

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-068491- -00010-0000

Fecha: 2016-05-03 11:35:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCf
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 6

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 2-PIPERIDIN-IL-QUINOLINA O 2-METIL-PIRROLIDIN-1-IL-QUINOLINA COMO INHIBIDORES DUALES DE FABP 4/5".-Clase C07D 215/56.-Expediente número 14-068.491.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 22 de Diciembre de 2015 y a mi memorial de plazo de 04 de Marzo de 2016.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **15124**, en relación con el Título de la solicitud, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio 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. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En primer lugar y en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador menciona que el título es general y ambiguo dado que se menciona de forma general el núcleo de aril-quinolina, el cual relaciona todos aquellos compuestos que comprenden dicho núcleo. Frente a esto, el señor Examinador sugiere modificar el título, teniendo en cuenta la materia divulgada por la presente solicitud.

Tomando en consideración esta objeción y de acuerdo a las modificaciones expuestas más adelante en el presente memorial, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"DERIVADOS DE 2-PIPERIDIN-IL-QUINOLINA O 2-METIL-PIRROLIDIN-1-IL-QUINOLINA COMO INHIBIDORES DUALES DE FABP 4/5"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, resaltando el objeto principal de la misma. Por consiguiente, el nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

En segundo lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define de manera más concreta compuestos Derivados de 2-piperidin-il-quinolina o 2-metil-pirrolidin-1-il-quinolina como inhibidores duales de FABP 4/5, los cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva reivindicación 1:** Corresponde a las reivindicaciones 1, 3, 5, 6 y 7 actualmente presentadas, la cual se ha modificado para limitar aún más cada uno de los sustituyentes de los compuestos de Fórmula (I).

En este sentido, los sustituyentes de los compuestos de Fórmula (I) ahora corresponden a:

- R¹ es piperidinilo o metilpirrolidinilo;
- R² es hidrógeno o halógeno;
- R³ es hidrógeno;
- R⁴ es halógeno;
- R⁵ es hidrógeno;
- R⁶ es fenilo;
- R⁷ es -COOH o tetrazol-5-ilo;
- n es cero ó 1;

Adicionalmente, se ha eliminado la referencia a "*ésteres o sales farmacéuticamente aceptables*".

- ✓ **Nueva reivindicación 2:** Corresponde a la reivindicación 11 actualmente presentada, en la cual se ha modificado su dependencia con respecto a la nueva reivindicación 1.
- ✓ **Nueva reivindicación 3:** Corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada, en la cual se ha modificado su dependencia con respecto a la nueva reivindicación 1.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 4-6:** Corresponden a las reivindicaciones 13-15 actualmente presentadas, las cuales se han modificado para mencionar únicamente los compuestos que cumplan con cada una de las características definidas en la nueva reivindicación 1.

Adicionalmente, se ha eliminado la referencia a "*ésteres o sales farmacéuticamente aceptables*" de las reivindicaciones.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **2, 4, 8-10 y 16** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido de igual manera por 6 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a los compuestos derivados de 2-piperidin-il-quinolina o 2-metil-pirrolidin-1-il-quinolina como inhibidores duales de FABP 4/5, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. **Claridad del Capítulo Reivindicatorio.**

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- ✓ "*La reivindicación 1 no es clara porque la expresión "sales o ésteres farmacéuticamente aceptables" no es limitativa, por lo que no permite comprender los alcances de la materia reclamada. Se sugiere a la solicitante eliminar este término del capítulo reivindicatorio y mencionar las características estructurales de los compuestos reclamados de forma concreta.*"

Con referencia a la anterior objeción, de manera atenta me permito resaltar que en el numeral 4.1. se describen cada una de las modificaciones hechas a esta reivindicación, en donde se ha eliminado la referencia a "sales o ésteres farmacéuticamente aceptables" y además se ha limitado notablemente cada uno de los sustituyentes de los compuestos de Fórmula (I). Por lo tanto, amablemente solicito que las objeciones al respecto sean retiradas.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque las definiciones de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 así como la definición de la variable "n" dan lugar a una gran cantidad de compuestos posibles, que no están debidamente soportados por la descripción. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados."*

Teniendo en cuenta la anterior objeción, inicialmente me permito resaltar que la reivindicación 2 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, con respecto a los sustituyentes que conforman los compuestos de Fórmula (I), me permito manifestar que estos han sido modificados y limitados a:

- R^1 es piperidinilo o metilpirrolidinilo;
- R^2 es hidrógeno o halógeno;
- R^3 es hidrógeno;
- R^4 es halógeno;
- R^5 es hidrógeno;
- R^6 es fenilo;
- R^7 es $-\text{COOH}$ o tetrazol-5-ilo;
- n es cero ó 1;

Por lo que es claro, que los compuestos ahora reclamados son precisamente aquellos que cumplen con cada una de estas características y que además encuentran pleno soporte en las enseñanzas de la memoria descriptiva de la solicitud.

De esta manera, solicito que las objeciones al respecto sean retiradas.

- ✓ *"Las reivindicaciones 2, 4, 8 y 9 no son claras porque los términos "heterocicloalquilo", "alquilo", "haloalquilo", "alcoxi" y "alquilos" son generales, por lo que no limitan claramente la materia reclamada. Se sugiere reemplazar dichos términos por definiciones concretas de este sustituyente."*

Con referencia a lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 2, 4, 8 y 9 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Sin embargo, es pertinente resaltar que el capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial no contiene ninguno de los términos objetados por el Señor Examinador. Por lo tanto, se supera la objeción mencionada.

En vista de lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos derivados de 2-piperidin-il-quinolina o 2-metil-pirrolidin-1-il-quinolin como inhibidores duales de FABP 4/5. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 y 2-16 carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO0220488 (D1)** y **WO 2008049047 (D6)**.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que el documento D6 se considera el estado del arte más cercano a la solicitud y además resalta que este documento se refiere a divulga compuestos de quinolina moduladores de receptores X de hígado (LXR) útiles para el tratamiento de enfermedades como aterosclerosis, diabetes tipo I y tipo II, obesidad y desórdenes lipídicos. Por su lado, el documento D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos derivados de quinolinas útiles en el tratamiento de la diabetes, artritis, enfermedades cardiovasculares, falla renal, desórdenes alimenticios y obesidad.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Señor Examinador establece que la diferencia entre los compuestos reclamados de acuerdo a la reivindicación 1 y aquellos divulgados por el documento D6, consiste en los sustituyentes encontrados en la posición 2 de la quinolina, dado que en los compuestos reclamados el sustituyente R¹ corresponde a un cicloalquilo, mientras que en los compuestos divulgados por el documento D6 este sustituyente es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), o N(alquilo C₁-C₆)₂.

En respuesta a lo anterior, me permito resaltar que las dos diferencias principales entre los compuestos de la presente invención de acuerdo con la nueva reivindicación 1 y los compuestos del documento D6 son:

- El grupo arilo en la posición -para- al átomo de nitrógeno (sustituyente R³ en el documento D6 y R⁶ en la presente invención): El documento D6 enseña que el grupo arilo es además sustituido por un grupo R¹⁰ o WA, donde A es otro grupo arilo o heteroarilo. Por lo tanto, los compuestos resultantes comprenderán dos grupos arilo o heteroarilo en adición al núcleo central de quinolina, contrario a lo mencionado por la presente invención, en donde el sustituyente R⁶ en la presente invención solo puede ser sustituido por fenilo.
- El sustituyente R¹ en el documento D6 no puede ser un heteroarilo, como se define para el grupo R¹ en la presente invención.

Ahora, por otro lado, me permito manifestar que el documento D2 se diferencia con la presente invención en lo siguiente:

- La posición orto al átomo de nitrógeno puede ser un alquilo, cicloalquilo, aralquilo o trifluoroalquilo, pero por el contrario, en la presente invención corresponde específicamente a un heteroarilo que contiene Nitrógeno.
- La posición R¹ no puede ser un heteroarilo como se define para R¹ en la nueva reivindicación 1 de la presente invención.

Así entonces, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación o modificación de las enseñanzas del documento D6 mediante las enseñanzas divulgadas en D1, sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué el documento D6 le motivó a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo?

Es más, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera efectuar la modificación mencionada en el núcleo de los compuestos del documento D6, si no existe sugerencia alguna sobre una mejora o efecto sorprendente en referencia a la actividad contra FABP con dicha combinación en el estado del arte previo?

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular combinación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*".

En este sentido 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 la combinación de los documentos D6 y D1 los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención, es claro que los documentos del arte no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 1 y sus respectivas reivindicaciones dependientes presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D6, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir los compuestos derivados de 2-piperidin-il-quinolina o 2-metil-pirrolidin-1-il-quinolina como inhibidores duales de FABP 4/5, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos de Fórmula (I), lo cual es objeto de la solicitud en estudio, no puede ser anticipado y de ninguna manera resultaría evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D6, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **188 y 189** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **6 reivindicaciones**.

8. 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.

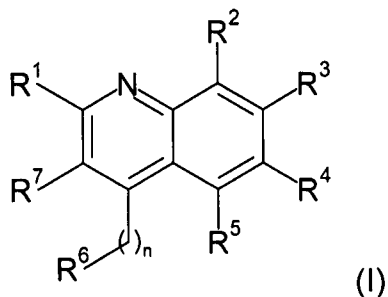
Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



en donde:

R¹ es piperidinilo o metilpirrolidinilo;

R² es hidrógeno o halógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es halógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es fenilo;

R⁷ es -COOH o tetrazol-5-ilo;

n es cero ó 1;

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁷ es -COOH.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁷ es tetrazol-5-ilo.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, elegido entre:
 - Ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
 - Ácido 6,8-dicloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
 - 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
 - Ácido 6-cloro-8-metil-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
 - Ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
 - 6-cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que corresponde a 6-cloro-8-fluor-4-fenil-2-(piperidin-1-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)quinolina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, elegido entre:
- Ácido 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-quinolina-3-carboxílico;
 - 6-cloro-4-fenil-2-piperidin-1-il-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina;
 - Ácido 6,8-dicloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-quinolina-3-carboxílico;
 - 6-cloro-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-3-(1H-tetrazol-5-il)-quinolina.