

P-2018/15415

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0005905**

Solicitud de patente a nombre de **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en Berlín, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **9170** notificado electrónicamente el 30 de agosto de 2019, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al Título de la Solicitud

Respecto al requerimiento del examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por:

"DERIVADOS DE 2-FENIL-3-(PIPERAZINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA COMO BLOQUEADORES DE LOS CANALES TASK-1 Y TASK-2, ADECUADOS CONTRA TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN"

2. Modificaciones a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de siete (7) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1** Se adicionó la nueva reivindicación 4, que corresponde a un compuesto soportado por el Ejemplo 3 de la descripción.
- 2.2** Se modificó la antigua reivindicación 4 (nueva reivindicación 5), limitando el agente reductor y el grupo amino protector de acuerdo con lo divulgado en la descripción, con el fin de dar claridad a la presente invención.
- 2.3** Se ha modificado la antigua reivindicación 6 (nueva reivindicación 7), restringiendo los ingredientes de acuerdo a lo divulgado en la descripción, con el fin de definir más claramente la invención reclamada.
- 2.4** Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones a las presentadas originalmente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución No. 3719 del 2016.

4. Claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

- 4.1** El examinador ha indicado que *"La reivindicación 4 no es concisa cuando menciona los siguientes términos: "un agente de reducción", "un grupo amino protector", con los cuales se podrían presentar múltiples opciones de diferentes agentes intervinientes que no tienen sustento en la descripción. Adicionalmente, el proceso de la reivindicación 4 no enseña las condiciones ni proporciones bajo las cuales se lleva a cabo dicho proceso"*. En este respecto, se informa que se modificó la antigua reivindicación 4 (nueva reivindicación 5), limitando el agente reductor y el grupo amino protector del compuesto reclamado. Dichas modificaciones se encuentran sustentadas en la Página 15 línea 2, y en la Página 15 líneas 13-14 de la solicitud PCT.

Ahora, en cuanto a las condiciones de reacción y proporciones, estas forman parte del conocimiento del experto y pueden ser muy variables. Incluirlas en la reivindicación resultaría innecesariamente restrictivo. Por lo cual se superan las objeciones realizadas.

- 4.2** Adicionalmente, el examinador ha establecido que *"La reivindicación 6 no es concisa cuando menciona: "en combinación con uno o más compuestos activos adicionales seleccionados del grupo formado por estimulantes respiratorios, compuestos psicoestimulantes, inhibidores de la reabsorción de serotonina, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos, estimulantes de sGC, antagonistas de receptores mineralcorticoides, fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y fármacos citotóxicos", con los cuales se podrían presentar múltiples opciones de diferentes composiciones que no tienen sustento en el capítulo descriptivo"*. En este respecto, se informa que se ha modificado la antigua reivindicación 6 (nueva reivindicación 7), restringiendo los ingredientes de acuerdo a lo divulgado en la descripción, con el fin de dar claridad a la presente invención y especificar la materia a ser protegida. El soporte para dicha modificación se encuentra en el capítulo descriptivo. Por tanto, se solicita amablemente el retiro de dicha objeción.
- 4.3** Como se indicó previamente, se adicionó la nueva reivindicación 4, que corresponde a un compuesto soportado por el Ejemplo 3 de la descripción.
- 4.4** Finalmente, las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye siete (7) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 6 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el documento WO 2013/037914 (D1).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece 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"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

De acuerdo con lo anterior, la solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en el documento citado por el examinador.**

Primer que todo, el solicitante desea llamar la atención en que la EPO ya ha establecido un informe de búsqueda internacional donde ya se reconoció la novedad y el nivel inventivo con respecto a D1.

Los presentes compuestos difieren de los compuestos en D1 en su estructura base de 2-fenil-3-(piperazinomethypimidazo [1,2-a] piridina).

El documento D1 describe derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo(4,3-c)piridina como bloqueadores de los canales de potasio TASK-1 (KCNK3) para el tratamiento de, por ejemplo, arritmias, trastornos respiratorios relacionados con el sueño y apnea . El problema abordado por la presente invención era proporcionar nuevos bloqueadores

selectivos de los canales TASK-1 y TASK-2 para el tratamiento de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como apnea del sueño y ronquidos. La presente solicitud describe ejemplos de trabajo (por ejemplo, páginas 51 a 91, ejemplos 1 a 74) y datos farmacológicos (por ejemplo, páginas 92 a 98). El problema abordado por la invención se ha resuelto dentro del alcance reclamado. D1 no revela ni sugiere imidazo[1,2-a]piridinas. La presente solicitud implica una actividad inventiva.

De esta forma, teniendo en cuenta que el documento D1 **no menciona, describe o sugiere**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 7, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

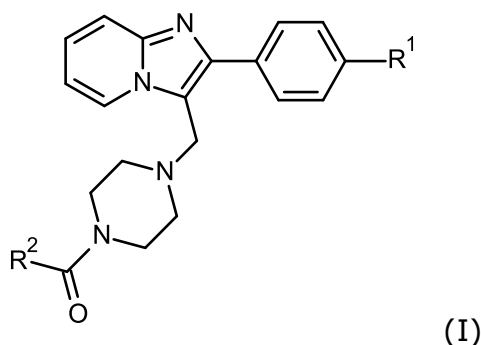
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.
- Recibo de pago correspondiente a la Tasa de Examen de patentabilidad.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Compuesto de la fórmula (I),



donde

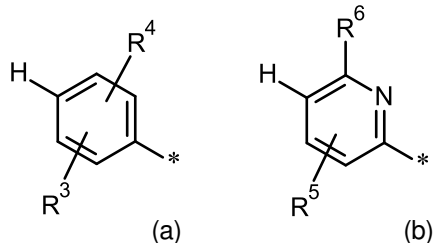
R¹ representa halógeno, ciano, alquilo-(C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo

y

R² representa cicloalquilo-(C₄-C₆) en el cual un grupo de anillo CH₂ puede remplazarse por -O-

o

representa un grupo fenilo de la fórmula (a) o un grupo piridilo de la fórmula (b)



en el cual * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente y

R³ representa flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo-(C₁-C₃) o alcoxi-(C₁-C₃),

donde alquilo-(C₁-C₃) y alcoxi-(C₁-C₃) pueden estar sustituidos hasta tres veces por flúor,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo

y

R⁶ representa hidrógeno, alcoxi-(C₁-C₃), ciclobutiloxi, oxetan-3-iloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi o tetrahidro-2H-piran-4-iloxi,

donde alcoxi-(C₁-C₃) puede estar sustituido hasta tres veces por flúor,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

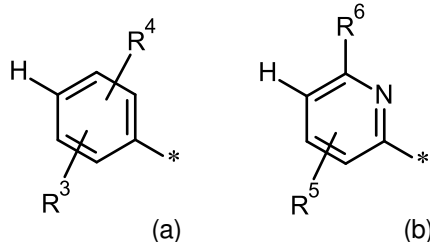
R¹ representa flúor, cloro, bromo, metilo, isopropilo, *terc*-butilo o ciclopropilo

y

R² representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo

o

representa un grupo fenilo de la fórmula (a) o un grupo piridilo de la fórmula (b)



en el cual * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente y

R³ representa flúor, cloro, ciano, alquilo-(C₁-C₃), alcoxi-(C₁-C₃), o trifluorometoxi,

R⁴ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo

y

R⁶ representa hidrógeno o alcoxi-(C₁-C₃) que puede estar sustituido hasta tres veces por flúor,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

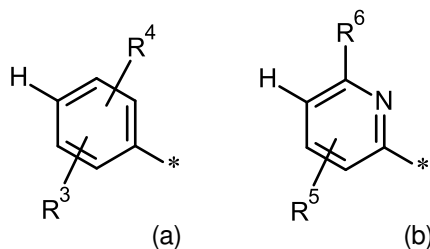
R¹ representa cloro, bromo, isopropilo o ciclopropilo

y

R² representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo

o

representa un grupo fenilo de la fórmula (a) o un grupo piridilo de la fórmula (b)



en el cual * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente y

R³ representa flúor, cloro, ciano, metilo, isopropilo, metoxi o etoxi,

R⁴ representa hidrógeno, flúor o cloro,

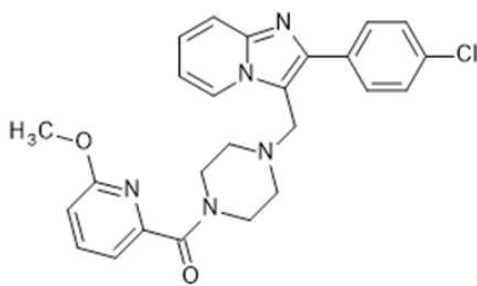
R⁵ representa hidrógeno, cloro o bromo

y

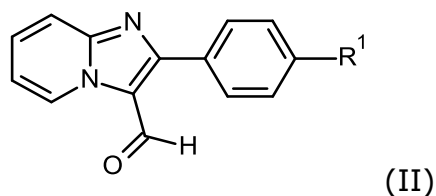
R⁶ representa metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o isopropoxi,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona de fórmula (I-a)



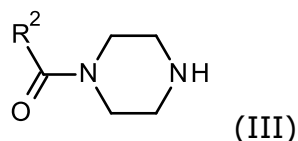
5. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



donde R¹ tiene el significado que se proporciona en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

se hace reaccionar en presencia de un agente de reducción que es un borohidruro de metal alcalino, ya sea

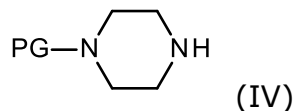
[A] con un compuesto de la fórmula (III)



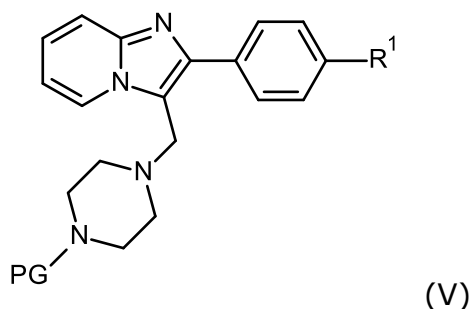
donde R² tiene el significado provisto en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3

o

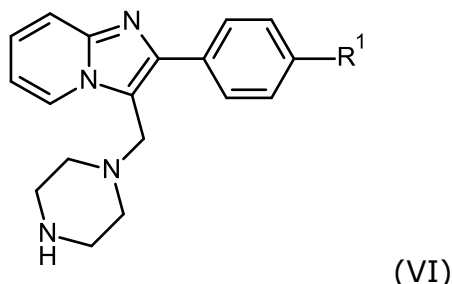
[B] con un derivado de piperazina protegida de la fórmula (IV)



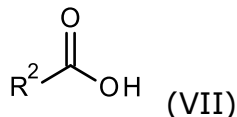
donde PG representa un grupo amino protector seleccionado del grupo que consiste en *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Z) y (9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo (Fmoc), para proporcionar inicialmente un compuesto de fórmula (V)



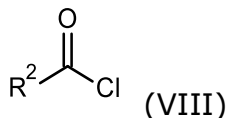
donde PG y R¹ tienen los significados provistos anteriormente, el grupo protector PG se retira posteriormente y el compuesto resultante de la fórmula (VI)



donde R¹ tiene el significado provisto anteriormente, se hace reaccionar posteriormente con un ácido carboxílico de la fórmula (VII)



donde R² tiene el significado provisto en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, con activación de la función del ácido carboxílico en (VII) o se hace reaccionar con el cloruro de ácido correspondiente de la fórmula (VIII)



donde R^2 tiene el significado provisto en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

y los compuestos resultantes de la fórmula (I) se convierten opcionalmente en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
7. Medicamento que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con uno o más compuestos activos adicionales seleccionados del grupo formado por teofilina, doxapram, nicetamida o cafeína como estimulantes respiratorios; modafinil o armodafinil como compuestos psicoestimulantes, fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina o trazodona como inhibidores de la reabsorción de serotonina; mirtazapina, amitriptilina, protriptilina, doxepina, trimipramina, imipramina, clomipramina o desipramina como, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos; estimulantes de sGC; antagonistas de receptores mineralcorticoides, fármacos antiinflamatorios; agentes inmunomoduladores; agentes inmunosupresores; y fumarato de dimetilo, fingolimod, acetato de glatiramer, β -interferones, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona, inmunoglobulinas, acetilcisteína, montelukast, tielukast, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxycarbamida, azitromicina, interferon- γ , pirfenidona o etanercept como fármacos citotóxicos.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0005905
Recibo: 19-100905
Fecha: 26/11/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 348093
CUS: 525846377

Patente PCT
DERIVADOS DE 2-FENIL-3-(PIPERAZINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA COMO BLOQUEADORES DE LOS
CANALES TASK-1 Y TASK-2, ADECUADOS CONTRA TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS CON
EL SUEÑO, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
COMPREN

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600