

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 15-288.420

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS
HETEROAROMÁTICOS Y SU USO COMO LIGANDOS D1 DE
DOPAMINA”

Solicitante: PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2015/000135

RESPUESTA AL OFICIO No. 8477, NOTIFICADO EL 12 DE JUNIO DE 2017
(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 materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado con la respuesta al requerimiento de forma, en el cual se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 4, 8, 9, 11 y 13;
- las nuevas Reivindicaciones 4 a 25 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 a 7, 10, 11, 13 y 15 a 30, respectivamente;
- la Reivindicación 1 fue limitada a la fórmula IB-1, en donde se limitaron las definiciones de los sustituyentes de la siguiente manera:
 - T¹, T², T³, y T⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, -OH, -N(R^a)(R^b), alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇ y

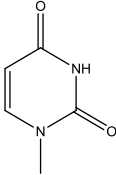
- cicloalcoxi de C₃₋₇;
- L¹ se selecciona del grupo que consiste de O y S; R^a y R^b junto con el átomo N al cual se unen forman azetidinil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno;
- X¹ y X² es O;
- cada uno de R¹, R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, -CN y alquilo de C₁₋₆;
- R¹⁰ se seleccionan del grupo que consiste de -CN, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxilalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, y (cicloalquilo de C₃₋₇)-alquilo de C₁₋₄;
- R^{10A} es H,
- R^{10B} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxilalquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₇; y
- t₂ es 1;
- en la Reivindicación 2, L¹ fue limitado a O;
- en la Reivindicación 3, las fórmulas reclamadas fueron limitadas a solamente IB-8;
- en la nueva Reivindicación 4, se eliminaron las definiciones de R⁹, R^{9A}, R¹¹, R^{11A}, R¹², R^{12A}, R¹³ y R^{13A}, y se limitó la definición de R^{10B} a C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₄, ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo;
- en la nueva Reivindicación 5, se eliminaron las definiciones de R⁹, R¹¹, R^{11A}, R¹², R^{12A}, R¹³ y R^{13A}, y se limitaron la definiciones de R¹⁰ R^{10B} a metilo o etilo;
- en la nueva Reivindicación 8, se limitaron la definiciones de R³ y R⁴ a H, -CN y -alquilo de C₁₋₄;
- en la nueva Reivindicación 10, se limitaron las definiciones de T¹, T², T³, y T⁴ H, halógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₄;
- en la nueva Reivindicación 11, se eliminó halociclopropilo de la definición de T¹;
- en la nueva Reivindicación 12, se eliminaron los compuestos (+)-5-(4-([3-(difluorometil)piridin-2-il]oxi)-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona, 5-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona, 5-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona, 5-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-

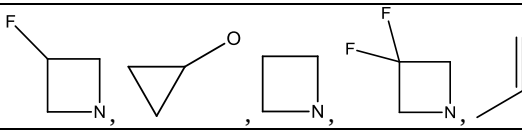
- dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona, 5-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona, 5-(4-{[4-metoxi-3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona, (+)-4,6-dimetil-5-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridazin-3(2*H*)-ona, 5-{4-[(3-yodopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-4,6-dimetilpiridazin-3(2*H*)-ona, 6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirazin-2(1*H*)-ona y 6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2(1*H*)-ona;
- todas las dependencias fueron actualizadas de acuerdo a las anteriores modificaciones.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones acerca del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 incluye términos tales como “*heterocicloalquilo de 4 a 10 (o 7) miembros, heteroarilo de 5 o 6 (o 10) miembros*”, en donde no se define el tipo y la cantidad de heteroátomos que hacen del sustituyente;
- Q se define incluyendo 5 anillos diferentes, lo cual no permite definir de manera adecuada el alcance de la materia a proteger;
- la definición de los sustituyentes R¹ a R⁴, R⁷ a R¹⁵, o R² y R⁴ tomados juntos comprenden una cantidad excesiva de grupos funcionales, los cuales no están soportados de manera adecuada en el Capítulo Descriptivo;
- el Examinador sugiere limitar la materia reclamada de acuerdo a la siguiente Tabla:

Sustituyente	Soporte en el Capítulo Descriptivo
Q ¹	
L ¹	O, S
R ¹	H
R ²	H
R ³	H, CH ₃ , CN
R ⁴	H
T ¹	H, OH, CH ₂ CH ₃ , Cl, Br, CN, CH ₃ , CHF ₂ , O CHF ₂ , F,

	
T ²	H, CH ₃ , OCH ₃
T ³	H, Cl, F, CH ₃
T ⁴	H

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial, en donde la materia reclamada ahora no incluye grupos heterocicloalquil o heteroraril; la Fórmula I fue limitada a la Fórmula IB-1; los sustituyentes X1 y X2 son ahora solamente O, los sustituyentes R1 a R4 sin ahora solamente H, -CN o alquil de C1-6; T¹, T², T³, y T⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, -OH, -N(R^a)(R^b), alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇ y cicloalcoxi de C₃₋₇ y L¹ se selecciona del grupo que consiste de O y S; R^a y R^b junto con el átomo N al cual se unen forman azetidínil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, por lo que considero que la materia reclamada es ahora cercana a la sugerida por del Examinador.

Sin embargo y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. 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 sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al 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.

Así, 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 únicamente a los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. De hecho, los 81

ejemplos y compuestos ilustrados le permiten a la persona medianamente versada en la materia comprender el alcance del concepto inventivo desarrollado.

Por lo tanto, no debería ser obligatorio limitar exclusivamente a los ejemplos, ya que además de resultar en una restricción injusta restringir el alcance de la invención, tal limitación incluiría características no esenciales en la materia reclamada, lo que permitiría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante mediante modificaciones no esenciales, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. De esta manera, a la luz de las drásticas limitaciones, considero superada la objeción respecto al soporte de la Reivindicación 1 y sus dependientes, de tal forma que ahora se reclama una generalización razonable de lo ejemplificado en el Capítulo Descriptivo.

Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de WO2013/030665 (D1).

El Examinador afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la presente invención ya que este revela compuestos de primidina con Fórmula (I), activos en contra de patologías neurodegenerativas como el Parkinson. Las diferencias entre la presente invención y D1 consisten en la posición de enlacen entre el anillo fenilo y el heteroanillo de Q^{1b} a Q^{1e} y X¹. El efecto técnico que se logra a partir de dicha diferencia es la obtención de compuestos de fórmula (I) o IA-1 de la presente invención, los cuales son adecuados contra discapacidades cognitivas tales como el Parkinson.

De acuerdo con lo anterior, el Examinador plantea que el problema a resolver por la presente invención es: *“¿cómo proporcionar compuestos heteroarómicos derivados de piridin/arilo/heteroarilo, alternativos a los ya revelados en el arte previo?”*.

Sin embargo, el Examinador señala que D1 ya sugería las modificaciones necesarias para llegar a los compuestos de la presente invención, tal como se observa en los Compuestos 13,

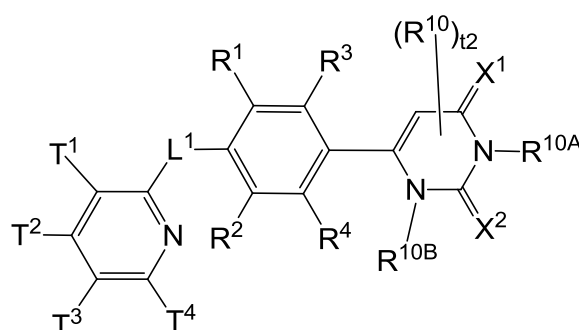
37, 57, 58, 59, 61 y 63 y en el Capítulo Reivindicatorio, en donde se incluye un anillo de pirimidina similar al incluido en las moléculas de la presente invención.

En vista de lo anterior, el Examinador señala que las modificaciones de los sustituyentes en los compuestos de los cuales se tiene conocimiento que tienen cierta actividad o mecanismo de acción, son plenamente conocidas por la persona medianamente versada en la materia, la cual hubiera realizado modificaciones en cualquier sustituyente basado en su conocimiento en química orgánica de heterociclos y bibliografía básica. Por ejemplo, isómeros clásicos, donde grupos monovalentes y átomos pueden ser reemplazados como una opción alternativa para las modificaciones funcionales de sustituyentes¹.

Así entonces, cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera sabido que modificaciones en los sustituyentes, anillos o sus posiciones puede alterar las propiedades de los compuestos, altamente relacionados con su actividad o el efecto técnico esperado, por ejemplo, incrementar la potencia o la relación terapéutica como LD₅₀, ED₅₀ o EC₃₀, debido a modificaciones de heteroátomos en el anillo principal o la posición de los sustituyentes. El Examinador señala que la presente invención propone modificaciones estructurales las cuales simplemente consisten en modificar algunos sustituyentes que contienen nitrógeno o la posición de alguno de los sustituyentes, sin embargo, estas son consideradas como trabajo rutinario, ya que no hay comparación alguna con el arte previo.

En consecuencia de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia basada en los compuestos de D1 y su conocimiento general en química orgánica o sustituciones de D1, hubiera podido proponer cualquier modificación para dichos sustituyentes como una alternativa para llegar de manera obvia a la materia reclamada en la Reivindicación 1.

b- En primer lugar, me permito señalar que la presente invención ahora reclama compuestos de fórmula IB-1:



¹ Silverman, R. B., "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University, Second Edition. Evanstons Illinois. 2004, p. 29, table 2.2.

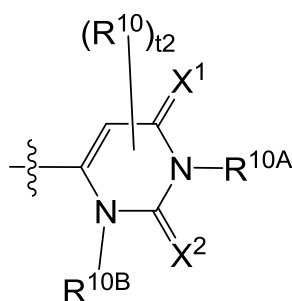
donde entre otras cosas,

cada uno de X^1 y X^2 es O;

R^{10} se seleccionan del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-6} , hidroxilalquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , haloalcoxi de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , y (cicloalquilo de C_{3-7})-alquilo de C_{1-4} ;

R^{10B} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-6} , hidroxilalquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-7} ; y

t_2 es 1.



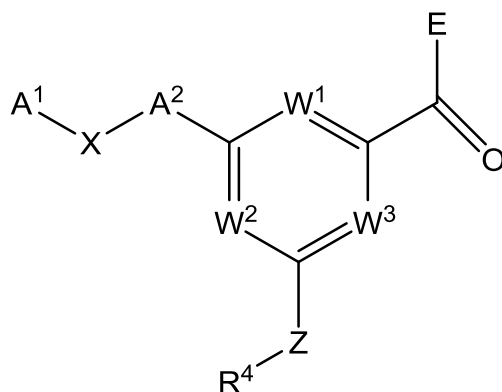
En donde además, se refiere al grupo como el anillo Q^{1b} -1.

Teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)². La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

D1 se refiere a compuestos derivados de pirimidina de Fórmula D1-I, con la siguiente estructura:

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134

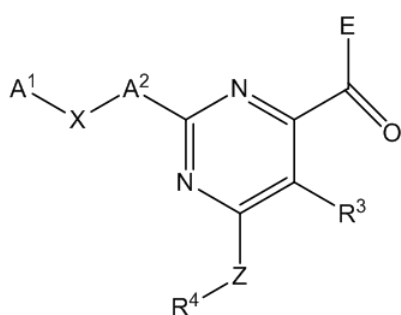


en donde, entre otras cosas

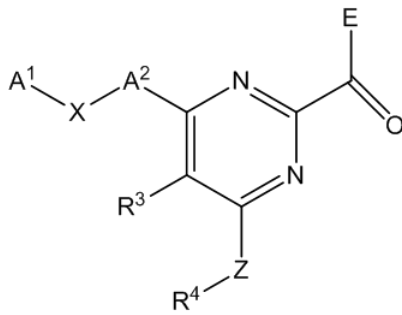
W^1 y W^2 son N y W^3 es CR^3 (Fórmula D1-I-a); o

W^1 y W^3 son N y W^2 es CR^3 (Fórmula D1-I-b); o

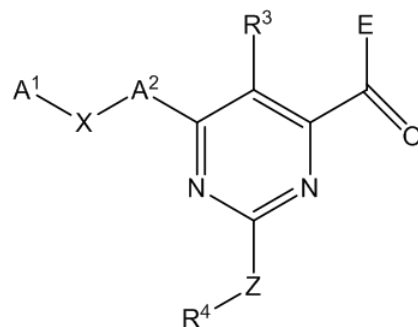
W^2 y W^3 son N y W^1 es CR^3 (Fórmula D1-I-c).



Fórmula D1-I-a



Fórmula D1-I-b

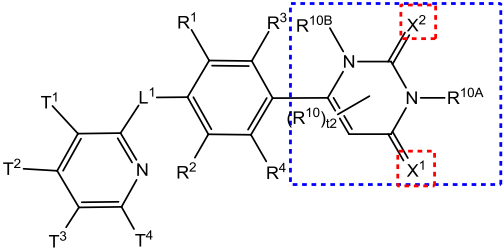
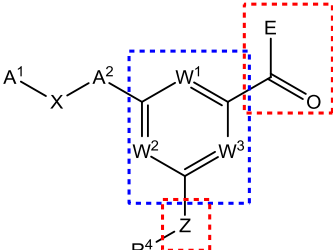


Fórmula D1-I-c

,

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Al contrario de la opinión del Examinador, me permito señalar que los compuestos de D1 difieren de los reclamados por la presente invención, no solo en la posición del enlace entre el anillo fenilo y el heteroanillo de Q^{1b} a Q^{1e} y X^1 , tal como se puede observar en la siguiente comparación:

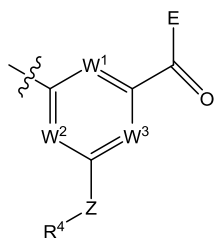
Compuestos de la presente invención	Compuestos de D1
	

Particularmente, el recuadro azul representa Q1b en la presente invención y corresponde al núcleo heterocíclico en los compuestos de D1. Como se puede observar, el núcleo de los compuestos en D1 es estructuralmente diferente, en donde dicho núcleo no se encuentra sustituido dos veces por el grupo “oxo”, tal como X¹ y X² en la presente invención. Incluso si R³ en los compuestos de D1, fuera OH, el grupo “C-OH” formado por “C-R³”, no podría ser tautomerizado para ser C=O. De hecho, ninguna de las sustituciones en D1 en algún átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo puede ser “=X¹”, como es requerido en los compuestos de la presente invención. Por el contrario, las sustituciones enseñadas por D1 en dicha posición son: -A²-X-A¹; -C(=O)-E o -Z-R⁴, las cuales no podrían ser “=X¹”. Por lo tanto, incluso si R³ es hidroxil, ningún compuesto de Fórmula D1-I (incluyendo D1-I-a, D1-I-b y D1-I-c) podría ser un compuesto de la presente invención, contrario a la opinión del Examinador.

Adicionalmente, de acuerdo a lo revelado por D1 en las páginas 1 a 10, W¹ y W² son N y W³ es CR³ (Fórmula D1-I-a); o W¹ y W³ son N y W² es CR³ (Fórmula D1-I-b); o W² y W³ son N y W¹ es CR³ (Fórmula D1-I-c) y R³ es seleccionado de un grupo que consiste de H; halo; nitro; ciano; hidroxil; amino; alquilamino; dialquilamino; haloalquil; hidroxialquil; alcoxi; haloalcoxi y alcoxialquil. En otras palabras, ninguno de los átomos de nitrógeno en W1, W2 o W3 esta adicionalmente sustituido, tal como está definido para R^{10B} en la presente invención. Por otra parte, ninguna de las definiciones de R¹⁰ de la presente invención puede ser -C(=O)-E o -Z-R⁴, tal como está definido en D1.

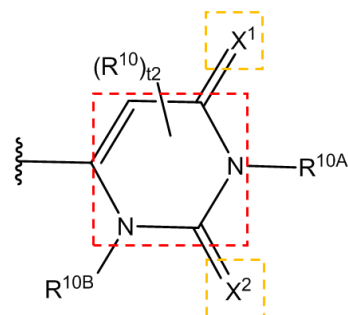
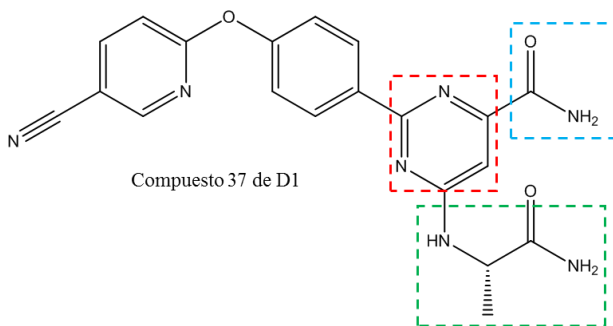
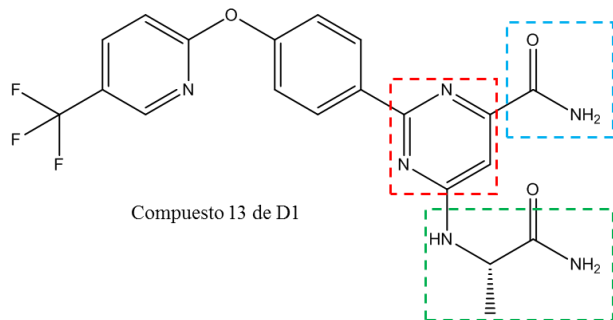
En resumen, los compuestos revelados en D1 son substancialmente diferentes a los compuestos de la presente invención, ya que estos requieren ambas sustituciones C(=O)-E o -Z-R⁴ en el anillo de pirimidina, lo cual de ninguna manera corresponde con las diferentes definiciones de los sustituyentes en el anillo Q1b-1 de la presente invención. Adicionalmente,

los compuestos de la presente invención requieren que $=X^1$ o $=X^2$ sean al mismo tiempo O, lo cual no es posible en las posibles definiciones de los sustituyentes en el núcleo



de los compuestos de D1, aun incluyendo los posibles tautómeros.

Más específicamente, los compuestos 13 y 37, entre otros, mencionados por el Examinador en su Examen de Fondo, no realizan las sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, tal como se muestra a continuación:



Anillo Q^{1b-1} de la presente invención

La única característica que comparten los compuestos 37 y 13 de D1 comparados con el anillo Q^{1b-1} de la presente invención corresponde a un anillo de 6 seis miembros que contiene dos nitrógenos en las posiciones señaladas (recuadros rojos), sin embargo ninguno de los compuestos en 13 o 37 sugieren los sustituyentes oxo (recuadros naranja) de la presente invención. Adicionalmente, se puede observar que ninguno de los nitrógenos de los anillos señalados con el recuadro rojo de D1 son sustituidos, al contrario de la presente invención, donde el sustituyente R^{10B} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₇ en la presente invención. Por otra parte, se puede observar que de ninguna manera los sustituyentes señalados con

recuadros verde y azul en los compuestos 13 y 37 de D1 pueden llegar a estar presentes según las definiciones de los sustituyentes en el anillo Q^{IB-1}.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

La presente invención revela nuevos generalmente heteroaromáticos, que son ligandos D1 de dopamina, por ejemplo agonistas D1 de dopamina o agonistas parciales, para el tratamiento de un trastorno mediado por D1 (o asociados D1), por ejemplo discapacidad cognitiva asociada con esquizofrenia o discapacidad cognitiva asociada con enfermedad de Alzheimer; esquizofrenia; enfermedad de Alzheimer; o enfermedad de Parkinson.

Ahora bien, vale la pena resaltar que el análisis de nivel inventivo debe ser basado en el estándar legal del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, en donde se define que “*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”. Por lo tanto, el análisis de nivel inventivo no deber ser solo basado en si los compuestos o algún otro tipo de invención son “*mejores*” que el arte previo o tienen un efecto mejorado, sino en si la invención es obviamente derivada del arte previo, lo cual, como se señaló anteriormente, no es el caso. En otras palabras, el artículo 18 de la Decisión 486 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es obvia o evidente a partir del arte previo, no si es mejor o mejorada.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Me permito definir el problema técnico como sigue: *¿Cómo modificar los compuestos revelados en D1 para obtener compuestos alternativos que sean ligandos D1 de dopamina?*

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en*

*su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.*

Efectivamente, D1 no presenta enseñanza alguna que guíe de manera obvia a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones necesarias para llegar a la materia reclamada. De hecho, D1 no contiene ninguna enseñanza o motivación que hubiera llevado a la persona medianamente versada en la materia a cambiar o eliminar los sustituyentes C(=O)-E o $-Z-R^4$ en el anillo de pirimidina de los compuestos de este mismo documento. De esta manera, la referencia D1 hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a incluir los sustituyentes C(=O)-E o $-Z-R^4$ en anillos derivados de pirimidina, al contrario de lo revelado por la presente invención.

Asimismo, vale la pena resaltar que los compuestos revelados en D1 corresponden a bloqueadores de los canales de sodio, mientras que los compuestos de la presente invención son agonistas de la dopamina D1. Por lo tanto, no hay enseñanza, motivación o explicación razonable que hubiera llevado a la persona medianamente versada en la materia a modificar los bloqueadores de los canales de sodio de D1 para obtener los agonistas de la dopamina D1 de la presente invención.

En vista de todo lo anterior, es evidente que dadas las diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y aquellos en el arte previo, la persona medianamente versada en la materia no hubiera estado motivada a introducir todas las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos reclamados por l y con una expectativa razonable de obtener la actividad de los compuestos de la invención.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse,

sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos³. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁵ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que los compuestos y su correspondiente efecto técnico, reclamados en la presente solicitud no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Examinador.

iii) Ahora bien, resulta relevante notar que el uso correcto del isosterismo requiere del análisis cuidadoso de parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales para la predicción de modificaciones, en términos, por ejemplo, de la interacción con un receptor. Cualquier reemplazo isostérico debe ser precedido rigurosamente de un análisis de lo siguiente:

(a) tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos y consideraciones del grado de hibridación, polaridad, ángulos de enlace y efectos inductivos y mesoméricos;

(b) grado de solubilidad acuosa y lipídica, para permitir la predicción de la alteración de las propiedades fisicoquímicas, tales como logP y pKa;

(c) reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas, para predecir alteraciones significativas en la biotransformación, incluyendo cambios en la toxicidad;

(d) factores conformacionales, incluyendo la capacidad diferencial para formar enlaces de hidrogeno inter- o intramoleculares.

Adicionalmente, Silverman R., citado por el Examinador, enseña que las modificaciones isostéricas pueden alterar la actividad y pueden tener un rol significativo en la modificación

³ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

⁴ Manual Andino de Patentes, Sección 10.8.1.

⁵ Guía de la SIC, sección 2.13.2.

de la farmacocinética. En este caso, el isosterismo no se encuentra presente, ya que D1 no enseña biostéros del grupo tetrahidropiridina-2,4-diona reclamado en la presente invención⁶.

4. 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

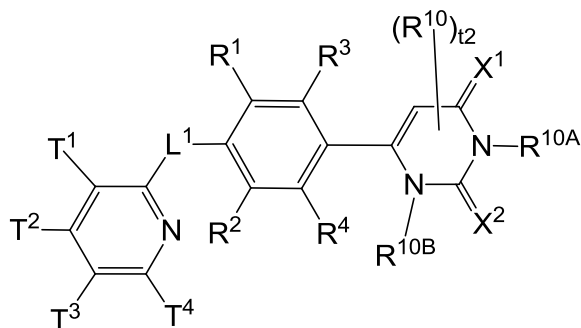
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Pago correspondiente a la tasa de examen.
- Pago correspondiente a 15 reivindicaciones adicionales

⁶ Silverman, R. B., "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University, Second Edition. Evanstons Illinois. 2004, p. 29, table 2.2.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula IB-1:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de T¹, T², T³, y T⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, -CN, -OH, -N(R^a)(R^b), alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇ y cicloalcoxi de C₃₋₇;

L¹ se selecciona del grupo que consiste de O y S;

R^a y R^b junto con el átomo N al cual se unen forman azetidínil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno;

cada uno de X¹ y X² es O;

cada uno de R¹, R², R³, y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, -CN y alquilo de C₁₋₆;

R¹⁰ se seleccionan del grupo que consiste de -CN, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxilalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, y (cicloalquilo de C₃₋₇)-alquilo de C₁₋₄;

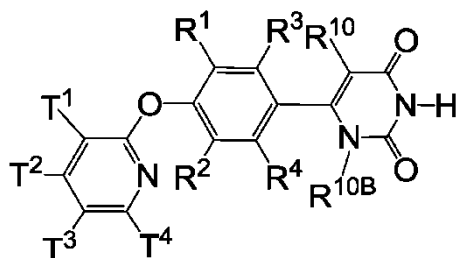
R^{10A} es H,

R^{10B} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, hidroxilalquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₇; y

t2 es 1.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L¹ es O .

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula IB-8:



IB-8

4. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de -CN, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-4} , ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo; y

R^{10B} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-4} , ciclopropilmetilo, y ciclobutilmetilo.

5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R_{10} y R_{10B} se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-3} y ciclopropilo;

6. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R_{10} y R_{10B} es independientemente metilo o etilo;

7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 y R^2 es H.

8. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, -CN y -alquilo de C_{1-4} .

9. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H y R^4 es metilo.

10. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de T^1 , T^2 , T^3 , y T^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo de C_{1-4} , haloalquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , haloalcoxi de C_{1-4} y cicloalquilo de C_{3-4} .

11. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde T^1 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, ciclopropilo, metilo, haloalquilo de C_1 , metoxi, y haloalcoxi de C_1 ; y T^4 es H.

12. Un compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado de:
- (-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
- (-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
- 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-5-etil-1-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
- (-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
- (-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
- 6-{4-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
- (-)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
- 6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)sulfanil]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
- (-)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona;
- 6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]fenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona; y
- 1-ciclopropil-6-(4-((3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-metilfenil)-5-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (+)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (-)-6-{4-[(3-cloro-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (+)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (-)-1,5-dimetil-6-(2-metil-4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (+)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (-)-6-{4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (+)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (-)-6-{4-[(3-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (+)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (-)-6-{4-[(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (+)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es (-)-6-(4-{[3-(difluorometoxi)piridin-2-il]oxi}-2-metilfenil)-1,5-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
