

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI. -F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para “**DERIVADOS DE 3- PIRIDAZINIL-ISOXAZOL -METOXI-NICOTINAMIDA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN**”. Clase **C07D 413/14**.-Expediente número **NC2019/0002692**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 16 de julio de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **8257** en relación con el título y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

La Examinadora asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En este sentido y siguiendo la sugerencia de la Examinadora, el título de la solicitud se modificó como se muestra a continuación:

“DERIVADOS DE 3- PIRIDAZINIL-ISOXAZOL-METOXI-NICOTINAMIDA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”

Teniendo en cuenta que este título refleja de manera adecuada el objeto de la presente solicitud, las objeciones a este respecto pueden darse por superadas.

4. NIVEL INVENTIVO.

La Examinadora objeta el nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "*Isoxazolo-pyridazine derivatives*" (WO2009071477) y **D2** "*Hydroxy-methyl isoxazole derivatives as GABA A modulators*" (WO2010112475).

La Examinadora afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto de fórmula (I) derivado de isoxazol-piridazina, con afinidad y selectividad por el receptor GABA A alfa 5 para el tratamiento de enfermedades de tipo cognitivo tales como Alzheimer.

En opinión de la Examinadora, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y el compuesto divulgado en **D1** consiste en la inclusión de un grupo piridin-3-ilo sustituido en la posición 5 del anillo oxazol.

La Examinadora afirma que el efecto técnico asociado a esa diferencia es mejorar la afinidad de los compuestos hacia $\alpha 5$ de receptor de GABA_A y su eficacia en los ovocitos que sobreexpresan GABA_A $\alpha 5$.

Por tanto, la Examinadora considera que el problema técnico objetivo de esta invención es ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en **D1** con el fin de mejorar su afinidad y eficacia hacia $\alpha 5$ de receptor de GABA_A?

Sin embargo, la Examinadora afirma que el incluir un grupo piridin-3-ilo sustituido en la posición 5 del anillo de oxazol para mejorar su afinidad y eficacia hacia $\alpha 5$ de receptor de GABA_A ya está divulgado en el documento **D2** que se refiere a un heteroarilo sustituido en dicha posición.

En consecuencia, la Examinadora concluye que un experto en la materia estaría motivado a incluir un grupo heteroarilo sustituido del documento **D2** en el compuesto de **D1** con el fin de llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo que la considera obvia.

Adicionalmente, la Examinadora señala que el documento **D1** menciona una composición que comprende un compuesto derivado de isoxazol-piridazina y un vehículo.

Además, la Examinadora considera que las reivindicaciones 2 a 9 no tienen características que otorguen nivel inventivo a la solicitud por lo que considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por la Examinadora no enseñan, sugieren ni anticipan los compuestos reclamados y sus ventajosas propiedades técnicas.

En primer lugar, me permito resaltar que la presente solicitud proporciona un grupo específico de compuestos derivados de isoxazolid éter que tienen características estructurales bien definidas según la Fórmula I descrita en la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

Estos compuestos demostraron ser, de manera inesperada, moduladores alostéricos positivos (PAM) de receptores de GABA_A α 5.

Por el contrario, los documentos citados por la Examinadora se refieren a moduladores alostéricos negativos (NAM) de GABA_A α 5.

De hecho, la descripción de la presente solicitud evidencia mediante datos experimentales comparativos el efecto técnico inesperado de los compuestos reclamados. Así, me refiero en primer lugar a las páginas 63 a 69 de la descripción donde en la Tabla 1 se muestran los resultados de eficacia para los compuestos de los ejemplos 1 a 195 en un ensayo de expresión de receptores de GABA_A.

Igualmente, me refiero a las páginas 69 a 71 de la descripción donde se muestran los resultados de afinidad hacia los subtipos α 5 β 3 γ 2 de receptor de GABA_A así como la eficacia en los ovocitos que sobreexpresan GABA_A α 5 β 3 γ 2 de 7 compuestos de referencia. Me permito resaltar que los compuestos de referencia RO-159, RO-251, RO-272 y RO-301 corresponden a los ejemplos 159, 251, 272 y 301 del documento WO2009/071476, y que el compuesto de referencia RO-094 corresponde al ejemplo 94 del documento WO2009/071477.

Así, es evidente que el efecto técnico de los compuestos reclamados no es enseñado, sugerido o anticipado por el arte previo, por lo que una persona versada en la materia no habría encontrado motivación alguna en los documentos citados por la Examinadora que le permitiese llegar a los compuestos reclamados.

En este sentido, me permito recordar a esa Oficina que la "Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad" en su sección 2.13 referente al examen de nivel inventivo establece que "si el solicitante aporta información para demostrar o probar que su invención ofrece un efecto mejorado frente a lo ya conocido, la examinadora deberá analizar si dicha información manifiesta un aporte al estado de la técnica y de esta manera llegar a la conclusión que la invención tiene nivel inventivo", e igualmente señala que un efecto técnico sorprendente constituye un indicio de nivel inventivo.

Con base en lo anterior, y a pesar de que la examinadora considere que los documentos **D1** y **D2** proporcionan enseñanzas suficientes para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, me permito afirmar que dichos documentos no enseñan, sugieren o anticipan derivados de 3-piridazinil-isoxazol-metoxi-nicotinamida y composiciones farmacéuticas que los comprenden de acuerdo con lo reclamado en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

De este modo, ha sido demostrado que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **CONSIDERACIONES ADICIONALES.**

Finalmente, y sin la intención de desconocer la autonomía de la Oficina de Patentes de Colombia, quisiera mencionar que esta solicitud fue considerada inventiva en la Opinión Escrita emitida por la Administración Encargada de la Búsqueda Internacional a la luz de WO2009/071477 A1 y WO2010/112475 A1, los cuales corresponden a los documentos **D1** y **D2** citados por la Examinadora de la Oficina Colombiana de Patentes.

En este sentido, por favor encuentre a continuación apartes relevantes de la Opinión escrita:

Documents D1 to D3 are concerned with 3-pyridinyl-isoxazolyl ether derivatives as potent as GABA_A alpha5 receptor modulators as is the present application. The claimed pyridazine carboxylic acid amide derivatives differ from those as explicitly disclosed in D1 by a 6-substituted pyridin-3-yl residue instead of a 5-substituted pyridin-yl-2 residue. The claimed nicotinamide derivatives differ structurally from those explicitly disclosed as examples in D2 either by a 6-substituted pyridin-3-yl residue instead of an unsubstituted one or instead a 5-substituted pyridin-yl-2 residue

(see examples as mentioned in the search Report). In document D3 no 3-pyridazinyl-isoxazole derivatives are explicitly disclosed, only 3-pyridin-2-yl-oxazole derivatives. Thus, the closest prior art is to be seen in documents D1 and D2.

a, In view of this very close prior art and the fact that most of the claimed subject matter represents a selection from documents D1 to D3, the problem underlying the present application is to be seen in the provision of further potent as GABA_A alpha5 receptor modulators that exhibit an unexpected effect as compared with the structural closest prior art compounds according to D1 and D2.

b, The Applicant has indeed provided results of comparative tests. 195 Compounds of the present application have been compared to 7 compounds of the closest prior art D1 and D2, depicted on p. 69, indeed representing the structural closest prior art compounds. These results demonstrate convincingly, that the problem of providing further compounds as GABA_A alpha5 receptor modulators that exhibit an unexpected effect, when compared with a structural closest prior art compound, has indeed been solved, see data as given in tables 1 (claimed compounds) and table 2 (closest prior art compounds). Therefore, the subject matter of present claims 1 to 15 is considered to involve an inventive step according to Art. 33 (3) PCT.

Así, la Examinadora de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional reconoce que los resultados comparativos presentados en la descripción de la solicitud

demuestran de manera convincente el efecto inesperado y por lo tanto el nivel inventivo de los compuestos reclamados.

Por último, me permito señalar que la Oficina Europea de Patentes reconoció la novedad y nivel inventivo de la solicitud paralela EP3551627, tal como lo evidencia la acción oficial emitida por dicha oficina el 23 de junio de 2020 donde se hace referencia el efecto inesperado de los compuestos reclamados en comparación con el arte previo.

Finalmente, reitero que la información anterior no pretende desconocer la independencia de la que goza la Oficina de Patentes de Colombia, sino que se expone como una indicación más de que la presente solicitud efectivamente cumple con los requisitos de patentabilidad.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la Señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

7. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **8257**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**