

SEÑORA DIRECTORA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	NC2022/0012884
	Oficio No.:	16710
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **ASTRAZENECA AB**, doy respuesta al **Oficio No. 16710**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

1.1. Reivindicaciones

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 24 reivindicaciones con las siguientes modificaciones:

- 1.1.1.** En la reivindicación 6 se elimina la posibilidad de que R^1 sea $O-(CH_2)_7$ y se indica que puede ser $-O-(CH_2)_7CH_3$ debido a que la valencia anterior estaba incompleta y el sustituyente $O-(CH_2)_7$ se repetía. Este cambio encuentra soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en las páginas 9 y 10, y se realiza por el bien de la claridad del capítulo reivindicatorio.
- 1.1.2.** Las reivindicaciones 20 a 22 pasan a depender solamente de la reivindicación 1.
- 1.1.3.** Se eliminan las reivindicaciones 25 a 29.

1.2. Título

El solicitante aporta el nuevo título que se indica a continuación:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE N-FENILPIRIMIDIN-4-AMINA FUSIONADOS COMO MODULADORES DE KCC2 PARA LOS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS”

Estas modificaciones cumplen con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. ARGUMENTOS CON RESPECTO A LA EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD

El examinador indica que las reivindicaciones 26, 27 y 29 no son patentables conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000.

Al respecto, el Solicitante ha realizado las modificaciones correspondientes eliminando las reivindicaciones 26, 27 y 29 del capítulo reivindicatorio.

Teniendo en cuenta lo anterior, el solicitante pide amablemente que se retire la objeción.

3. ARGUMENTOS CON RESPECTO A USOS

El examinador indica que las reivindicaciones 25 y 28 no son patentables conforme a lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, ya que se refieren a usos.

Al respecto, el Solicitante ha realizado las modificaciones correspondientes eliminando las reivindicaciones 25 y 28 del capítulo reivindicatorio, por lo que pide amablemente que se retire la objeción.

4. ARGUMENTOS CON RESPECTO A LA CLARIDAD DE LA SOLICITUD

4.1. Título

El examinador indica que de conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el título actual de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, y recomienda uno nuevo.

Con respecto a esto, el Solicitante informa que el título ha sido modificado tal como indicó el Examinador, por lo que pide amablemente que se retire la objeción.

4.2. Claridad de las reivindicaciones

4.2.1. El Examinador informa que *“las reivindicaciones 1 a 3, 6, 9 y 11 no son concisas porque las definiciones del anillo A, y de los radicales R1, R2 y R7 comprenden un número muy extenso de alternativas, así como sus posibles sustituyentes, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Particularmente, la amplitud de las definiciones de los radicales contempla un sinnúmero de opciones que no se encuentran sustentadas en la descripción. A modo de ilustración el radical R2 en sólo 1 ejemplo es flúor y en otro ejemplo es metilo, de resto en los otros 110 ejemplos es hidrógeno. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción”*.

En relación a la presente, el Solicitante desea indicar que la Guía para Examen de Patente y Modelo de Utilidad menciona en su numeral 4.3.20 que las reivindicaciones deben estar sustentadas en la descripción teniendo en cuenta que estas sean una generalización del contenido divulgado en dicha descripción. Adicionalmente, el mismo numeral señala que *“Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variaciones o modos específicos divulgados en la descripción”*.

En este sentido, las reivindicaciones objetadas poseen un número finito de posibilidades contempladas en su totalidad en el capítulo descriptivo. Asimismo, las reivindicaciones corresponden a una generalización de lo inicialmente divulgado en el capítulo descriptivo, de modo que se encuentran totalmente sustentadas en dicha descripción.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriores concernientes a la Guía para Examen, el Solicitante pide amablemente que la objeción sea retirada.

- 4.2.2.** El Examinador considera que *“las reivindicaciones 20 a 22 no son concisas, porque se observa que dichas reivindicaciones son formalmente redactadas como independientes, sin embargo, su contenido técnico no difiere sustancialmente del de la reivindicación 1, y no introducen una categoría diferente de invención frente a la reivindicación principal. Por tanto, se considera que estas reivindicaciones deberían ser dependientes de la reivindicación 1, y presentadas de forma concisa. Se sugiere reorganizar las reivindicaciones 20 a 22 como reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1 o, reclamar únicamente las características preferentes del grupo inventivo de la reivindicación 1, en reivindicaciones dependientes de esta”*.

En referencia a lo mencionado, el Solicitante indica que las reivindicaciones 20 a 22 han sido modificadas para depender de la reivindicación 1, por lo que pide amablemente el retiro de la objeción.

4.3. Claridad del capítulo descriptivo

- 4.3.1.** El Examinador indica que el capítulo descriptivo de la solicitud *“no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Particularmente, porque si bien se reivindican múltiples compuestos que comprenden estructuras variables en el anillo A, y de los radicales R1, R2 y R7, la descripción únicamente ejemplifica algunos de estos compuestos (112 compuestos) y no presenta evidencia experimental que sustente que al menos las posibles variaciones razonables de los compuestos reivindicados comparten una actividad biológica comparable, especialmente en relación con la actividad sobre KCC2. En el área de compuestos farmacéuticos, la actividad puede variar significativamente con cambios estructurales, y no es posible asumir que todos los derivados propuestos conserven el mismo efecto sin evidencia que lo respalde”*.

Al respecto, la Guía para Examen de Patente y Modelo de Utilidad indica en el numeral 4.4.2 que *“La descripción debe contener suficiente información técnica para que la persona medianamente versada en la materia pueda poner en práctica (o reproducir) la*

invención, y esto debe ser posible sin necesidad de realizar un esfuerzo inventivo que sea superior a sus habilidades ordinarias". Dicho numeral también indica que:

"La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta:

- *Un solo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo en algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción."*

Adicionalmente, el Solicitante considera que el capítulo descriptivo divulga la invención clara y completamente, ya que demuestra cómo se seleccionan los compuestos reivindicados y ejemplifica tanto su síntesis (páginas 37 a 94) como la capacidad de los compuestos para activar KCC2 (páginas 94 a 96).

En este sentido, teniendo en cuenta que el capítulo descriptivo contiene suficiente información y no es mandatorio presentar ejemplos para la totalidad de las especies reivindicadas, de modo que la persona medianamente versada en la materia podría ejecutar la solicitud sin necesidad de realizar actividad inventiva adicional, el Solicitante pide amablemente el retiro de la objeción.

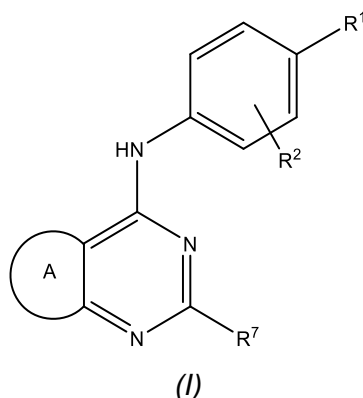
5. ESTADO DEL ARTE

El examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado *"Tyk2 inhibitors and uses thereof"* (WO2015131080) y el documento titulado *"1n-alkyl-n-arylpyrimidinamines and derivatives thereof"* (WO1995010506) de ahora en adelante conocidos como D1 y D2.

6. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

6.1. La reivindicación 1 reclama:

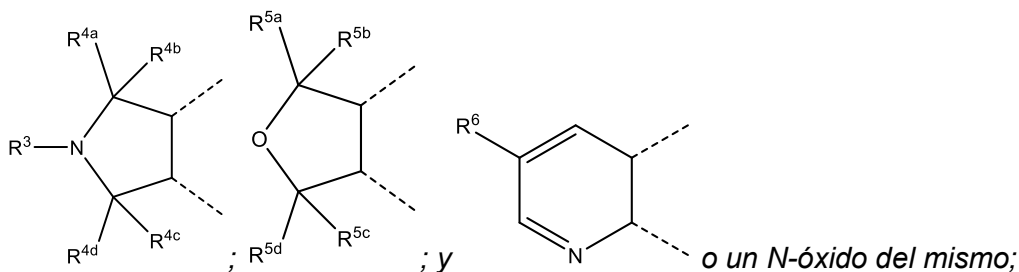
“Un compuesto de Fórmula (I):



R^1 se selecciona a partir de alquilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; alcoxi C_{2-6} ; alqueniloxi C_{2-6} ; alquiniloxi C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; -O-cicloalquilo C_{3-7} ; arilo C_{6-10} ; -O-(CH₂)_m-arilo C_{6-10} ; heteroarilo de 6 miembros; y tiofenilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃ y en donde arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniloxi C_{2-8} en donde -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniloxi C_{2-8} son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -NHC(O)O-alquilo C_{1-6} o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo;

R^2 se selecciona a partir de -H; -halo; y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃;

A se selecciona a partir de:



R^3 se selecciona a partir de -H; -alquilo C_{1-6} ; -alquenilo C_{2-6} ; -alquinilo C_{2-6} ; -cicloalquilo C_{3-}

z ; y un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos seleccionados a partir de -F, -CF₃, -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃, -C(O)NR⁸R⁹ y -NR⁸R⁹;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃;

R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF₃; o R^{4c} y R^{4d} junto con el carbono al cual se unen representan carbonilo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF₃; R⁶ se selecciona a partir de -H; -halo; -NH₂; -CN; -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF₃; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; -C(O)O-alquilo C₁₋₃; -C(O)NR⁸R⁹; -C(O)OH; y -NHC(O)-alquilo C₁₋₃;

R⁷ se selecciona a partir de NR¹⁰R¹¹; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados a partir de -CN; -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -OH; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF₃; -C(O)OH; -alquileo C₁₋₃-NHC(O)alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₃-NHC(O)Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₅; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y en donde cuando R⁷ es morfolinilo y R¹ es fenilo no sustituido, R² no es -H;

R⁸ y R⁹ son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C₁₋₆; R¹⁰ es -alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona a partir de -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -alcoxi C₁₋₃; y -(CH₂)_nR¹²;

R¹² es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un cicloalquilo de 3 a 5 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

m es 0 o 1; y

n es 1, 2 o 3."

- 6.2.** El Solicitante considera que la caracterización que el Examinador hace de D1 con respecto a las condiciones de tratamiento es una simplificación excesiva. El objetivo de D1 se caracteriza más apropiadamente como proporcionar compuestos y métodos útiles para inhibir la tirosina-proteína quinasa 2 no receptora (“TYK2”), también conocida como tirosina quinasa 2 (D1, párrafo [0001]). El mecanismo de acción particular, es decir, la inhibición de TYK2, proporciona compuestos que supuestamente son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de TYK2 o sus mutantes (D1, párrafo [00154]). El hecho de que dichos compuestos puedan supuestamente tener utilidad para tratar trastornos neurológicos o autoinmunes es directamente atribuible a la inhibición de TYK2. TYK2 es una quinasa de señalización clave en las vías de citocinas e inmunitarias, especialmente en las que involucran interferones e interleucinas. Por consiguiente, la inhibición de TYK2 afecta principalmente la función inmunitaria y la señalización inflamatoria.
- 6.3.** La presente solicitud se dirige a proporcionar compuestos que activan selectivamente el KCC2. Como se indica en los antecedentes de la presente descripción, *“KCC2 acopla el eflujo de iones K^+ y Cl^- a través de la membrana de las neuronas, lo que da como resultado el mantenimiento de una baja concentración de cloruro intracelular (...) KCC2 se expresa preferentemente en las neuronas, lo que lo convierte en un objetivo farmacológico ideal para los trastornos neurológicos. (...) Existe la necesidad de nuevos compuestos que activen KCC2 y que, por lo tanto, sean útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos.”* El KCC2 es un cotransportador de K^+/Cl^- específico de neuronas que establece un bajo nivel de cloruro intracelular, lo que permite la señalización GABAérgica inhibitoria. La función reducida del KCC2 se asocia con afecciones excitatorias como la epilepsia, el dolor neuropático y los trastornos del espectro autista, que implican una señalización inhibitoria alterada.
- 6.4.** Claramente, no existe relación entre el mecanismo de acción proporcionado por los compuestos de D1 y los compuestos proporcionados por la presente solicitud. No se ha descrito ni sugerido en D1 ningún compuesto que pueda activar el KCC2. El hecho de que pueda existir cierta superposición entre los trastornos descritos en D1 y los descritos en la presente solicitud no es más que una mera coincidencia, dados los mecanismos de acción completamente distintos de los respectivos compuestos.

- 6.5.** En este sentido, el Solicitante alega respetuosamente que lo anterior refuta explícitamente la afirmación de la acción oficial de que no hay evidencia de que la inclusión específica de un radical alquilo C_{2-6} en lugar de un $-O-CH_3$ proporcione un compuesto con un efecto técnico diferente al ya proporcionado por el objeto de D1. El hecho de que los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención tengan mecanismos de acción completamente distintos es evidencia concluyente de un efecto técnico diferente causado por la diferencia en R^1 .
- 6.6.** El examinador cita el documento D2 para indicar que la inclusión de un radical alquilo de cadena corta en la posición equivalente al radical R^1 de la solicitud ya se describe en D2. Como se reconoce en la acción oficial, D2 se refiere a composiciones que interactúan con los receptores CRF (factor liberador de corticotropina), es decir, exhiben actividad antagonista en el receptor CRF. En D2 no se encuentra ninguna enseñanza ni sugerencia de ningún compuesto que demuestre propiedades de activación de KCC2.
- 6.7.** Como se analiza más adelante, no existe ninguna enseñanza, sugerencia ni motivación en ninguno de los documentos citados para que un experto en la materia realice dicha sustitución con una expectativa razonable de que se produzcan compuestos con propiedades de activación de KCC2. Además, como también se muestra a continuación, debido a las diferencias químicas y físicas entre los grupos alquilo simples y los grupos metoxi, un experto en la materia no estaría motivado para sustituir $-OCH_3$ por un grupo alquilo.
- 6.8.** Un grupo $-OCH_3$ (metoxi) es muy diferente de un grupo alquilo simple ($-R$) tanto en su comportamiento electrónico como químico. A continuación se exponen ciertas diferencias importantes. Sin ánimo de limitarse a ninguna teoría en particular, dichas diferencias resultan en los diferentes mecanismos de acción que presentan los compuestos de D1 y los de la presente invención.

A. Comportamiento donador vs. liberador de electrones

$-OCH_3$: Fuerte donador de electrones por resonancia, débil atractor de electrones por inducción.

- El oxígeno tiene pares solitarios: dona densidad electrónica a un anillo aromático o sistema π mediante +M / +R (donación por resonancia).
- El oxígeno es electronegativo: cede densidad electrónica mediante -I (efecto inductivo).

Efecto neto: Fuerte donador por resonancia, débil atractor inductivo.

Grupo alquilo ($-R^1$): Donador de electrones solo por inducción

- Los grupos alquilo donan densidad electrónica mediante enlaces σ (efecto +I).
- Sin efectos de resonancia (a menos que formen parte de un sistema conjugado).

Efecto neto: Leve donador de electrones (solo por inducción).

B. Reactividad en sistemas aromáticos

$-OCH_3$:

- Fuerte director orto/para en la sustitución aromática electrofílica (EAS).
- Activa considerablemente un anillo aromático.

Alquilo ($-R^1$):

- También dirige en orto/para, pero solo activa débilmente.
- Mucho menos potente que el $-OCH_3$.

C. Efectos de acidez/basicidad

$-OCH_3$:

- Desactiva fuertemente los sitios ácidos adyacentes al estabilizar las bases conjugadas mediante donación por resonancia.
- Puede estabilizar fuertemente los cationes mediante donación de pares solitarios.

$-R^1$:

- Solo estabiliza los carbocationes mediante hiperconjugación.
- Influencia mucho menor.

D. Nucleofilia/electrofilia del átomo sustituyente

$-OCH_3$:

- El oxígeno es nucleófilo.
- Puede participar en la formación de enlaces de hidrógeno (aceptor de enlaces de hidrógeno).

$-R^1$:

- El carbono alquilo no es nucleófilo de la misma manera y no participa en la formación de enlaces de hidrógeno.

E. Naturaleza polar vs. apolar

- El $-\text{OCH}_3$ es polar (momento dipolar alto).
- Los grupos alquilo son apolares.

Esto afecta:

- Solubilidad (el metoxi aumenta la polaridad)
- Punto de ebullición
- Interacciones intermoleculares

- 6.9.** Como se reconoce en la acción oficial, D2 se refiere a composiciones que interactúan con los receptores CRF (factor liberador de corticotropina), es decir, exhiben actividad antagonista en el receptor CRF. Es evidente que las diferencias en la composición química y la estructura resultan en diferencias en los mecanismos de acción entre los compuestos de D1, D2 y los de la presente invención.
- 6.10.** Asimismo, es evidente que los objetivos de las referencias citadas, que proporcionan inhibidores de TYK2 (D1) y antagonistas del receptor CRF (D2), son diferentes y no están relacionados con el objetivo de la presente solicitud, es decir, proporcionar compuestos que activan KCC2, y que los expertos en la materia no creerían lo contrario. Las diferencias eléctricas y químicas anteriores demuestran que solo en retrospectiva se puede afirmar que sería obvio sustituir un grupo alquilo por un grupo metoxi en los compuestos representados por la Fórmula I de la presente solicitud para obtener activadores de KCC2. Por lo tanto, el Solicitante pide respetuosamente una reconsideración.
- 6.11.** Considerando que ni D1 ni D2, juntos o por separado, logran ilustrar o sugerir completamente la materia actualmente reclamada, el Solicitante pide amablemente el retiro de las objeciones a la patentabilidad de la solicitud y el correspondiente otorgamiento de la patente.

7. ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 24 reivindicaciones; y
- Comprobante de pago de tasa por modificación.

8. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que la solicitud es clara, concisa, novedosa e inventiva, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

9. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezipinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S.J.

CXP