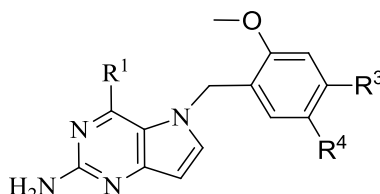


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal farmacéutica del mismo:



Fórmula (I)

en donde:

R^1 es $-NHR^6$ o $-NHCHR^6R^9$;

R^3 es H y R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, o tetrazolilo;

o

R^4 es H y R^3 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

L_1 es $-(CH_2)-$;

L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

L_7 es $-(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$;

R^6 es alquilo C_3-C_6 ;

R^7 es metilo;

R^9 es L_1OH ;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de $-OH$;

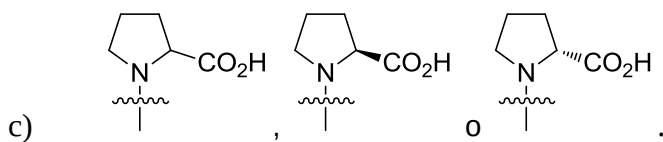
y

R^{12} es:

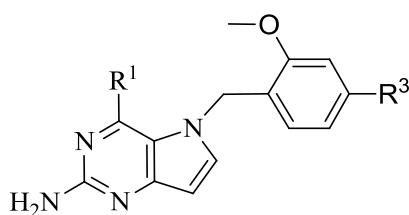
a) un tetrazolilo insustituido;

b) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

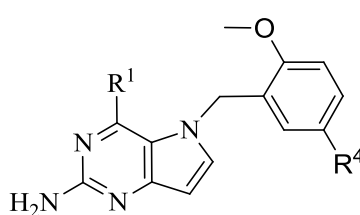
o



2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ia) o de la Fórmula (Ib):



Fórmula (Ia)

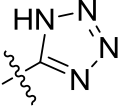


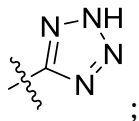
Fórmula (Ib).

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en donde:

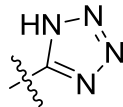
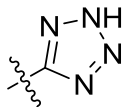
R^1 es $-NHR^6$ o $-NHCHR^6R^9$;

R^3 es H y R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$,

$-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,  o



o

R^4 es H y R^3 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ;

L_1 es $-(CH_2)-$;

L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

L_7 es $-(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2$;

R^6 es alquilo C_3-C_6 ;

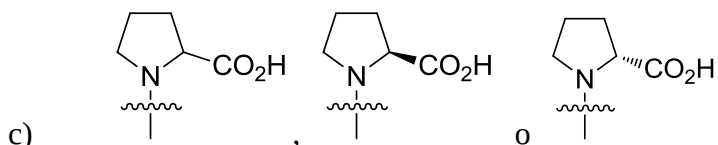
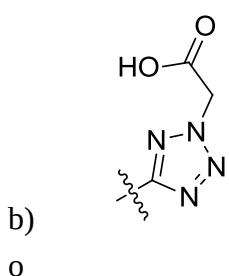
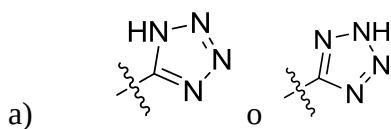
R^7 es metilo;

R^9 es L_1OH ;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de $-OH$;

y

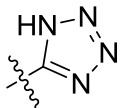
R^{12} es:

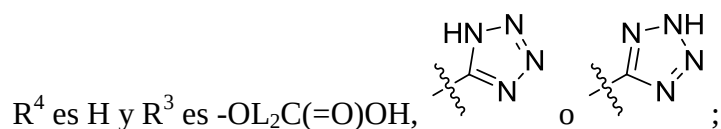
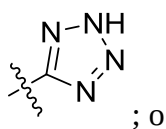


4. El compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en donde:

R^1 es $-NHR^6$ o $-NHCHR^6R^9$;

R^3 es H y R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$,

$-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,  o



L_1 es $-(\text{CH}_2)-$;

L_2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

L_7 es $-(\text{CH}_2)_2(\text{CHR}^{11}\text{CH}_2)_2$;

R^6 es alquilo C_3-C_6 ;

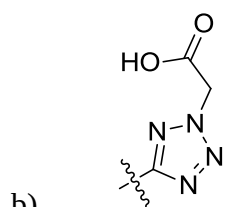
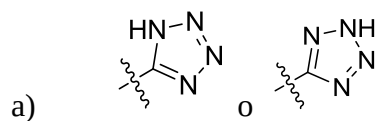
R^7 es metilo;

R^9 es L_1OH ;

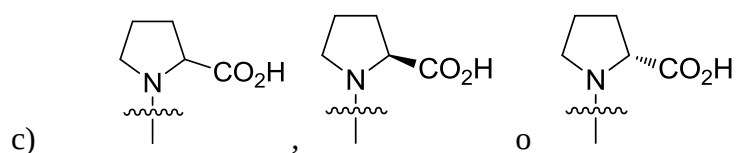
cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de $-\text{OH}$;

y

R^{12} es:



o



5. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, en donde:

R^1 es $-\text{NHR}^6$;

R^3 es H;

R^4 es $-\text{L}_2\text{R}^{12}$;

L_2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

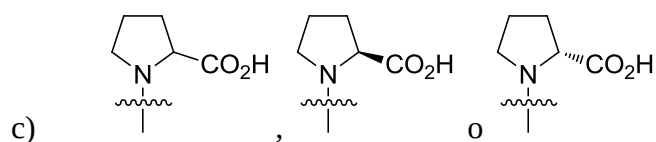
R^6 es alquilo C_3-C_6 ; y

R^{12} es:

a) un tetrazolilo insustituido;

b) un tetrazolilo sustituido con $-\text{L}_1\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

o



6. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, en donde:

R^1 es $-NHR^6$;

R^3 es H;

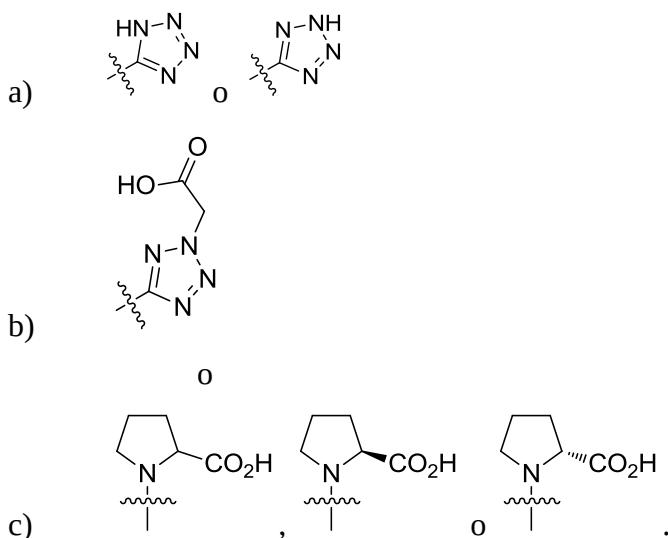
R^4 es $-L_2R^{12}$;

L_2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^6 es alquilo C_5 ;

y

R^{12} es:



7. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, en donde:

R^1 es $-NHR^6$;

R^3 es H;

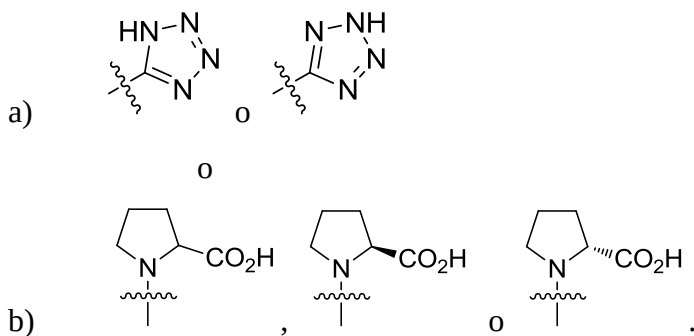
R^4 es $-L_2R^{12}$;

L_2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^6 es alquilo C_5 ;

y

R^{12} es:



8. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, en donde:

R^1 es $-NHR^6$;

R^3 es H;

R^4 es $-L_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

L_2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

y

R^6 es alquilo C_5 .

9. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, en donde:

R^1 es $-NHR^6$;

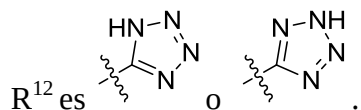
R^3 es H;

R^4 es $-L_2R^{12}$;

L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

R^6 es alquilo C_5 ;

y



10. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de:

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metoxi)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-pentan-1-ol;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

N4-hexil-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((2-amino-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

ácido 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-2-il)-acético;

5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

5-(5-(difluoro(1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrólo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acético;

(3R,5R)-ácido 7-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-3,5-dihidroxi-heptanoico;

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

(S)-ácido 2-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

ácido (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfónico;

(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato ácido de metilo;

(E)-ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrílico;

ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico;

(S)-ácido 3-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico;

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

(R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, y

ácido 2-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acético.

11. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de:

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, y

(R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico.

12. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2016/0003735

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE 5-(2-METOXIFENIL)-5H-PIRROLO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-AMINA ACTIVOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR TIPO-TOLL 7”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2016/000177

RESPUESTA AL OFICIO No. 6219, NOTIFICADO EL 22 DE MAYO DE 2018
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

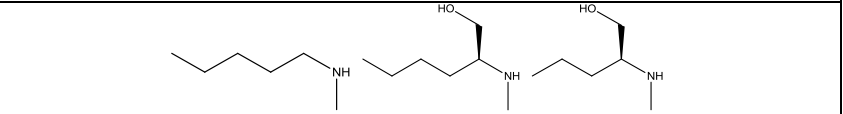
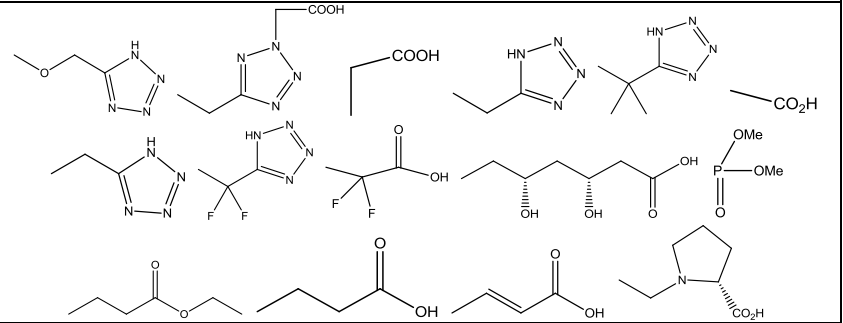
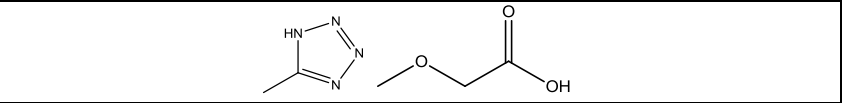
CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al examen de forma el 10 de abril de 2017. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 5;
- se agrega la nueva Reivindicación 9, que reclama compuestos de la Modalidad 10;
- se incluyen las limitaciones de la antigua Reivindicación 5 en las Reivindicaciones 1, 3 y 4.
- se eliminan las definiciones “m” y “n”, de las Reivindicaciones 1 y 3 a 5;
- se modifica la definición del sustituyente L₂ en la Reivindicación 5;
- se elimina un compuesto de las Reivindicaciones 10 y 11;
- las nuevas Reivindicaciones 6 a 8 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7 a 9 respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1-9 no encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo, ya que este solo proporciona sustento para los siguientes sustituyentes:

Sustituyente	Soporte de los ejemplos presentados
R ¹	
Cuando R ³ es hidrógeno R ⁴ es	
Cuando R ⁴ es hidrógeno R ³ es	

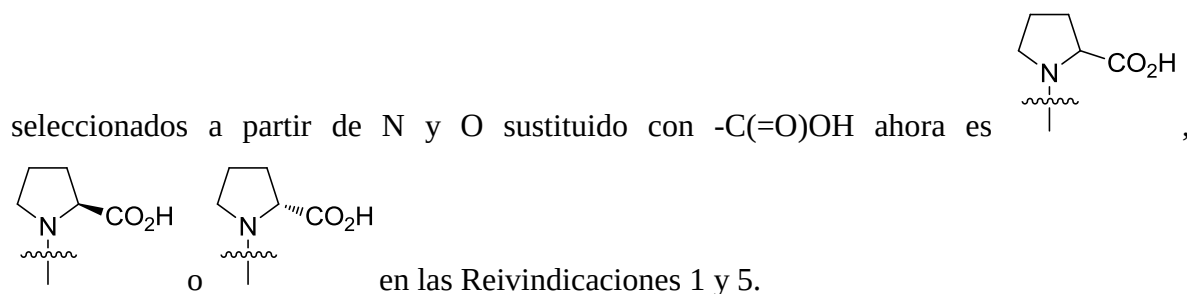
Adicionalmente, el Examinador objeta la suficiencia del Capítulo Descriptivo y argumenta que una persona medianamente versada en la materia no estaría en capacidad de reproducir la invención reclamada, puesto que no se desarrollan compuestos que contengan las definiciones de R⁴ = H y R³ = L₂R¹².

c- i) En respuesta a las objeciones del Examinador, en relación con la falta de soporte del Capítulo Reivindicatorio, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito, en el cual se incluyen las limitaciones de la antigua Reivindicación 5 en las Reivindicaciones 1, 3 y 4. Particularmente, los sustituyentes L₁, L₂, L₇ y R⁷ fueron limitados de la siguiente manera:

- el grupo -(CH₂)_m- de L₁ ahora es -(CH₂)₁-;
- el grupo -(CH₂)_m- de L₂ ahora es -CH₂- o -CH₂CH₂-;
- los grupos -(CH₂)_m(CHR¹¹CH₂)_m- y (CH₂)_n de L₇ ahora son -(CH₂)₂(CHR¹¹CH₂)₂-;

- el grupo alquilo C₁-C₃ de R⁷ ahora es metilo.

Por otra parte, se elimina el grupo -C(=O)OH como variable de las definiciones de R⁴ de las Reivindicaciones 1, 3 y 4 y se limita la opción c) de las definiciones de R¹², en donde un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente



Adicionalmente se elimina el compuesto ácido 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoico de las Reivindicaciones 10 y 11, ya que no está contemplado dentro del alcance de la Reivindicación 1 modificada.

Finalmente se agrega la nueva Reivindicación 9 que tiene sustento en la página 89 del Capítulo Descriptivo haciendo alusión a una Modalidad 10 de la invención y limita la Reivindicación 7.

Teniendo en cuenta las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, me permito reiterar que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de este, particularmente cuando el Examinador reconoce que no hay arte previo que afecte la patentabilidad de la materia reivindicada. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

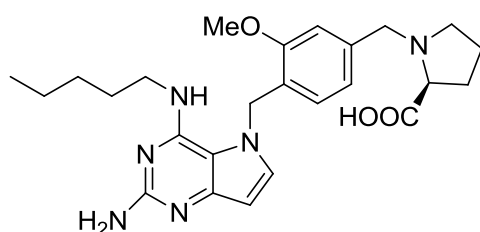
En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender el alcance y los límites de la invención con base en la información que proporciona el Capítulo Descriptivo y su conocimiento en el área.

Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los compuestos o composiciones reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca

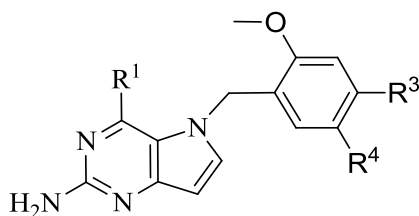
diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos o composiciones que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle al Examinador que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

ii) Ahora bien, en relación con la objeción del Examinador sobre la supuesta falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo, me permito llamar la atención sobre el Ejemplo 25, encontrado en la página 136 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, el cual ilustra la preparación de un compuesto en donde R^4 es H y R^3 es $-L_2R^{12}$:

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico



Ejemplo 25



Fórmula (I)

en donde: R^1 es $-NHR^6$;

R^3 es $-L_2R^{12}$;

R^4 es H;

L_2 es $-(CH_2)_m-$ y m es 1;

R^{12} es un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituidos con $-C(=O)OH$.

Por consiguiente, para el presente caso la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva. En el presente caso, el Capítulo Descriptivo ilustra 26 ejemplos de síntesis de los compuestos de la invención y datos biológicos de la actividad de dichos compuestos. Por lo tanto, el alcance reivindicado actual debe ser aceptado por el Examinador, ya que es completamente compatible con el Capítulo Descriptivo.

iii) En vista de lo anteriormente expuesto y en relación con el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero que este se encuentra debidamente soportado en el Capítulo Descriptivo, de acuerdo con las limitaciones realizadas a los sustituyentes.

Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por el Examinador con respecto a la falta de sustento en el Capítulo Descriptivo, del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

3. a- El Examinador señala que el título de la invención es demasiado general, y no define las características estructurales de la invención. Así mismo argumenta que la invención se refiere a derivados de 5-[(2-metoxifenil)metil]-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina y sugiere que se restrinja el título a dichos compuestos.

b- En respuesta a lo anterior y en atención a las observaciones del Examinador, el título se modifica de la siguiente manera:

“DERIVADOS DE 5-(2-METOXIFENIL)-5H-PIRROLO[3,2-d]PIRIMIDIN-2-AMINA
ACTIVOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR TIPO-TOLL 7”

4. Agradezco la opinión favorable del Examinador en cuanto al reconocimiento de la novedad y nivel inventivo de la presente invención, en vista de que no fue encontrado arte previo que anticipe el objeto de la solicitud.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple

con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago correspondiente a la Tasa de examen adicional;
- Recibo de pago por 2 reivindicaciones adicionales.