromobutoxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (que corresponde al compuesto A de abajo), como su conversión al producto de acoplamiento a dimetilamina 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-(4-(dimetilamino)butoxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (que corresponde al compuesto B de abajo). De la misma forma, el ejemplo 14 revela la síntesis del homólogo 8-(4-bromopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (que corresponde al compuesto C de abajo) y su conversión que al producto de adición dimetilamina 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-(5-dimetilamino)pentiloxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (que corresponde al compuesto D en adelante)

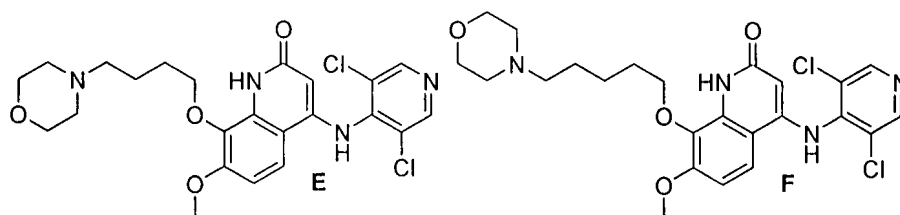


Así, estos son ejemplos que proporcionan compuestos de formula (IV) de la invención en donde R1 es aminoalquilo.



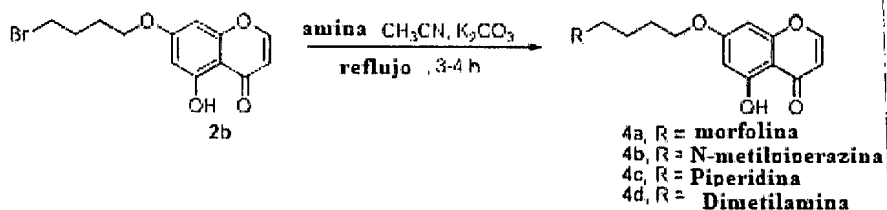
La provisión de análogos (IV) donde R1 = heterocicloalquilalquilo, por ejemplo los

compuestos E y F de abajo, podrían llevarse a cabo a partir de los intermediarios alquilo bromo A y C sin excesiva experimentación, con base en arte previo amplio.



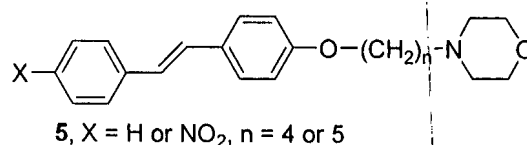
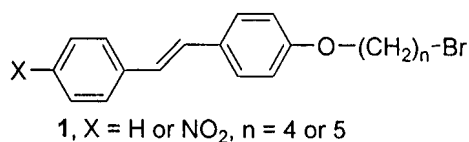
Para E y F, esto podría llevarse a cabo simplemente reemplazando dimetilamina en los ejemplos sintéticos 13 y 14 con morfolina, o al emplear las condiciones de reacción divulgadas en el arte previo. Por ejemplo, Babu et al. [Suresh Babu, K.; Hari Babu, T.; Srinivas, P. V.; Hara Kishore, K.; Murthy, U. S. N.; Rao, J. Madhusudana. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006, 16(1), 221 – 224] divulga la conversión de 4-bromobutil fenil éter 2b a un (dimetilamino) butil fenil éter y 3 (heterocicloalquil) butil fenil éteres diferentes en un rendimiento entre 60-70%, como se describió en la nota a pie de página 17 del documento. Note que las reacciones de sustitución para la dimetilamina acíclica y las 3 aminas cíclicas fueron ejecutadas bajo condiciones similares (base exógena, acetonitrilo como un solvente polar aprótico, calor) y suministraron similarmente buenos rendimientos.

Con base en estos resultados, se pudo esperar que la piperazina se comportara de manera similar.



Adicionalmente, Wyrzykiewicz et al. [Wyrzykiewicz, Elzbieta; Wendzonka, Monika, Kedzia, Bogdan. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 41(4), 519-525] han descrito las condiciones para la adición de una variedad de aminas cíclicas a bromoalquil fenilo éteres, como en la conversión de 4-bromobutil y 5-bromopentil fenilo éteres 1 en los correspondientes productos de adición de morfolina 5 usando la base exógena en el solvente

polar aprótico N,N-dimetilformamida.



Existen muchos otros ejemplos en la literatura que usan otras aminas cíclicas como nucleófilos para la reacción con ω -bromoalquil fenil éteres, para proporcionar el producto de adición de amina cíclica correspondiente. Sin excesiva experimentación, una persona versada en la materia podría fácilmente adaptar estas condiciones de reacción de una variedad de aminas cíclicas con los intermediarios A y C divulgados en los ejemplos 13 y 14 de la solicitud presentada, para suministrar los productos de adición de amina cíclica (IV) con R1 = (heterocicloalquil)alquilo.

Finalmente, la solicitud enseña que los análogos que tienen heterocicloalquilalquilo en R1 serían eficaces.

En la página 72 se establece, “se espera que estos compuestos cuando se hacen tendrán una actividad similar a aquellos que han sido hechos en los ejemplos anteriores”. En las páginas 116 – 120 y en la Tabla 1 se enseña que todos los ejemplos 1 – 14 fueron activos como inhibidores de PDE4. Y aunque el modelo *in vivo* de las páginas 120 – 122 y la Tabla 2 enseñan que los compuestos no fueron activos en el tratamiento de ojos secos en conejos, se encontró después que este modelo no era predictivo. Finalmente, un compuesto que tiene un heterocicloalquilalquilo en R1 ha sido ahora objeto de ensayo en ensayos clínicos en humanos y se ha encontrado que reduce los síntomas tanto de alergias nasales como oculares:

El compuesto 1, que se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 7 y lleva un grupo piperazinilhexilo en R1, fue evaluado en un ensayo clínico en humanos *in vivo*. Los sujetos identificados con síntomas moderados a severos de rinitis alérgica cuando se expusieron a polen de ambrosía fueron aleatoriamente tratados con el compuesto 1 o un vehículo administrados por vía nasal (un rociado con spray 100 μ l en cada ventana de la nariz dos veces por día durante 4,5 días). Los sujetos fueron entonces expuestos a polen de ambrosía en una cámara de exposición ambiental y las anotaciones de los síntomas fueron evaluadas

durante un periodo de 6 horas. Los datos se muestran en la Tabla de abajo.

Cambio de línea de base	Diferencia en el tratamiento entre 1.4% del Compuesto 1 - Vehículo	Efecto principal del tratamiento Valor p
Congestión Nasal	-0.40	0.0169
Anotación Total del Síntoma Nasal	-1.53	0.0121
Estornudos	-0.33	0.0760
Picazón en la nariz	-0.44	0.0237
Escurrecimiento nasal	-0.37	0.0297
Enrojecimiento Ocular	-0.30	0.0219
Picazón Ocular	-0.53	0.0307
Área de sección transversal mínima	-0.05	0.0340

Estos datos, y los argumentos arriba expuestos sustentan, de que el heterocicloalquilalquilo funcionó y tuvo utilidad desde la fecha de presentación de la solicitud Colombiana No. 09.010.461, y por lo tanto, no constituye materia nueva porque simplemente valida la reivindicación original de los solicitantes.

Por las anteriores razones, los solicitantes afirman de manera respetuosa que al menos ciertos grupos heterocicloalquilalquilo, en particular, piperazinil, metilpiperazinil, y morfolinil, si tienen soporte en la solicitud tal como se presentó y son adecuados para ser incluidos en el grupo R1 tal como se modificó. Por lo tanto, se solicita respetuosamente la aceptación por parte del Examinador.

3. Requisitos de novedad y nivel inventivo

3.1 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 7-8 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que los documentos **D1**¹ (Vetrivel Nadaraj et al Arkivoc), **D2**² (F. O'donnell et al Analytica), **D3**³ (Platonov V et al Russian Journal of Applied Chemistry), y **D4**⁴ (Hisashi Ishii et al) afectan la novedad de las reivindicaciones 7-8 de la presente solicitud por cuanto:

“Las características esenciales de la composición de la reivindicación 7 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual divulga compuestos de derivados de quinolina, los cuales tienen actividad antiinflamatoria, donde R1 el equivalente de R3 de la actual solicitud es H, OCH3, CH3, R2 el equivalente de R2 de la actual solicitud es H o OCH3, y R3 el equivalente de R1 es H, OCH3 o CH3; también se observa que la posición de R4 de la actual solicitud es sustituida por un H, la posición de R5 es un -O-, la posición de R6 es un metilo y la posición de X3 es -CH- y la posición de R14 es H o metilo.

En consecuencia, la reivindicación 7 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 7 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual divulga compuestos de derivados de quinolina, donde R4 el equivalente de R3 en la actual solicitud es H, R3 el equivalente de R2 en la actual solicitud es OCH3, R2 el equivalente de R1 en la actual solicitud es, OCH3, R5 el equivalente de R4 es H, R6 equivalente de R5 y R6 es OH, OCH3, OCH2CH3, OCOCH3, y la posición X3 es CR7 donde R7 es H, CH3, halógeno, R1 el equivalente de R14 es H, CH3.

En consecuencia, la reivindicación 7 no es nueva ó carece de novedad.

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 7 habían sido

¹ Microwave-assisted synthesis of quinoline alkaloids: 4-Methoxy-1-methyl-2-quinolinone and its analogs pages 82-89

² A study of the analytical behaviour of selected synthetic and naturally occurring quinolines using electrospray ionisation ion trap mass spectrometry, liquid chromatography and gas chromatography and the construction of an appropriate database for quinoline characterization

³ Genetic relationship of organic bases of the quinoline and isoquinoline series from lignite semicoking tars with the initial biological material

⁴ Studien on the alkaloids of rutaceous plants, XIV syntheses of some Hydrogenated Derivates of Skimmianine

divulgadas previamente en D3, el cual divulga compuestos de derivados de quinolina, donde el equivalente de R1 es OCH3, el equivalente de R2 es OCH3, R3 el equivalente de R1 es H, la posición de R4 es sustituida por un H, la posición de R5 es un -O-, la posición de R6 es un metilo y la posición de X3 es -CH-.

En consecuencia, la reivindicación 7 no es nueva ó carece de novedad.

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 7 habían sido divulgadas previamente en D4, el cual divulga compuestos de formula IV de derivados de quinolina, donde el equivalente de R1 es H, la posición de R4 es sustituida por un H, la posición de R5 es un -O-, la posición de R6 es un metilo, acetil y la posición de X3 es =CC2H5 y la posición de R14 es H, CH3.

En consecuencia, la reivindicación 7 no es nueva ó carece de novedad."

3.2 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que D5 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulga un compuesto de fórmula I.

Menciona su Despacho que la diferencia entre el documento D5 y las presentes reivindicaciones es que el compuesto utilizado para el tratamiento de una patología que implica PDE4 tiene un sustituyente alternativo a R14 (...)

Afirma su Despacho que el efecto que logra incluir no es adecuadamente demostrado puesto que en el ensayo in vivo (inflamación de la glándula lagrimal-ojo seco inducido en conejos, se demuestra que todos los compuestos son inactivos (...)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo proporcionar compuestos alternativos a los conocidos en D5 y que sean útiles para el tratamiento de patologías que implican PDE4".

De lo que se concluye que, en ausencia de pruebas de que los compuestos reivindicados en

la presente solicitud pueden encontrar un efecto técnico inesperado, el problema a ser resuelto por la presente solicitud sólo puede ser considerado como la provisión de compuestos químicos alternativos.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría cambios menores de entre las posibilidades que se establecen en D5 en los compuestos de D5 para llegar así al objeto de la reivindicación 7 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Concluye su Despacho que las reivindicaciones 8 a 32 no incluyen características que hagan nueva o inventiva la reivindicación 7, por lo que también carecen de nivel inventivo.

4. Argumentos en favor de la novedad y el nivel inventivo de la presente invención

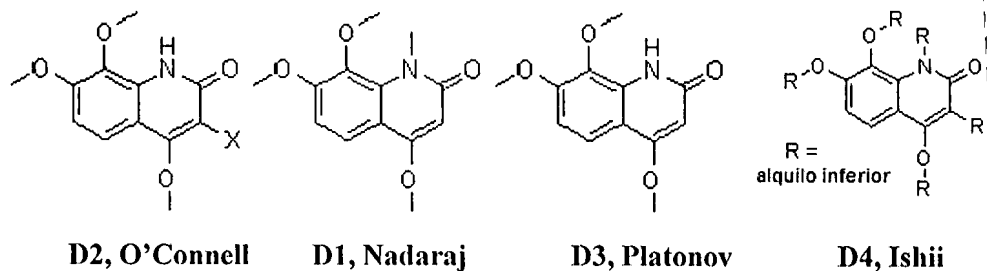
4.1 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”*

En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos D1, D2, D3 ni tampoco D4 constituyen documentos del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud por las siguientes razones:

Tal como lo mencioné anteriormente, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio.

Por otro lado, las estructuras de los compuestos divulgados en D1-D4 se muestran a continuación:



Mi representada resalta que las reivindicaciones han sido modificadas de modo que R6 debe ser seleccionado entre fenilo y piridina, R14 y R19 deben ser cada uno hidrógeno, y R5 debe ser NH. Ya que ninguno entre D1-D4 permite que R6 sea fenilo o piridina, y ninguno entre D1-D4 permite que R5 sea NH, entonces los compuestos de los documentos citados no caen dentro del alcance de las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, mi representada solicita de manera respetuosa que la objeción sea retirada.

4.2 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “*si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

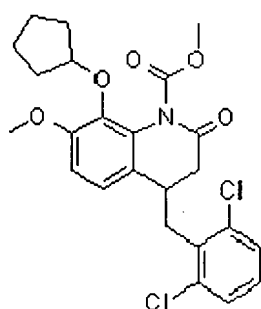
Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en el documento D5 (WO99/32449), por las siguientes razones:

El Examinador afirma que la diferencia entre el documento D5 y las presentes reivindicaciones es que los compuestos de D5 tienen un grupo carboxilo en R14. De manera respetuosa le informo al Examinador que, tal como el Examinador Internacional en el reporte preliminar Internacional sobre Patentabilidad (“IPRP”), falla al no identificar correctamente todas las diferencias entre el compuesto de la referencia citada y los compuestos reivindicados aquí.

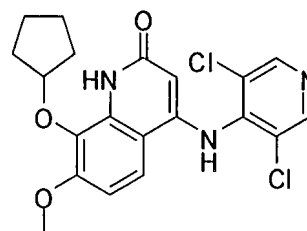
Los compuestos reivindicados no solo difieren en la posición R14 citada, sino también en

otras dos posiciones. En primer lugar, estos difieren en el núcleo bicíclico. En los compuestos reivindicados el núcleo tiene un enlace doble en el anillo que contiene nitrógeno, mientras en el núcleo citado en el IPRP y el examen de fondo Colombiano, no existe. En segundo lugar, difieren en el enlazador R5. En los compuestos reivindicados, este debe ser NH, mientras que en la referencia citada, no puede ser NH sino que debe ser CH₂.

A continuación se muestran el compuesto referencia de la WO99/32449 (izquierda), citado en el IPRP, y el compuesto reivindicado más cercano (derecha):



**Compuesto Referencia
WO99/32449**



**Compuesto reivindicado
K0058-504-CN**

Debido a que el examinador internacional no mencionó estas diferencias, el argumento de que los compuestos reivindicados carecen de nivel inventivo es insuficiente frente a este hecho.

No se da ninguna razón de porque una persona versada en la técnica estaría motivada a efectuar cualquiera de estos tres cambios con una expectativa razonable de éxito, por no hablar de los tres, como lo hicieron los solicitantes de la solicitud en estudio. Similarmente, los solicitantes afirman de manera respetuosa que la objeción hecha por el examinador es insuficiente, y por esa sola razón se solicita que sea retirada.

El Examinador también argumenta que las reivindicaciones no son creíblemente inventivas frente a las referencias citadas porque esos ensayos y datos de los folios 244-246 demuestran que los compuestos son inactivos. Los argumentos para superar ésta observación se presentaron en el numeral anterior 2.9 de éste memorial, pero en resumen, mi representada presenta los siguientes datos de un ensayo clínico en humanos de un compuesto que está dentro del alcance de la Formula V y la fórmula VI:

El compuesto 1, que se encuentra dentro del alcance de la reivindicación 7 y lleva un grupo piperazinilhexilo en R1, fue evaluado en un ensayo clínico en humanos in vivo. Los sujetos identificados con síntomas moderados a severos de rinitis alérgica cuando se expusieron a polen de ambrosía fueron aleatoriamente tratados con el compuesto 1 o un vehículo administrados por vía nasal (un rociado con spray 100 µl en cada ventana de la nariz dos veces por día durante 4,5 días). Los sujetos fueron entonces expuestos a polen de ambrosía en una cámara de exposición ambiental y las anotaciones de los síntomas fueron evaluadas durante un periodo de 6 horas. Los datos se muestran en la Tabla de abajo.

Cambio de línea de base	Diferencia en el tratamiento entre 1.4% del Compuesto 1 - Vehículo	Efecto principal del tratamiento Valor p
Congestión Nasal	-0.40	0.0169
Anotación Total del Síntoma Nasal	-1.53	0.0121
Estornudos	-0.33	0.0760
Picazón en la nariz	-0.44	0.0237
Escurrecimiento nasal	-0.37	0.0297
Enrojecimiento Ocular	-0.30	0.0219
Picazón Ocular	-0.53	0.0307
Área de sección transversal mínima	-0.05	0.0340

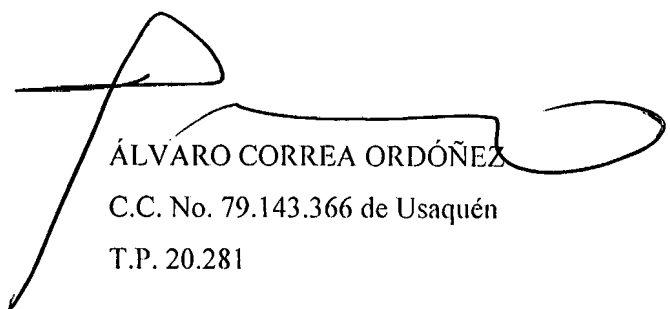
Estos datos demuestran que los compuestos son en efecto eficaces en el tratamiento de enfermedades alérgicas y oftálmicas, a pesar de los datos del modelo en conejos, ahora entendido como no confiable. Los solicitantes, de manera respetuosa, afirman que a la luz de estos nuevos datos, los datos *in vitro* deben considerarse de hecho como datos confiables, y los compuestos tiene utilidad como inhibidores de PDE4.

Por lo tanto, los solicitantes afirman, de manera respetuosa, que el Problema Técnico Objetivo tal como fue formulado por el Examinador, “cómo suministrar compuestos alternativos de aquellos conocidos en D5 y que sean útiles para tratar patologías que impliquen PDE4”, se ha resuelto de manera creíble. Los solicitantes piden de manera respetuosa que se retire la objeción en cuanto al nivel inventivo.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



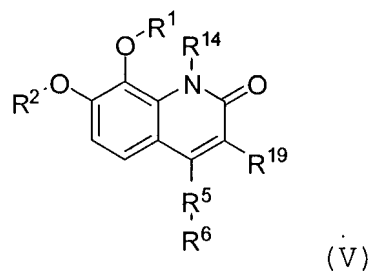
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

- Anexos:
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones
 - Copia de la segunda solicitud provisional del 4 de abril de 2009 (en medio magnético)
 - Estructuras US SMILES K0059-102 (en medio magnético)
 - Formato "K0058 SMILES"
 - Ensayos clínicos en humanos se presentan dentro del texto del memorial

BOGMGT/BOGDMS-#1364109-VI-P2008_000598-0720.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula estructural V



o una de sus sales en donde:

R¹ se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste de C(O)OH -(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂ -(C₁-C₆), NHCH₃ -(C₁-C₆), N (CH₃)₂ -(C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil (C₃-C₆) alquilo (C₁-C₆), piperazinil-alquilo (C₁-C₆), N-metilpiperazinil-alquilo (C₁-C₆) y morfolinil-alquilo (C₁-C₆);

R² es alquilo (C₁-C₆);

R⁵ es NH;

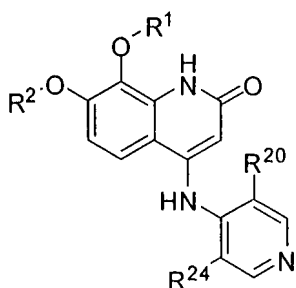
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridina, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de metil y halógeno;

R¹⁴ es hidrógeno;

y R¹⁹ es hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es metilo.

3. Un compuesto de Fórmula estructural VI



(VI)

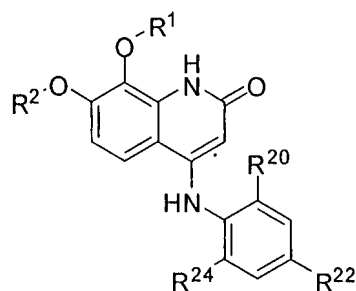
o una de sus sales, en donde:

R¹ se seleccionan del grupo que consiste en isopropilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, dimetilamino butilo, dimetilamino pentilo, dimetilamino hexilo, ácido butanóico, ácido pentanóico, ácido hexanóico, piperazinil-butilo, N-metilpiperazinil-butilo, morfolinil-butilo, piperazinil-pentilo, N-metilpiperazinil-pentilo, morfolinil-pentilo, piperazinil-hexilo, N-metilpiperazinil-hexilo, y morfolinil-hexilo;

R² es metilo; y

R²⁰ y R²⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, y cloro.

4. Un compuesto de Fórmula estructural VII



(VII)

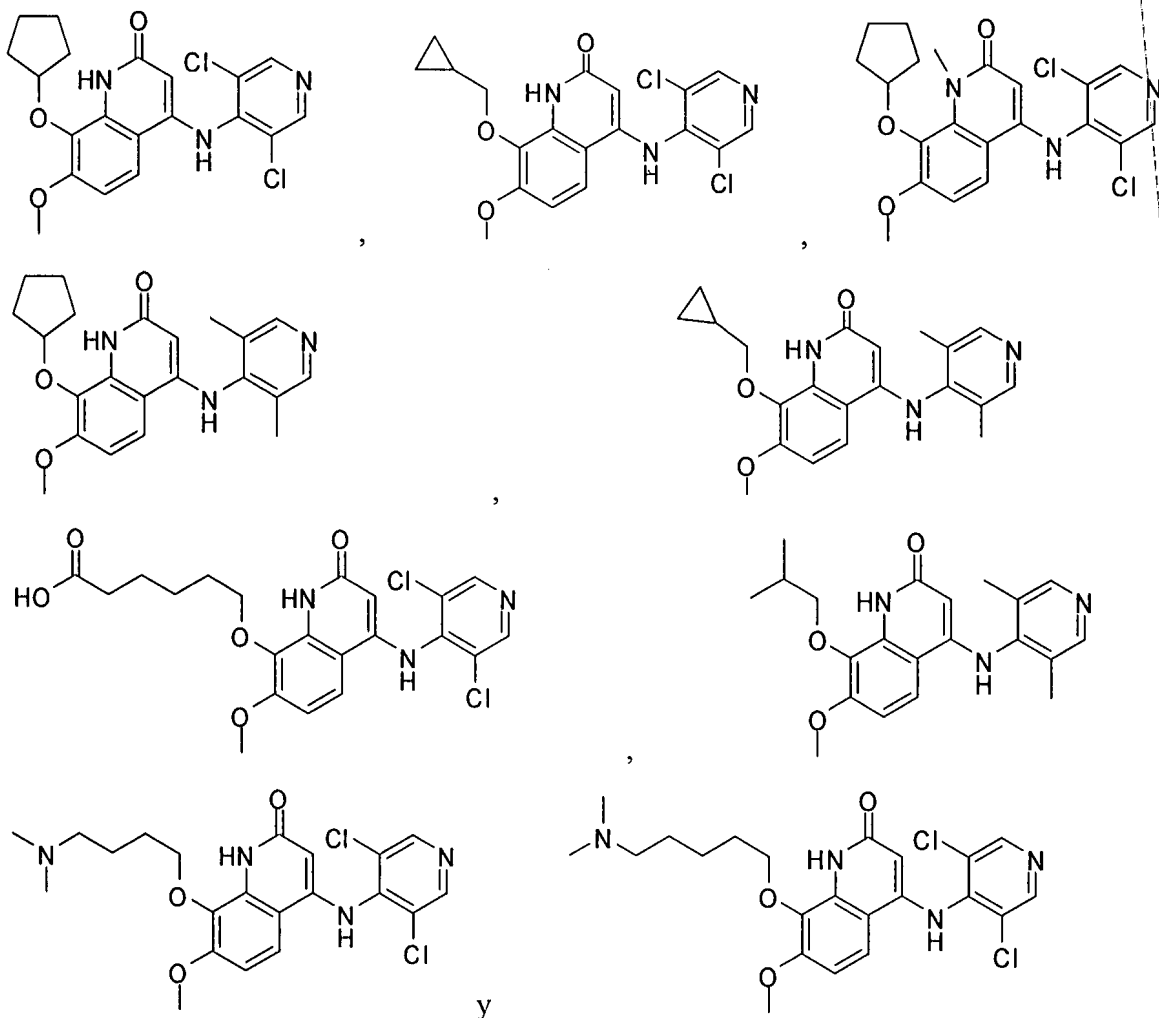
o una de sus sales, en donde:

R¹ se seleccionan del grupo que consiste en isopropilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, dimetilaminobutilo, dimetilaminopentilo, dimetilaminohexilo, ácido butanóico, ácido pentanóico, ácido hexanóico, piperazinil-butilo, N-metilpiperazinil-butilo, morfolinil-butilo, piperazinil-pentilo, N-metilpiperazinil-pentilo, morfolinil-pentilo, piperazinil-hexilo, N-metilpiperazinil-hexilo, y morfolinil-hexilo;

R² es metilo;

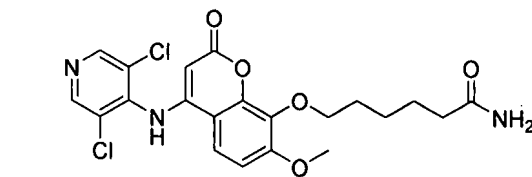
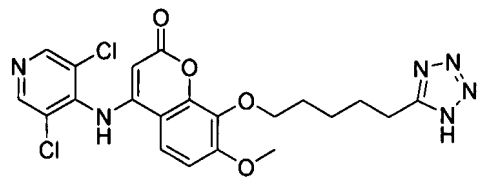
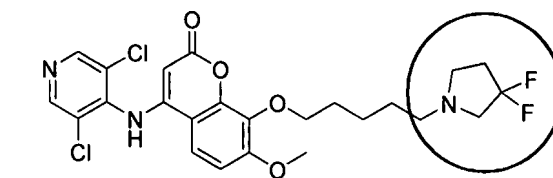
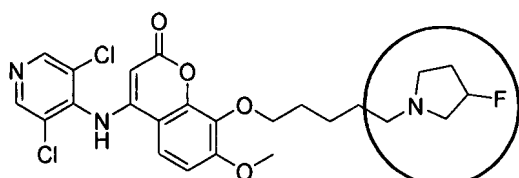
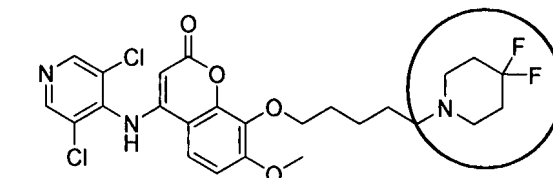
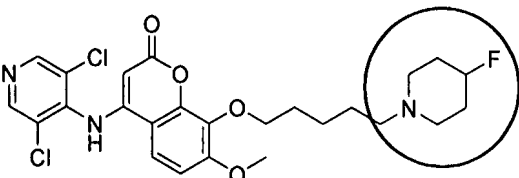
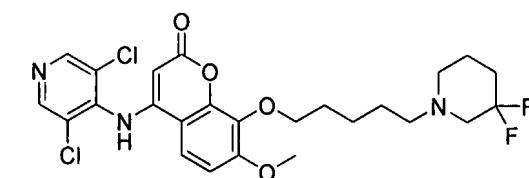
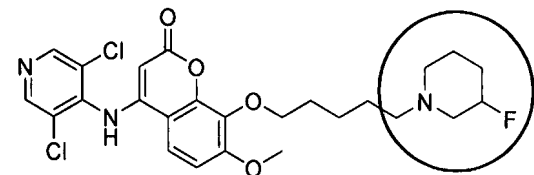
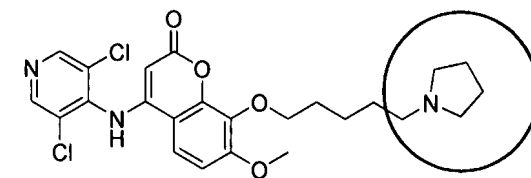
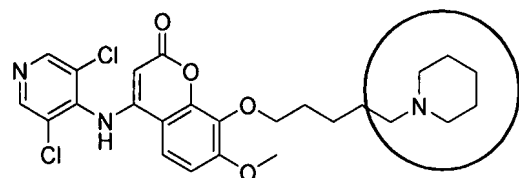
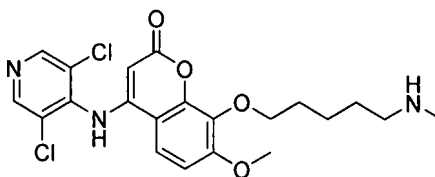
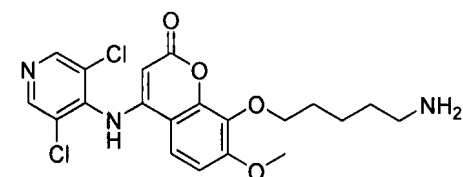
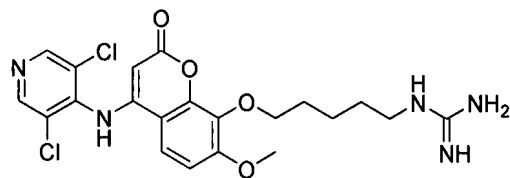
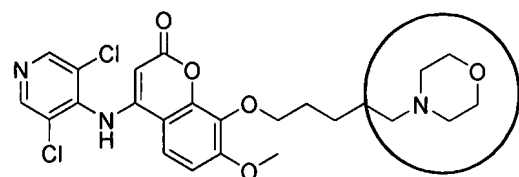
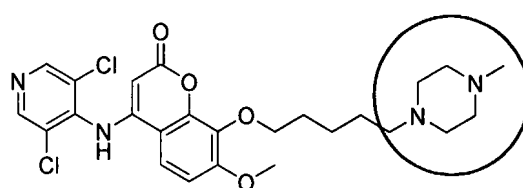
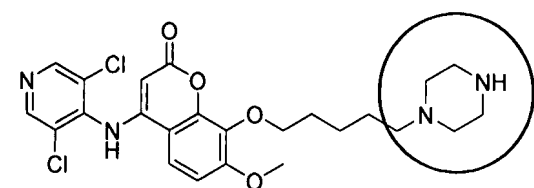
R²⁰, R²², y R²⁴ se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, y cloro.

5. Un compuesto seleccionádo del grupo que consiste de:

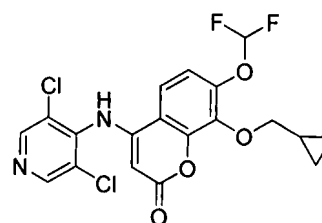
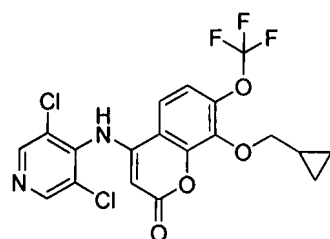
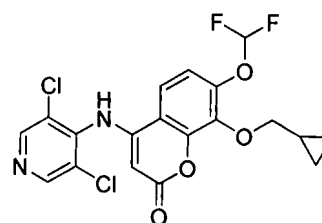
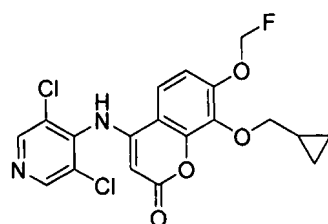
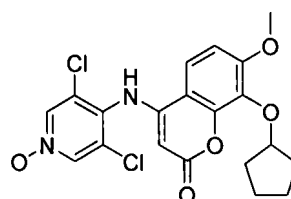
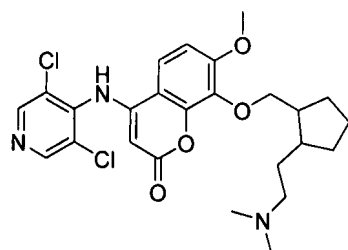
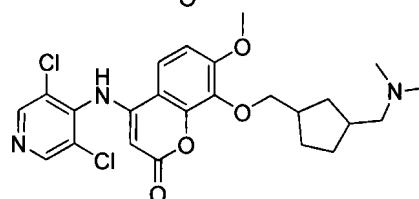
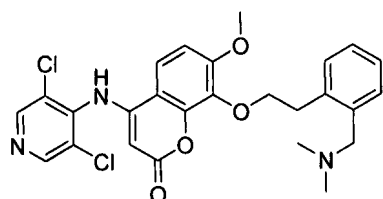
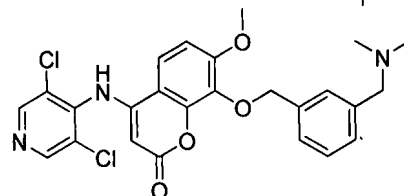
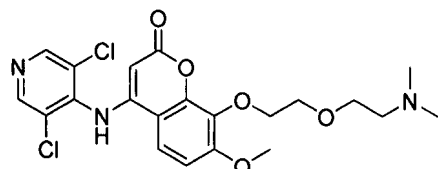
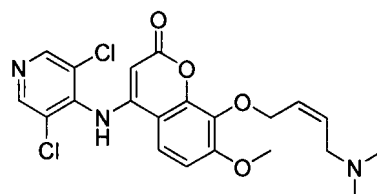
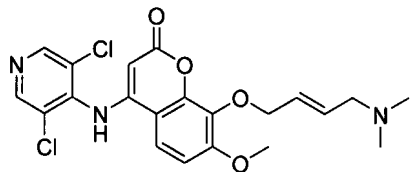
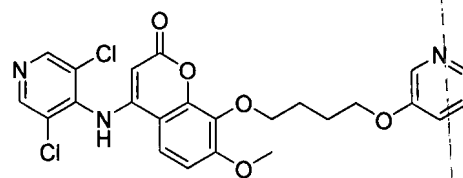
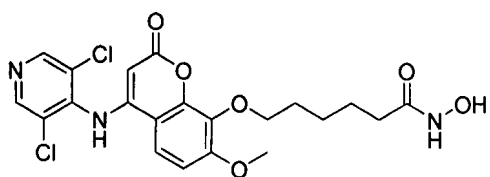


6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se menciona en la reivindicación 1 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se menciona en la reivindicación 3 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se menciona en la reivindicación 4 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

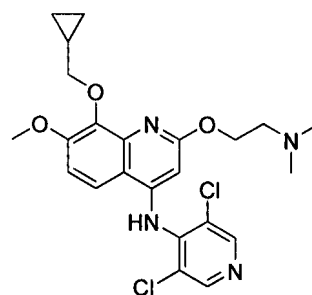
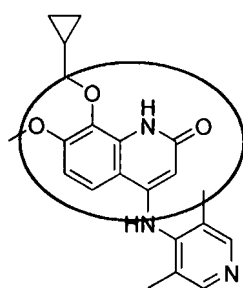
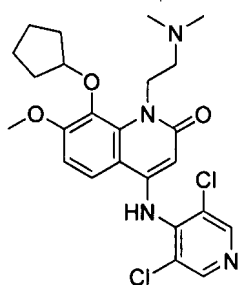
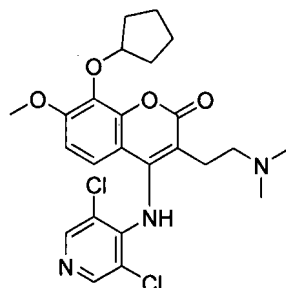
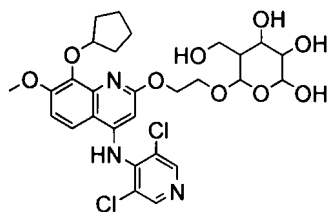
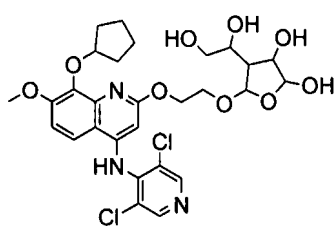
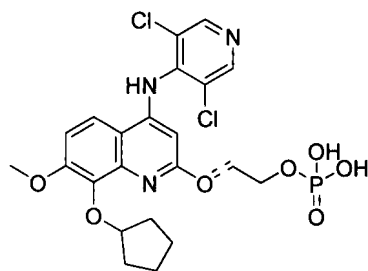
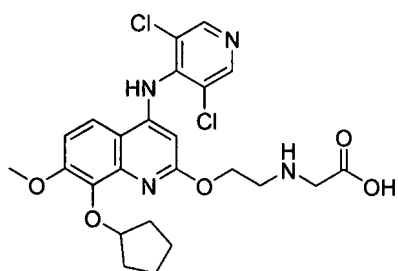
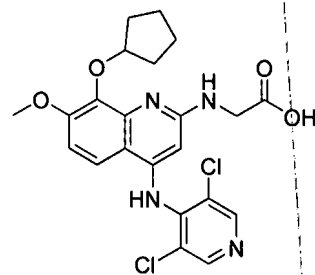
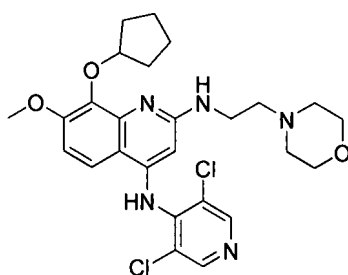
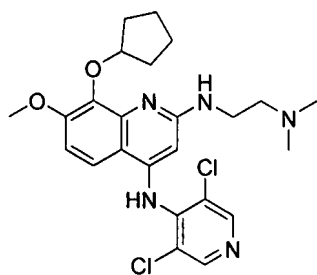
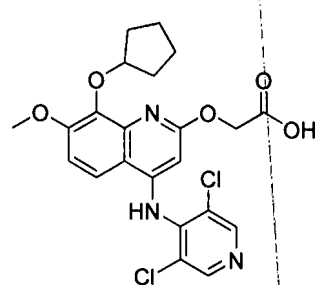
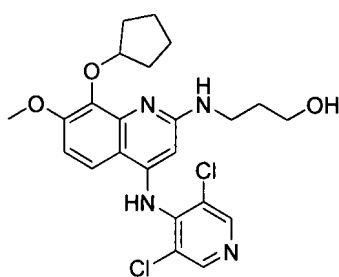
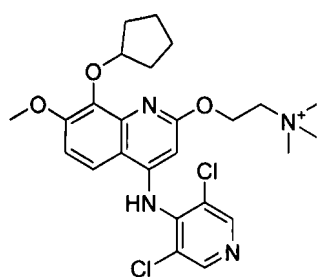
K0058-102-US SMILES Compounds



K0058-102-US SMILES Compounds



K0058-102-US SMILES Compounds



Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	09-10461-11		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:
Anexo CD