

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 DIAZACARBAZOL COMO LIGANDOS DE TAU PARA PET".-Clase C07D 471/04.-Expediente número 15-303.183.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea de 25 de mayo de 2017.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **7630** en relación con Descripción, y Nivel inventivo, me permito dirigir su atención a los siguientes 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. **DESCRIPCIÓN.**

El señor Examinador menciona que los ensayos de competencia solo muestran el porcentaje de desplazamiento para el compuesto del ejemplo 1 en la tabla 1, página 10 y que por lo tanto, la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda entender el efecto técnico que tienen los compuestos de la fórmula I.

Frente a lo anterior, me permito manifestar que los ejemplos 2 y 3 de la presente memoria descriptiva corresponden a compuestos radiomarcados del ejemplo 1. Por lo tanto, la medición de los datos de desplazamiento de radiomarcados (^3H y ^{18}F) es técnicamente imposible.

Además, cabe mencionar que debido a que lo anterior se refiere a un intercambio de isótopos, los datos para el desplazamiento no serán diferentes para los ejemplos 2 y 3.

En consecuencia, me permito señalar que el nuevo capítulo descriptivo cumple con todos los requisitos de claridad y divulga todo lo necesario para que una persona versada en la materia pueda reproducir sin ningún esfuerzo la invención, ajustándose completamente a las exigencias de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos "Alzheimer's and Dementia 9, (2013) 666-676" **(D1)** y US20110182812 **(D2)**.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que *"la persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría en el anillo de carbazol el átomo de carbono en el compuesto del documento D1 por un átomo de nitrógeno de acuerdo a las enseñanzas del documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia"*.

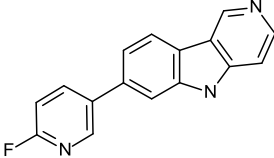
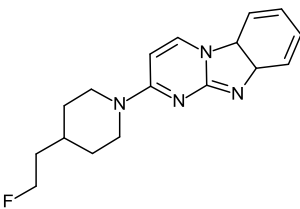
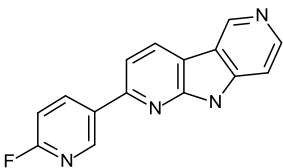
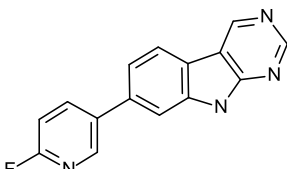
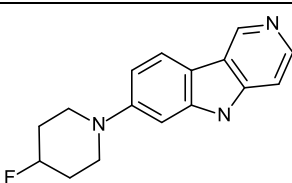
En respuesta a tal afirmación, **me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, solos o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los derivados de diazacarbazol como ligandos de TAU para PET, con todas y cada uno de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio actual.**

Con el fin de sustentar lo anteriormente señalado, me permito primeramente llamar la atención al hecho de que los agregados de placas de tau y beta amiloide (A β) constituyen los signos histopatológicos de la enfermedad de Alzheimer y son objetivos importantes para terapias novedosas, así como para biomarcadores para diagnóstico por imágenes in vivo. En los últimos años se ha dedicado mucha atención al descubrimiento y desarrollo de nuevos trazadores de PET para la imagen de los agregados tau en el cerebro humano vivo. El acceso a un trazador PET selectivo para la imagen y cuantificación de los agregados de tau representa una herramienta única para apoyar el desarrollo de cualquier agente terapéutico nuevo dirigido a las formas patológicas de tau.

Es así como el objeto de la presente invención era identificar un nuevo radiotrazador. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se encontraron nuevos trazadores de PET como se describe en la fórmula I de la reivindicación 1 con alta afinidad por ovillos neurofibrilares tau, excelente selectividad frente a placas A β y propiedades farmacocinéticas y metabólicas apropiadas en ratones y primates no humanos.

Ahora bien, unido a lo anterior me permito mostrar en la siguiente tabla la influencia de los átomos de nitrógeno del anillo en el anillo de carbazol, junto con la influencia de las modificaciones de la sustitución.

Tabla 1. Resultados para la determinación de afinidad, lipofilicidad (log D), unión a la membrana lipídica cerebral (LIMBA log D_{brain}) y permeabilidad a la membrana pasiva (PAMPA)

Compuesto	Estructura	% inhib. [³ H]T808 (10 nM) ^a	log D ^b	LIMBA log D _{br} ain	PAMPA [x 10 ⁻⁶ cm s ⁻¹]
T807 de D1		41	3.28	1.92	1.8
T808 de D2		40	2.80	1.41	4.6
Ejemplo 1 de la invención		43	3.22	1.52	3.8
Ejemplo comparativo		7	3.35	c	4.5
Ejemplo comparativo		13	2.56	c	4.1

^a Desplazamiento de [³H] (10 nM) de secciones de cerebro humano congeladas frescas derivadas de casos de AD; Concentración de ensayo=10 nM.

^b Determinado a pH = 7,4.

^c No se determinaron datos debido a la escasa afinidad por los agregados tau

Teniendo en cuenta la tabla anterior, me permito hacer notar que modificaciones estructurales menores pueden tener un alto impacto de los datos deseados. Por ejemplo, se encontró que la sustitución del anillo de 6-fluoropiridin-4-ilo del compuesto de D1 (primer ejemplo de la tabla) con aminas alifáticas era perjudicial, como se ejemplifica por el derivado de 4-fluoropiperidina (último ejemplo de la tabla).

Por otra parte, la introducción de un átomo de nitrógeno adicional en el núcleo tricíclico del compuesto de D1 no dio las propiedades deseadas en el caso del compuesto 4 en la tabla, pero tuvo éxito para el derivado regioisomérico del compuesto del ejemplo 1 de la presente invención. Asimismo, el Ejemplo 1 mantuvo la alta afinidad (43% de desplazamiento de ligando) en combinación con una ligera reducción de la lipofilidad.

Además, se encontró que la permeabilidad a la membrana pasiva de este compuesto era buena (con un PAMPA = $3,8 \times 10^{-6}$ cm s⁻¹). Un pasivo celular alto y permeabilidad de PAMPA y gran volumen de distribución predicen que el cerebro humano es alcanzado rápidamente.

Adicionalmente, me permito hacer notar que los nuevos compuestos de fórmula I poseen alta especificidad y afinidad por los agregados tau y una excelente selectividad frente a las placas A β . Unido a las propiedades altamente favorables en los agregados tau patológicos, los presentes compuestos poseen propiedades farmacocinéticas apropiadas y buena absorción cerebral en roedores y primates no humanos, seguidas por una rápida eliminación sistémica.

En vista de las propiedades mejoradas, me permito afirmar que **los presentes compuestos de fórmula I son inventivos sobre las enseñanzas de D1 y D2. En consecuencia, puesto que la reivindicación 1 es claramente inventiva y no obvia sobre las enseñanzas de D1 y D2, también lo son sus reivindicaciones dependientes, sobre las enseñanzas de dichos documentos.**

En vista de todos los argumentos presentados a lo largo del presente memorial, es indiscutible que la combinación de los **documentos D1 y/o D2 de ninguna manera conducirían a la persona versada en la materia a obtener los compuestos de fórmula I, tal y como se reclaman en la presente solicitud, con los efectos técnicos que se demostraron ser mejorados y sorprendentes**, y por lo tanto de ninguna manera pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que la memoria descriptiva es totalmente clara, conciso y suficiente para que la persona normalmente versada en la materia pueda reproducir sin ningún esfuerzo la invención, 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 derivados de diazacarbazol como ligandos de TAU para PET, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, son novedosos y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com

notificacionespatentes@lloredacamacho.com