

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033100- -00008-0000

Fecha: 2013-02-19 16:35:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Re: PI.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "N-(2-HIDROXIETIL)-N-METIL-4-(QUINOLIN-8-IL-(1-
(TIAZOL-4-ILMETIL)PIPERIDIN-4-ILIDENO)METIL) BENZAMIDA, EL
PROCESO PARA SU SÍNTESIS, ASÍ COMO SU USO PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN".-Clase
C07D 417/14.-Expediente número 09-033.100-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 9 de Octubre de 2012, así como a mi solicitud de plazo de 26 de Diciembre de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 17986, con respecto a la Claridad del capítulo reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador en su oficio antes referenciado frente al capítulo reivindicatorio presentado para la solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio con el propósito de definir de manera más adecuada el objeto de la presente invención e identificar con mayor claridad y concisión sus características técnicas novedosas e inventivas.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención, como se presenta a continuación:

(i) **Reivindicaciones 1 a 3:** Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 1 a 3 actualmente presentadas las cuales no han sido modificadas.

(ii) **Reivindicación 4:** Corresponde a la reivindicación 11 actualmente presentada en la que ahora se muestran de manera aún más clara cada uno de los pasos que componen el proceso reclamado para la síntesis de N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

Adicionalmente, dicho proceso ha sido restringido a sus realizaciones más preferidas especificando las características técnicas de los demás reactivos utilizados y las condiciones particulares en las que cada etapa del proceso es llevado a cabo.

Sustento para estas modificaciones se encuentra en el texto de las páginas 17 y 18 de la memoria descriptiva de la solicitud y adicionalmente en el Esquema 2 de la mencionada página 18.

Así las cosas, la reivindicación 4 ahora modificada es como se lee a continuación:

"Un proceso para preparar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida que comprende los pasos de:

reaccionar 2-(metilamino)etanol con ácido 4-((1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilideno)bromometil)benzoico en presencia de tretrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o carbonildiimidazol; un catalizador seleccionado de N-metilmorfolina (NMM) y dimetilaminopiridina; y un disolvente adecuado;

para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;

reaccionar el 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo con ácido 8-quinolinborónico en presencia de un catalizador de paladio seleccionado de dihidrógeno diclorobis(di-tert-butil fosfinito-kP) paladato(2-) (POPd), acetato de paladio (II), PdCl₂dppf y PdCl₂(PPh₃)₂;

una base; y

un disolvente adecuado a temperaturas elevadas para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;

desproteger el 4-((4-(N-(2-hidroxiethyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo por reacción con un ácido adecuado en presencia de un disolvente adecuado, para formar N-(2-hidroxiethyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida; y

reaccionar el N-(2-hidroxiethyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida con tiazol-4-carbaldehído en presencia de un reactivo borohidruro adecuado y un disolvente adecuado, para formar N-(2-hidroxiethyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida." (resaltado fuera de texto)

(iii) **Reivindicaciones 5 y 6:** Corresponden a las reivindicaciones 12 y 13 actualmente presentadas, las cuales no han sido modificadas.

(iv) Por ultimo me permito manifestar que las reivindicaciones 4 a 10 ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **6 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a los compuestos preferidos de la invención, a la composición farmacéutica que los contienen y a las realizaciones más preferidas de su proceso de síntesis.

4. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

El señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio basado en los siguientes argumentos:

- Con relación a las reivindicaciones 4 a 11 ese Despacho señala que el proceso allí reclamado no se define mediante características como alguna etapa o alguna condición específica en que debiera realizarse. Sugiriendo en consecuencia definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

Con relación a este señalamiento, en primer lugar me permito manifestar que las reivindicaciones 4 a 10 actualmente presentadas ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio ahora modificado, con lo cual se superan las objeciones que presentó el señor Examinador frente a dichas reivindicaciones.

Por otra parte, acatando el señalamiento realizado por el señor Examinador me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que la reivindicación 4 del capítulo reivindicatorio ahora modificado (reivindicación 11 actualmente presentada) ahora se caracteriza por una serie de pasos que permiten llevar a cabo el proceso reclamado, en donde dichos pasos a su vez se caracterizan por los reactivos,

catalizadores y demás condiciones particulares en las que cada etapa del proceso es llevada a cabo.

Sumado a lo anterior, me permito manifestar que los disolventes, el reactivo borohidrudo, ácidos y bases adecuadas que se utilizan el proceso reclamado, así como las temperaturas utilizadas en cada etapa de dicho proceso no han sido restringidas de manera más particular toda vez que en virtud de las demás especificaciones técnicas que se han hecho para cada uno de los pasos del procedimiento reclamado la persona medianamente versada en la materia reconocería sin ambigüedad los compuestos y temperaturas adecuadas para llevar a cabo cada una de las reacciones químicas que componen los pasos de tal procedimiento de síntesis reclamado por la solicitud en cuestión. Aunado a lo anterior, como la persona versada en la materia reconocerá, una restricción aún mayor de dichos términos constituiría una limitación injusta al objeto de la presente solicitud dado que un competidor podría cambiar los disolventes, ácidos, bases, etc. por otros del mismo tipo o podría variar ligeramente las condiciones de temperatura de reacción de algún paso del procedimiento y podría usufructuar así dicho procedimiento que estaría fuera del alcance de la reclamación hecha por la solicitud (si se restringieran aún más tales compuestos y condiciones de temperatura), pero que seguiría proporcionando un procedimiento para la síntesis de N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida que habría sido obtenido gracias al aporte revelado por esta solicitud.

En vista de lo anterior, es a todas luces evidente que la reivindicación 4 ahora modificada es suficientemente clara.

- Por otra parte el señor Examinador señala que el capítulo reivindicatorio no es claro debido a que emplea los términos "protegida" y "desprotegida" sin definir la serie de pasos, etapas o condiciones características en que deban realizarse.

Con relación a este señalamiento me permito manifestar que esta objeción queda completamente superada en virtud de las modificaciones ahora realizadas al capítulo reivindicatorio, por medio de las cuales los términos "protegida" y "desprotegida" que se encontraban en las reivindicaciones 4 a 10 ya no se encuentran en el capítulo reivindicatorio ahora modificado.

Ahora bien, el paso de desprotección mencionado en la reivindicación 4 ahora modificada es totalmente claro toda vez que muestra los reactivos utilizados para llevar a cabo esta reacción, en donde para la persona medianamente versada en la materia será evidente que la reacción de desprotección realizada consiste en eliminar el grupo carboxilato de *tert*-butilo (t-BOC) del nitrógeno del anillo de piperidina del compuesto en cuestión. De manera similar, las condiciones particulares de reacción,

ácidos y disolventes a utilizar pueden ser establecidos sin ambigüedad por el técnico medianamente versado en la materia pues dicha persona reconocerá que las reacciones de protección y desprotección de compuestos orgánicos son bien conocidas y estudiadas y son comúnmente utilizadas en el campo de la química, tal como se enseña en la página 4 del texto de la descripción de la solicitud y el documento que allí se cita "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª Edición, John Wiley & Sons, 1991. Además, tal como se discutió anteriormente, una restricción mayor a dicho paso del procedimiento reclamado constituiría una limitación injusta a la reclamación realizada por la presente solicitud a la luz de los argumentos expuestos anteriormente.

Como consecuencia de lo anterior, es evidente que el capítulo reivindicatorio ahora modificado es totalmente claro y conciso, superando totalmente las objeciones que frente a la claridad de la solicitud fueron presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico antes referenciado, y ajustándose así totalmente a lo establecido por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el Señor Examinador objeta la altura inventiva de las reivindicaciones 1 y 13 de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO 02094811 (D1)** y **WO 2004101522 (D2)**.

Con relación a la reivindicación 1 el señor Examinador señala que *"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en la presencia de los sustituyentes Et-OH y un grupo metilo en el átomo de nitrógeno de la amida."*

Además respecto al documento D2 argumenta que *"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de fórmula (IA) del documento D2 consiste en la presencia de quinolina y el sustituyente tiazol enlazado a la piperidina."*

Adicionalmente, manifiesta ese despacho que *"la presencia de los sustituyentes Et-OH y un grupo metilo enlazados en el átomo de nitrógeno de la amida presente en la estructura, para la obtención de compuesto con actividad sobre receptores opioides de tipo δ , ya está divulgada en el documento D2."*

En vista de lo anterior ese Despacho concluye que *"la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los sustituyentes Et-OH y un grupo metilo unidos a átomo de nitrógeno de la amida presente en la estructura de fórmula (IA) del documento D2 en el compuesto de fórmula (I) del documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia."*

Por otra parte, con relación a la reivindicación 13 el señor Examinador señala que *"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 13 el compuesto del documento D1 consiste en la presencia de los sustituyentes Et-OH y un grupo metilo en el átomo de nitrógeno de la amida presente en la estructura."*

Adicionalmente, respecto al documento D2 esa Oficina sostiene que *"la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 13 y el compuesto de fórmula (IA) del documento D2 consiste en la presencia de quinolina en la estructura."*

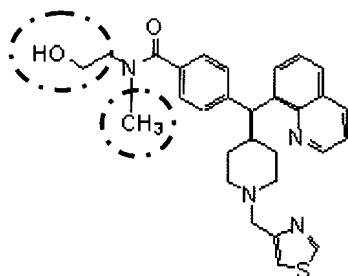
Aunado a lo anterior, ese Despacho añade que *"la presencia de los sustituyentes Et-OH y un grupo metilo enlazados en el átomo de nitrógeno de la amida presente en la estructura, para la obtención de compuestos intermediarios al proceso para preparación del compuesto de la presente solicitud, ya está divulgada en el documento D2."*

Por lo tanto, el señor Examinador concluye que *"la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los sustituyentes Et-OH y un grupo metilo unidos al átomo de nitrógeno de la amida presente en la estructura de fórmula (IA) del documento D2 en el compuesto de fórmula (8) del documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 13 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia."*

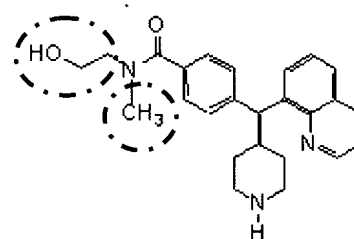
En relación con lo anterior, me permito señalar que si bien es cierto que los compuestos de las reivindicaciones 1 y 13 de la presente solicitud exhiben algunas similitudes estructurales con los compuestos revelados en D1 y D2, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las siguientes consideraciones y argumentos técnicos por medio de los cuales será completamente evidente que tales documentos del estado del arte no contienen alguna sugerencia o evidencia técnica que haya podido servir de guía o motivación a la persona versada en la materia para alcanzar de forma **obvia** o **evidente** los compuestos reclamados por el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este escrito, lo que permite afirmar sin lugar a dudas que los compuestos reclamados por la solicitud en estudio sí cumplen con el requisito de Nivel Inventivo tal como es exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

(a) Para comenzar, me permito señalar que el compuesto objeto de la presente solicitud es el N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida y sus sales farmacéuticamente aceptables e intermediarios del mismo, el cual tiene actividad sobre los receptores opioides tipo δ y resulta útil para el tratamiento del dolor, la ansiedad y la depresión.

De manera particular, los compuestos reclamados por las reivindicaciones 1 y 13 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 1 y 6) que fueron objetados por el señor Examinador tienen las siguientes estructuras químicas:



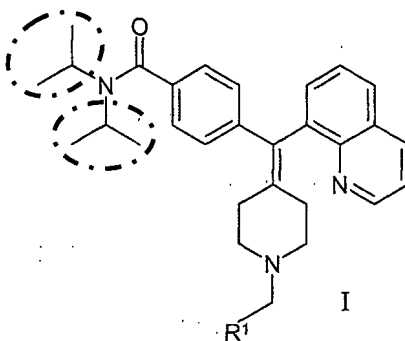
Compuesto de la reivindicación 1 de la solicitud



Compuesto de la nueva reivindicación 6 de la solicitud

A partir de lo anterior es claro que **los compuestos reclamados por la presente solicitud tienen unido un sustituyente Et-OH y un grupo metilo al nitrógeno de la benzamida de los compuestos reclamados.**

(b) Ahora bien, por su parte el documento D1 revela compuestos de la formula general (I) que se muestra a continuación:

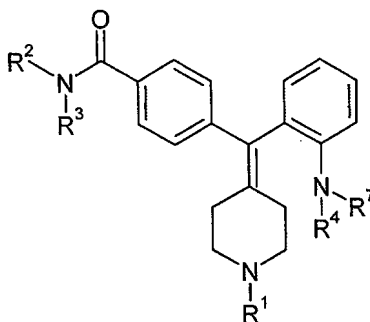


en donde el sustituyente R^1 se selecciona entre fenilo y varios anillos heterocíclicos (véanse las páginas 2 a 5 de D1).

Así las cosas, salta a la vista que **todos los compuestos del documento D1 tienen unidos dos grupos isopropilo sobre el nitrógeno de la benzamida que hace parte de los compuestos allí revelados.**

Por lo tanto, la persona versada en la materia reconocerá que el documento D1 por sí solo no contiene ninguna enseñanza que motivara a la persona medianamente versada en la materia a remplazar de manera **obvia** o **evidente** los dos sustituyentes isopropilo que se encuentran sobre el nitrógeno de la benzamida de tales compuestos de D1 por un sustituyente Et-OH y un sustituyente metilo, para obtener así los compuestos objeto de la presente solicitud.

(c) Por otro lado, el documento D2 revela compuestos de la fórmula Markush (IA)



IA

en donde R^2 y R^3 se seleccionan de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} en donde dicho alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por un gran número de sustituyentes de diferente naturaleza química, dentro de los que se encuentra los alcoholes (-OH).

En este mismo sentido, **me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que todos los 56 compuestos específicos revelados en D2, para los cuales se ensayó su actividad sobre los receptores opiodies de tipo δ , tienen dos grupos etilo como sustituyentes del nitrógeno de la benzoamida que está presente en tales compuestos** (véanse las páginas 42 a 106 de D2).

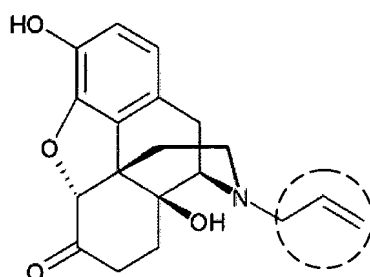
Así las cosas, es evidente que el documento D2 no contiene ninguna revelación particular en donde los sustituyentes del nitrógeno de la benzoamida de dichos compuestos sean un grupo Et-OH y un grupo metilo, razón por la cual la persona versada en la materia notará también que D2 es totalmente silencioso en cuanto a resultados de ensayos de la actividad que podría tener sobre los receptores opiodies tipo δ un compuestos con tales sustituyentes Et-OH y metilo sobre átomo de nitrógeno de la benzamida de dichos compuestos de D2.

En este punto vale la pena 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.

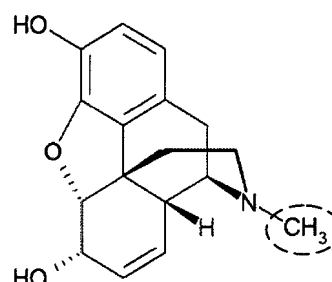
Tan es así, que reemplazos isostéricos pueden proporcionar compuestos con actividad antagonista del compuesto original, *"estas sustituciones conducen no únicamente a productos cuya acción es idéntica a la de los compuestos tomados como modelo, sino a antagonistas también. Muchos ejemplos pueden ser citados de equivalentes de productos naturales, parametabolitos, paravitaminas, parahormonas y*

*miméticos, así como sus antagonistas específicos, antimetabolitos, antivitaminas, antihormonas y líticos.*¹

Un ejemplo de esto lo constituye la naloxona, un fármaco antagonista de los receptores opioides, muy usado en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos. Tal como se aprecia en la figura, la diferencia estructural entre la naloxona y la morfina (un conocido fármaco opioide) es únicamente el remplazo del grupo metilo por un propileno.



Naloxona
(Fármaco antagonista de los receptores opioides)



Morfina
(Fármaco opioide)

Es entonces evidente que un reemplazo de un sustituyente por otro sobre un anillo central, por pequeña que fuere la diferencia entre los sustituyentes, puede cambiar la actividad biológica y el efecto terapéutico de un compuesto toda vez que dependerá claramente del papel que desempeñe esa sección estructural en la interacción del compuesto con su molécula biológica objetivo.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador contiene una enseñanza o sugerencia de que reemplazar los sustituyentes isopropilo que sustituyen el nitrógeno de la benzamida de los compuestos de D1 por los sustituyentes Et-OH y metilo de los compuestos de la formula general (IA) D2 proporcionaría compuestos con actividad sobre los receptores opioides tipo δ y resulta útil para el tratamiento del dolor, la ansiedad y la depresión, máxime cuando el documento D2 ni siquiera contiene una revelación particular de un compuesto con tales sustituyentes Et-OH y metilo sobre el nitrógeno de la benzamida de los compuestos de esta referencia y mucho menos revela resultados experimentales de la actividad de un compuesto con tales sustituyentes sobre los receptores opioides tipo δ .

Consecuentemente, para la persona versada en la materia será evidente que los documentos citados por el señor Examinador, solos o en combinación, no contienen

¹ Korolkovas, Adrejus "Essential of Medicinal Chemistry" 2nd edition, Jhon Wiley & Sons, New York, 1988, página 82.

ninguna enseñanza o sugerencia que hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a modificar de manera **obvia** o **evidente** los compuestos de D1 sustituyendo los grupos isopropilo que se encuentran sobre el átomo de nitrógeno de la benzadamida que hace parte de los compuestos allí revelados por los grupos Et-OH y metilo revelados para los compuestos de formula (IA) de D2, máxime cuando D2 no muestra compuestos específicos que tenga tales sustituyentes; así como a partir de las enseñanzas de D1 y D2 la persona versada en la materia tampoco habría tenido una expectativa razonable de obtener compuestos con actividad sobre los receptores opioides tipo δ al hacer tales modificaciones específicas sobre los compuestos de D1 si se tiene en cuenta que ni D1 ni D2 revelan resultados experimentales de la actividad sobre los receptores opioides tipo δ de un compuesto con tales sustituyentes Et-OH y metilo.

En conexión con lo anterior, 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 patente²:

"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 todo lo anterior, **al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 un compuesto que tenga todas y cada una de las características estructurales de los compuestos reclamados por el capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud, en particular un compuesto que tenga un sustituyente Et-OH y un grupo metilo sobre el átomo de nitrógeno de la benzamida que hace parte de tales compuestos objeto de la presente solicitud; y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de D1 y D2 de que tales compuestos con dichas**

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

modificaciones tendrían actividad sobre los receptores opioides tipo δ y resultarían útiles para el tratamiento del dolor, la ansiedad y la depresión, máxime cuando ni D1 ni D2 revelan resultados experimentales de la actividad sobre los receptores opioides tipo δ de un compuesto con tales sustituyentes Et-OH y metilo, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de los compuestos reclamados por la solicitud en estudio.

Aunado a lo anterior, muy respetuosamente me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que el análisis presentado en el referenciado Concepto Técnico estaría enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, agrupándolas de una manera particular de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente los compuestos así obtenidos resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de un compuesto como los de la presente invención, como la N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, que tiene un sustituyente Et-OH y un grupo metilo sobre el nitrógeno de la benzamida.

Consecuentemente, me permito manifestar que las reivindicaciones 1 y 6 del capítulo reivindicatorio ahora modificado gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D1 y D2 y su combinación. Adicionalmente, las reivindicaciones 2 a 5 del capítulo reivindicatorio modificado (que se adjunta al presente memorial) también conllevan Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de tales documentos D1 y D2 y su combinación, por cuanto se relacionan con la materia objeto de la reivindicación 1.

6. CONCESIÓN DE LA PATENTE EN OTROS PAÍSES

Finalmente y aparte de lo anteriormente mencionado, me permito señalar que la solicitud de patente en cuestión ya ha sido aceptada por otras Oficinas de patentes como por ejemplo la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América y

la Oficina de Propiedad Industrial de la Unión Europea las cuales han concedido las respectivas patentes **US 7,659,286** y **EP 2079735**.

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como una invención susceptible de patentabilidad, que es novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de varias Oficinas de Propiedad Intelectual de países como los anteriormente mencionados, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000.

7. CONCLUSIÓN

Para finalizar me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este sea totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos preferidos de la invención y su procedimiento más preferido de síntesis, de acuerdo con las revelaciones del texto de la descripción de la solicitud.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados D1 y D2, se estableció de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no podría obtener de manera obvia o evidente los compuestos que son objeto de la presente invención a partir de sus enseñanzas y por lo tanto es irrefutable el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud en estudio.

8. Anexo me permito presentar:

- (a) Copia de las páginas **29** y **30** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **6 reivindicaciones**; y
- (b) Copia del documento Korolkovas, Adrejus "*Essential of Medicinal Chemistry*" 2nd edition, Jhon Wiley & Sons, New York, 1988, página 82;

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

9. 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 LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

Lo que se reivindica es:

1. N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus mezclas.

5 2. N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10

4. Un proceso para preparar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida que comprende los pasos de:

15 reaccionar 2-(metilamino)etanol con ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilideno)bromometil)benzoico en presencia de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o carbonildiimidazol;

20 un catalizador seleccionado de N-metilmorfolina (NMM) y dimetilaminopiridina; y un disolvente adecuado;

para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

25 reaccionar el 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con ácido 8-quinolinborónico en presencia de

30 un catalizador de paladio seleccionado de dihidrógeno diclorobis(di-*tert*-butil fosfinito-*kP*) paladato(2-) (POPd), acetato de paladio (II), PdCl₂dppf y PdCl₂(PPh₃)₂;

una base; y

un disolvente adecuado a temperaturas elevadas para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

35

desproteger el 4-((4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por reacción con un ácido adecuado en presencia de un disolvente adecuado, para formar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida; y

5

reaccionar el N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida con tiazol-4-carbaldehído en presencia de un reactivo borohidruro adecuado y un disolvente adecuado, para formar N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

10

5. 4-((4-(N-(2-Hidroxietil)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

6. N-(2-Hidroxietil)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida.

15

DEVELOPMENT OF DRUGS

I. Sources of Drugs

Health, "the state of complete physical, mental and social well-being—and not just the absence of discomfort or disease," is one of the basic human necessities and has been a constant human worry. To preserve health or to restore it, human beings have, since primeval time, made use of a wide variety of resources to avoid and fight disease, principal among these being drugs and related chemicals.

The enormous progress observed in the area of synthetic drugs in the last 40 years tends to obscure the extraordinary role that drugs of natural origin have played, are still playing, and will continue to play in therapeutics. For centuries before people were pondering how to prepare by chemical means compounds useful for the treatment and prophylaxis of a variety of diseases, innumerable biological products were under extensive use. Others were introduced in the nineteenth century and the present one, contemporaneously with the notable development of biological sciences such as medicine and, principally, chemistry, especially in the field of synthesis of organic substances. It may be presumed that with progress in research, dozens and hundreds of active principles extracted from micro-organisms, plants, and animals will enrich the therapeutic arsenal and, in their turn, stimulate chemists to synthesize equal or analogous compounds, especially in consideration of the fact that up to now fewer than 10% of terrestrial plants have been investigated from a phytochemical point of view, and the marine flora and fauna have only recently received the attention they deserve as regards chemical aspects.

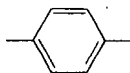
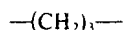
A. Ancient Sources

Analogous to what is occurring at present when an enlightened elite coexists with profoundly ignorant masses, the uncultured classes of some of the ancient peoples had extravagant and absurd opinions regarding the etiology of disease. They believed, for example, that disease was caused by evil spirits or devils, and that the only means of getting rid of a disease was to submit the dwelling of the evil spirit—the patient's body—to all sorts of discomfort and suffering, the thought being that the demon would not put up with the horrible treatment, thus abandoning the body of the diseased, who would then recover. Thus they used to anoint the patient with substances of repugnant odor and appearance, such like urine, feces, and stinking plants, or they resorted to nauseating fumigations.

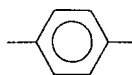
Despite these and other therapeutic measures rooted in mysticism, in which amulets and enchantments, exorcisms, and ceremonial dances all had a part, the basis for the treatment of diseases consisted of drugs of vegetable and animal origin. In view of their ignorance regarding the cause of the disease and the way by which these natural drugs made the symptoms disappear, and trying to establish a relationship between them, some scholars—among them the famous Paracelsus, who lived from 1493 to 1541 and who became the

Table 2.10 (continued)

Spacer Groups



Annular Structures

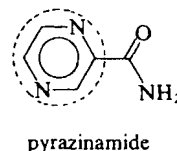
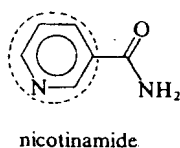
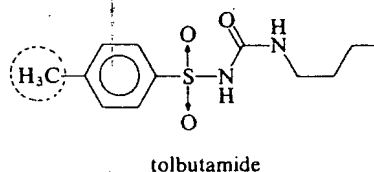
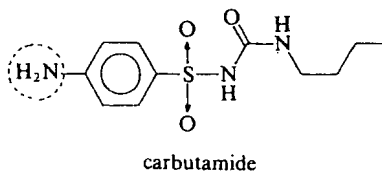
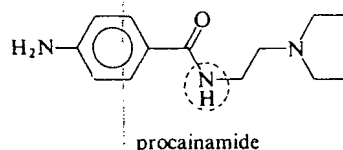
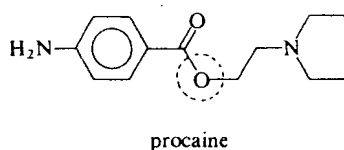


Open Structures



Source: C. W. Thornber, *Q. Rev. Chem. Soc.*, **8**, 563 (1979). Reprinted with permission. Copyright (1979) by The Royal Society of Chemistry.

Although it is not possible to achieve pure isosterism, the principles of isosterism and bioisosterism are extensively used to modify the structure of biologically active compounds. Thornber pointed out that "in making a bioisosteric replacement the following parameters of the group being changed could be considered: size, shape (bond angles, hybridization), electronic distribution (polarizability, inductive effects, charge, dipoles), lipid solubility, water solubility, pK_a , chemical reactivity (including likelihood of metabolism), hydrogen bonding capacity." It is "unlikely that any bioisosteric replacement will leave all these parameters undisturbed." This substitution yields not only products whose action is identical to that of compounds taken as models but antagonists as well. Several examples may be cited of natural product equivalents, parametabolites, paravitamins, parahormones, and mimetics, as well as their specific antagonists, antimetabolites, antivitamins, antihormones, and lytics developed by applying the concept of isosterism:



In recent years, the interchange of Si for C in certain drugs is being studied. The results have been interesting in several cases, such as in derivatives of choline, barbiturates, penicillin, chloramphenicol, meprobamate, and insecticides.