

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2016/0002632

Asunto: Solicitud de patente para: ***“QUINAZOLIN-THF-AMINAS
HALOGENADAS COMO INHIBIDORES DE PDE1”***

Solicitante: H. LUNDBECK A/S

Fecha de solicitud: 03 de octubre de 2016

RESPUESTA A EXAMEN PRELIMINAR

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 13087, notificado por fijación en lista el 21 de noviembre de 2016, para lo cual pedí plazo adicional el 04 de enero de 2017.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con el fin de atender las observaciones realizadas por la Examinadora de manera preliminar al examen de patentabilidad, el solicitante decide aportar un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 11 reivindicaciones. A saber, se eliminaron las Reivindicaciones 12 y 13.

Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA CLARIDAD

1. La Examinadora señala que las reivindicaciones no son claras ni concisas por las siguientes razones:

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- El Capítulo Reivindicatorio no se encuentra debidamente soportado en la descripción, puesto que las modalidades preferidas hacen referencia a radicales que no evidencian todos los posibles compuestos sino a una generalización especulativa.
- Las definiciones de los radicales X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ hacen referencia a varios y diferentes grupos funcionales, lo que daría lugar a múltiples compuestos.
- La expresión *“sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero”* define los componentes por su función o actividad, pero no por una estructura química o nombre de cada compuesto o componente específico, lo que hace que se obtenga un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.
- Las expresiones *“o,” “uno o más”* y *“opcionalmente”* no permiten delimitar el alcance de la reivindicación.

2. Difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora respecto a la falta de soporte del Capítulo Reivindicatorio en la descripción y a la amplitud dada por las definiciones de los radicales X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, en tanto el inventor tiene derecho a reclamar protección sobre el concepto inventivo en su totalidad, el cual corresponde a un compuesto que tiene la estructura correspondiente al Compuesto (I). De otra parte, si la Reivindicación 1 se redactara en función de componentes definidos con la precisión que sugiere la Examinadora, el alcance proporcionado por dicha reivindicación sería injustificadamente limitado, ya no se ha citado arte previo que afecte la patentabilidad de la invención y, por lo tanto, se privaría al solicitante de lo que por derecho le corresponde por la divulgación de la invención.

3. Quisiera respetuosamente señalar que la interpretación que la Examinadora da a la frase *“sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero,”* es errada, pues el concepto de tautómero no se refiere a una función de una estructura química, sino a una clase de isomería constitucional en la cual un isómero es la interconversión natural del otro, siendo así una característica netamente estructural y no funcional, y dando lugar a un número conocido y limitado de compuestos. Así las cosas, la Examinadora debe también contemplar que la tautomería es una isomería que se da por la interconversión y que no se puede limitar única y exclusivamente la protección a una única forma estructural del compuesto, pues no se puede controlar la tautomería, fenómeno intrínseco de algunas moléculas, y del cual el inventor tiene el derecho de reclamar.

En lo referente a una sal farmacéuticamente aceptable, dicho concepto se refiere también a una característica estructural y ampliamente conocida en el campo farmacéutico, en tanto comprende la forma ionizada de una molécula, en el presente caso del Compuesto (I), y un número anión o catión seleccionado de un grupo definido y limitado de cationes y aniones.¹ Por otra parte, cualquier persona medianamente versada en la materia está en capacidad de entender el alcance de dicha expresión, ya que existen sales ampliamente usadas en la industria farmacéutica y el inventor tiene derecho a reclamar protección sobre el concepto inventivo en su totalidad, el cual corresponde a un compuesto que tiene la estructura correspondiente al Compuesto (I). Si en la Reivindicación 1 se enunciaran las sales específicas con la precisión que sugiere la Examinadora, el alcance proporcionado por dicha reivindicación sería injustificadamente limitado, ya que no son características técnicas esenciales que en el presente caso sean necesarias para distinguir la invención del arte previo, permitiendo que modificaciones de la materia reclamada fuesen evidentes de desarrollar y, por lo tanto, privando al solicitante de lo que por derecho le corresponde por la divulgación de la invención. Por lo tanto, considero la objeción en cuestión superada, en tanto las expresiones a las que se refiere la Examinadora definen claramente los compuestos por características estructurales y no por su función o actividad, y se refieren a un número definido y limitado de compuestos.

4. En cuanto a las expresiones “o,” “uno o más” y “opcionalmente,” me permito respetuosamente aclarar que dichas expresiones son claras para la persona medianamente versada en la materia, pues en el contexto de la invención se entiende que, para que la invención reclamada en la Reivindicación 1 sea reproducible, por ejemplo, se debe escoger uno de los halógenos enunciados para el radical X (expresión “o”), el alquilo C₁-C₄ puede o no estar sustituido (expresión “opcionalmente”), y se debe seleccionar como mínimo un sustituyente del grupo constituido por fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃-C₆, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR₁₀ cuando el alquilo C₁-C₄ se encuentra sustituido (expresión “una o más”). En consecuencia, considero superada la objeción en cuestión.

5. Por todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

¹ Wiedmann, T. S., Naqwi A., Pharmaceutical salts: Theory, use in solid dosage forms and *in situ* preparation in an aerosol, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11 (6), p. 722-734.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087616300514>

III. EN CUANTO AL RESUMEN

1. La Examinadora señala que el resumen es demasiado corto y, por lo tanto, no se ajusta a los lineamientos de los Artículos 26 y 31 de la Decisión 486.

2. Con el fin de atender las observaciones realizadas por la Examinadora en cuanto al resumen, presento junto con este memorial un resumen modificado en donde la expresión “*quinazolin THF-aminas halogenadas*” ha sido reemplazado por la expresión “*derivados de quinazolina N-(tetrahidrofuran-3-il-sustituido)-7-alcoxi-8-halogenados,*” que tiene soporte en la página 49, líneas 19 a 21, del Capítulo Descriptivo. En consecuencia, considero superada la objeción en cuestión.

Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

IV. EN CUANTO A EXCLUSIONES A LA PATENTABILIDAD Y REIVINDICACIONES DE USO

1. La Examinadora señala que el capítulo reivindicatorio presenta usos y excepciones a la patentabilidad que de acuerdo a los Artículos 14 y 20 de la Decisión 486, respectivamente, no son patentables.

2. En respuesta a la observación realizada por la Examinadora respecto a exclusiones a la patentabilidad y reivindicaciones de uso, como se mencionó anteriormente, se eliminaron las Reivindicaciones 12 y 13. Por lo tanto, considero superada la objeción en cuestión.

V. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE REIVINDICACIONES

Presento junto con este memorial el comprobante de pago de tasa adicional para el estudio de 1 reivindicación adicional.

VI. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los Artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

VII. ANEXOS

- 1.** Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones;
- 2.** Nuevo resumen; y
- 3.** Comprobante de pago de tasa por 1 reivindicación adicional.

Señor Director,

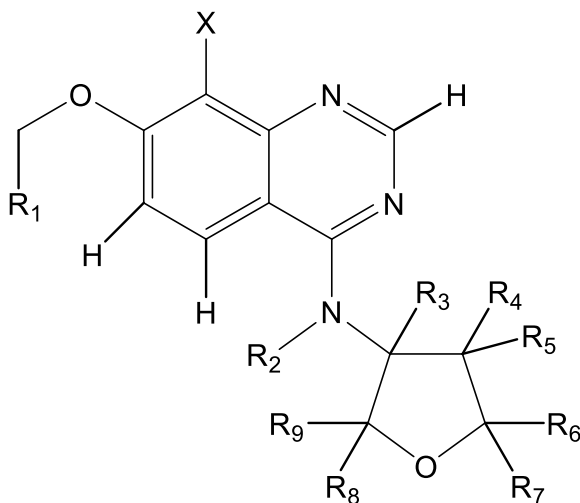
ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Forma)

1. Un compuesto que tiene la estructura



Compuesto (I)

en donde

X es halógeno, preferentemente flúor o cloro o bromo;

R₁ se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C₁-C₃, en donde el alquilo puede estar sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con flúor;

R₂ se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C₁-C₄,

en donde el alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃-C₆, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR₁₀,

en donde R₁₀ es alquilo C₁-C₅;

o R₂ junto con R₉ y los átomos que los conectan forman un anillo de cinco miembros saturado;

R₃ se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C₁-C₆,

en donde el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃-C₆, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR₁₀,

en donde R₁₀ es alquilo C₁-C₅;

R₄ y R₅, independientemente el uno del otro, se seleccionan del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, flúor, cloro, hidroxilo y alcoxi de la forma -OR₁₀,

en donde el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃-C₆, flúor, cloro y alcoxi de la forma -OR₁₀,

en donde R_{10} es alquilo C_1-C_5 ;

R_6 y R_7 , independientemente el uno del otro, se seleccionan del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 ,

en donde el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por cicloalquilo C_3-C_6 , flúor, cloro y alcoxi de la forma $-OR_{10}$,

en donde R_{10} es alquilo C_1-C_5 ;

R_8 y R_9 , independientemente el uno del otro, se seleccionan del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 ,

en donde R_9 , cuando R_9 es un alquilo C_1-C_6 , puede formar un anillo alifático de cinco miembros saturado con R_2 ,

en donde el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una o más veces con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por cicloalquilo C_3-C_6 , flúor, cloro y alcoxi de la forma $-OR_{10}$,

en donde R_{10} es alquilo C_1-C_5 ;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto I, mezclas racémicas del Compuesto I, o el isómero óptico y/o enantiómero correspondiente del Compuesto I, y formas polimórficas del Compuesto I, así como también formas tautoméricas del Compuesto I.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R_2 es H o $-CH_3$.
3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde al menos uno de los grupos R_6 y R_7 es H.
4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde ambos grupos R_6 y R_7 son H.
5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde al menos cuatro de los grupos R_3-R_9 son H.
6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R_2 y R_9 forman un anillo alifático de cinco miembros saturado.
7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde, cuando cualquiera de los grupos R_3 , R_4 o R_5 es alquilo, entonces como máximo uno de ellos está sustituido como máximo una vez con fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

8. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X es flúor.
9. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X es cloro.
10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por
- 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - 8-cloro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - 8-cloro-7-metoxi-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - 8-cloro-7-metoxi-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - cis*-4-(8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol;
 - cis*-4-(8-cloro-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol;
 - cis*-4-(8-bromo-7-metoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirrol;
 - 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxiquinazolin-4-amina;
 - 8-cloro-*N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina;
 - 8-cloro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - 8-fluoro-7-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina;
 - N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxiquinazolin-4-amina;
 - 8-fluoro-7-metoxi-*N*-metil-*N*-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4-amina; y
 - N*-(2,3-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-8-fluoro-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-4-amina.
11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN MODIFICADO

(Examen de Forma)

La presente invención proporciona derivados de quinazolina *N*-(tetrahidrofuran-3-il-sustituido)-7-alcoxi-8-halogenados como inhibidores de PDE1 y su uso como un medicamento, en particular para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos.