

P-2018/15222

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0003548**

Solicitud de patente a nombre de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

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 DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, domiciliada en Tokio, Japón, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **844** notificado electrónicamente el 23 de enero de 2020, 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 HIDROXIALQUIL THIADIAZOL COMO AGENTES
ANTIBACTERIANOS"*

2. Modificaciones a las Reivindicaciones y Claridad

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 doce (12) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1** Se ha modificado el capítulo reivindicatorio para ajustarse a las reivindicaciones concedidas en la solicitud de patente US 10,399,968.
- 2.2** La reivindicación 6 se ha modificado para ajustar el nombre del compuesto al nombre del compuesto establecido en el Ejemplo 2. Ver, por ejemplo, la Figura 2, en la página 13, párrafo [0139], y el Ejemplo 2 en la página 26 de la solicitud PCT.
- 2.3** Se ha adicionado la nueva reivindicación 7, la cual está dirigida a la forma cristalina del compuesto de la reivindicación 5.
- 2.4** El examinador ha indicado "*La(s) reivindicaciones 10 y 11 presentan falta de concisión, la materia reivindicada es la misma que la expuesta en las reivindicaciones 1 y 2.*", en este respecto, el solicitante desea señalar respetuosamente su desacuerdo ya que dichas reivindicaciones están dirigidas a un producto que contiene el compuesto reclamado en las reivindicaciones 1 y 2. Por lo cual, se solicita sea retirada dicha objeción.
- 2.5** 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.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye doce (12) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

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.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 11 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el documento EP 2226322 (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"*.

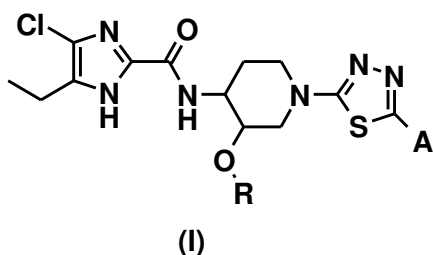
Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura 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**. Por lo cual, se solicita se retire el rechazo de acuerdo con las razones que se presentan a continuación.

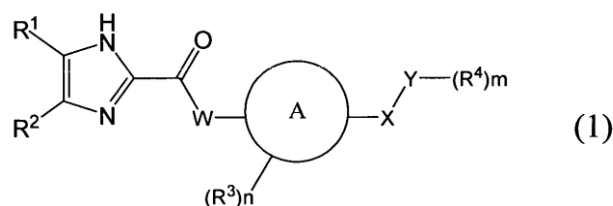
El examinador afirma que la diferencia entre los compuestos reclamados y los de la referencia citada consiste en que los compuestos reivindicados incluyen el grupo A, que es un grupo alquilo sustituido por un OH. El examinador concluye

que los compuestos reclamados son obvios en vista de los de la referencia citada. El solicitante respetuosamente desea manifestar su desacuerdo con dichas afirmaciones.

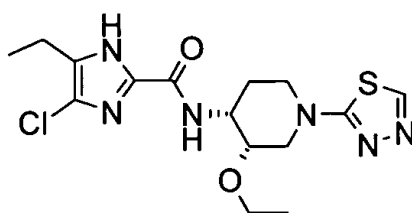
Los compuestos de la reivindicación 1 tienen la fórmula (I):



Los compuestos del documento D1 tienen la fórmula (1):

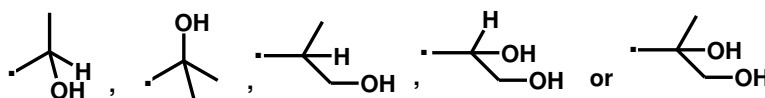


y un compuesto representativo de fórmula (1) de la referencia citada se muestra a continuación (Compuesto No. 150):



La diferencia entre los compuestos reclamados de fórmula (I) y los compuestos divulgados de fórmula (1) de la referencia citada es la presencia del grupo A en los compuestos reivindicados.

Como se establece en la reivindicación 1, A es un grupo alquilo sustituido por un grupo hidroxilo:



El solicitante afirma que la referencia citada no enseña, sugiere o proporciona ninguna motivación para modificar el anillo heterocíclico R⁴ de la fórmula (1) para incluir un grupo alquilo sustituido por un grupo hidroxilo en general, o para modificar el anillo heterocíclico R⁴ de la fórmula (1) para incluir uno de los grupos alquilo citados sustituidos por un grupo hidroxilo en la reivindicación 1 en particular. El examinador no proporciona una razón aparente para modificar los compuestos de la referencia citada sustituyendo un grupo heterocíclico R⁴, específicamente un grupo tiadiazolilo, con un grupo alquilo sustituido con hidroxilo. Por lo menos por esta razón, se solicita el retiro del rechazo.

El solicitante afirma además que los compuestos reivindicados tienen propiedades que son ventajosas e inesperadas en comparación con las de la referencia citada, y que estas propiedades ventajosas e inesperadas son impartidas por el grupo alquilo sustituido con hidroxilo.

El Ejemplo de prueba 6(a) de la presente solicitud proporciona una comparación de compuestos representativos de la invención (Compuestos Ejemplificados Nos. 1-5) con el Compuesto No. 150 de la referencia citada para el efecto terapéutico usando un modelo de infección pulmonar de ratón (Ver la página 86 de la solicitud PCT). Como se indica en la descripción, todos los compuestos de los Ejemplos exhibieron un efecto terapéutico en este método de prueba, y la Figura 1 representa los valores para los Compuestos Nos. 1 a 5.

La Figura 1 ilustra la eficacia de compuestos representativos de la invención en un modelo de infección pulmonar de ratón por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (PRSP). Con referencia a la Figura 1, se grafica el log CFU/pulmón para el control, Levofloxacin (un antibiótico disponible comercialmente) cinco (5) compuestos representativos de la invención (es decir,

Compuestos Ejemplificados Nos. 1-5), y Compuesto No. 150 de la citada referencia (consulte la Descripción en el párrafo que une las páginas 2 y 3).

Como se muestra en la Figura 1, mientras que el Compuesto No. 150 mostró poca o ninguna eficacia a 12.5 y 25 bid (mg/kg) con relación al control y Levofloxacin a 12.5 bid (mg/kg), cada uno de los Compuestos Nos. 1-5 mostró mejor eficacia a 6.25 bid (mg/kg). A 12.5 bid (mg/kg), cada uno de los Compuestos Nos. 1-5 mostró una eficacia significativamente mayor en comparación con el Compuesto No. 150 y Levofloxacin a 12.5 bid (mg/kg). Y a 25 bid (mg/kg), cada uno de los Compuestos Nos. 1-5 mostró una eliminación esencialmente completa del recuento bacteriano en comparación con el Compuesto No. 150 a 25 bid (mg/kg), que no mostró una mayor eficacia con respecto a 12.5 bid. (mg/kg) (sin datos para Levofloxacin a 25 bid (mg/kg)).

Los datos comparativos mostrados en la Figura 1 demuestran que los compuestos representativos de la invención tienen propiedades ventajosas e inesperadas en comparación con el Compuesto No. 150. Por al menos esta razón, se solicita el retiro del rechazo.

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 12, 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 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

5. 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.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

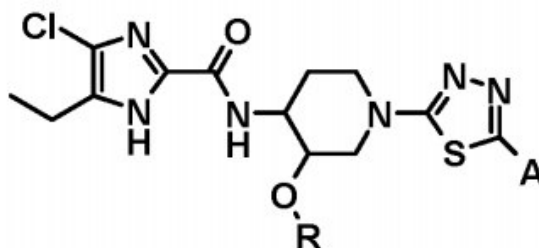
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

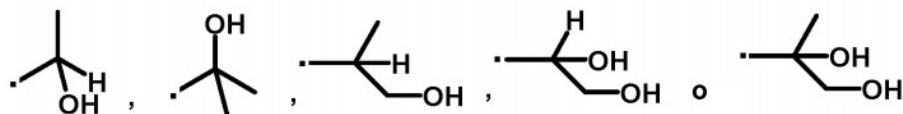
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

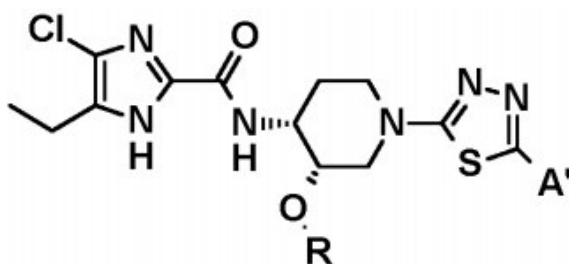


(I)

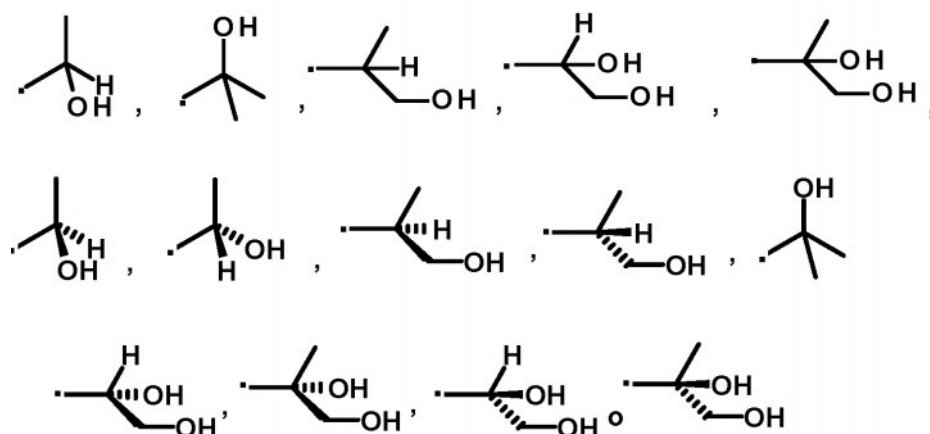
donde R representa alquilo (C_1 - C_3), y
 A representa las siguientes fórmulas:



2. El compuesto, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



donde **R** representa alquilo (C_1 - C_3), y
A' representa las siguientes fórmulas:



3. El compuesto, un tautómero, un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R representa metilo o etilo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se selecciona de:

- 4-Cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-etóxi-1-[5-(1-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidin-4-il]-5- etil-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No. 1),
- 4-Cloro-5-etil-*N*-{(3*S*,4*R*)-1-[5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-metoxipiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No. 2),
- 4-Cloro-5-etil-*N*-{(3*S*,4*R*)-1-[5-(1-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-metoxipiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No.3),
- 4-Cloro-5-etil-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-{5-[(1*R*)-1-hidroxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metoxipiperidin-4-il]-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No.4),
- 4-Cloro-5-etil-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-{5-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metoxipiperidin-4-il]-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No.5),
- 4-Cloro-5-etil-*N*-{(3*S*,4*R*)-1-[5-(1-hidroxipropan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-metoxipiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No.6),
- 4-Cloro-*N*-{(3*S*,4*R*)-3-etóxi-1-[5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il] piperidin-4-il}-5-etil-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No.7),
- 4-Cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-{5-[(1*S*)-1,2-dihidroxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metoxipiperidin-4-il]-5-etil-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No. 8),
- 4-Cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-{5-[(1*R*)-1,2-dihidroxietil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metoxipipendin-4-il]-5-etil-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No. 9),

4-Cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-{5-[(2*R*)-1,2-dihidroxiopropan-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metoxipiperidin-4-il]-5-etil-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No. 10),

4-Cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-{5-[(2*S*)-1,2-dihidroxiopropan-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metoxipiperidin-4-il]-5-etil-1*H*-imidazol-2-carboxamida (Compuesto No. 11), o

un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es un hidrato 2/3 de 4-cloro-5-etil-*N*-{(3*S*, 4*R*)-1-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-metoxipiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-2-carboxamida, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según la reivindicación 4, en el que 4-cloro-5-etil-*N*-{(3*S*, 4*R*)-1-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-metoxipiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-2-carboxamida se selecciona de la Forma I, o Forma II, caracterizado por el espectro de difracción por rayos X en polvo (XRD) (CuK, $\lambda=1.54\text{\AA}$), en donde la Forma I tiene picos 2θ (d) característicos en 8.38 (10.54), 10.90 (8.11), 14.50 (6.08), 14.94 (5.92), 19.82 (4.48), y 24.68 (3.60), y en donde la Forma II tiene picos 2θ (d) característicos en 13.20 (6.67), 14.94 (5.92), 16.08 (5.51), 17.76 (4.99), 19.46 (4.56), y 24.82 (3.58).

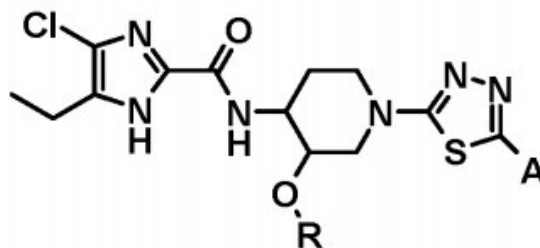
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el hidrato 2/3 de 4-cloro-5-etil-*N*-{(3*S*, 4*R*)-1-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3-metoxipiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-2-carboxamida es un sólido cristalino, designado como Forma I, caracterizado por el espectro de difracción de rayos X en polvo (XRD) (CuK, $\lambda = 1.54\text{\AA}$), que tiene picos 2θ (d) característicos en 8.38 (10.54), 10.90 (8.11), 14.50 (6.08), 14.94 (5.92), 19.82 (4.48), y 24.68 (3.60).

8. El compuesto según la reivindicación 4, en el que 4-Cloro-*N*-[(3*S*, 4*R*)-1-{5-[(2*R*)-1,2-dihidroxiopropan-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metoxipiperidin-4-il]-5-etil-1*H*-imidazol-2-carboxamida es un sólido cristalino, designado como Forma A, caracterizado por el espectro de difracción de rayos X en polvo (XRD) (CuK, $\lambda=1.54\text{\AA}$), en donde la Forma A tiene picos 2θ (d) característicos en 15.70 (5.63), 17.06 (5.19), 19.10 (4.64), y 21.92 (4.05).

9. El compuesto según la reivindicación 4, en el que 4-Cloro-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-{5-[(2*S*)-1,2-dihidroxiopropan-2-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-3-metoxipiperidin-4-il]-5-etil-1*H*-imidazol-2-carboxamida es un sólido cristalino, designado como Forma B, caracterizado por el espectro de difracción de rayos X en polvo (XRD) (CuK, $\lambda=1.54\text{\AA}$), en donde la Forma B tiene picos 2θ (d) característicos en 13.13 (6.73), 14.27 (6.20), y 19.10 (4.64).

10. Una composición farmacéutica que comprende de 1 a 50 mg/kg de un compuesto, un tautómero, un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como su ingrediente activo.

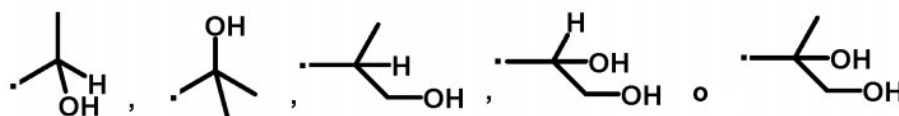
11. Un inhibidor de la subunidad GyrB de la DNA girasa y/o la subunidad ParE de la topoisomerasa IV que tiene la estructura de fórmula (I), un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



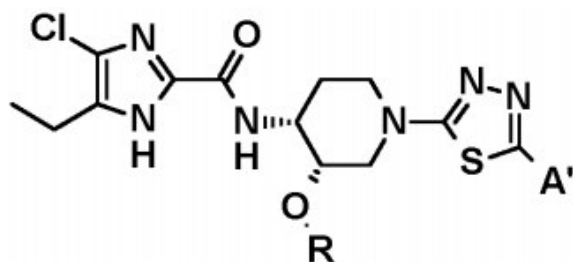
(I)

donde **R** representa alquilo (C_1 - C_3), y

A representa las siguientes fórmulas:



12. El inhibidor de la subunidad GyrB de la DNA girasa y/o la subunidad ParE de la topoisomerasa IV de acuerdo con la reivindicación 11 representada por:



donde **R** representa alquilo (C_1 - C_3), y
A' representa las siguientes fórmulas:

