

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

1

P-1296

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-120039-C-00014-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACION
E. S. D.

Fecha: 2011-08-09 14:35:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Re: Expediente No. 04.120.039C

Solicitud de patente a nombre de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, domiciliada en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 6108 notificado por fijación en lista el 08 de abril de 2011, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1100, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 22 de junio de 2011, me permito manifestar:

1. 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 un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 – 7 reivindicaciones, en el cual se realizan modificaciones tendientes a subsanar las objeciones presentadas por el examinador a la patentabilidad de la misma.

En el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto se ha corregido la reivindicación 1 para eliminar el C₁₋₆ alcoxi como sustituyente de R³⁰ y R³¹ y se elimina la palabra “opcionalmente”, con el fin de especificar que el C₁₋₆ alcoxi sustituido es ahora uno de los sustituyentes R³⁰ o R³¹.

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 mejorar la claridad del capítulo reivindicatorio.

2. Novedad

El examinador objeta la novedad de la presente solicitud, argumentando que las características de la estructura Markush ya habían sido divulgadas por la anterioridad D3. Con el fin de subsanar esta objeción y acelerar el proceso de concesión, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio para reducir los significados de los sustituyentes R³⁰ y R³¹, de tal forma que los compuestos reclamados ya no caen dentro del alcance de la anterioridad D3.

P-1296

De hecho, la referencia citada divulga un derivado de fenilalanina en el cual el anillo de fenilo está sustituido con grupos designados R^2 , R^3 y R^4 . R^2 puede ser hidroxilo, alcoxilo, alcaniloxi inferior, ariloxi, o “aril-alcoxilo inferior”, ninguno de los cuales se asemeja o cae dentro de lo reclamado en el capítulo reivindicatorio adjunto, ya que ni R^{30} ni R^{31} pueden ser un grupo C_{1-6} alcoxi sin sustituir.

3. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1, D2 y D4, argumentando que dichas anterioridades ya anticipaban la invención de la siguiente manera:

“La diferencia entre la materia reivindicada y D1 estriba en que la Markush reivindicada presenta un grupo carboxilo o carboxamido como sustituyente de la posición 2 o 3 del anillo de fenilo, mientras que en el caso de D1 el sustituyente R no corresponde a un grupo carboxamido sino a un grupo $-OH$ para formar un fenol y en el caso de D2 corresponde al grupo fijo $-OH$.”

Además, tanto en el caso de D1 como de D2 la posición que ocupa el grupo dimetilo con el grupo alquil-amino terciario han sido intercambiadas, toda vez que en la fórmula (I) reclamada primero se enlaza el grupo alquilo sustituido con el grupo alquil amino terciario. No obstante, dicho grupo puede no encontrarse presente en el caso que $k=0$.

La diferencia entre la materia reivindicada y las enseñanzas de D4 estriba en que el sustituyente del anillo heterocíclico es $M1-C(O)-$, mientras que en el caso de D4 es R_4O- .”

Y a continuación procede a establecer que “... el problema técnico objetivo subyacente a la invención consiste en proveer moduladores del receptor opioide que sean selectivos para cada tipo de receptor μ , δ y κ ”. Al respecto, el solicitante quisiera hacer las siguientes aclaraciones:

- En primer lugar, el solicitante quisiera anotar que el estudio del examinador deja entrever claramente un análisis retrospectivo de la solicitud. Como se puede observar, existen diferencias muy claras en las posiciones de los diferentes grupos alrededor de las moléculas reclamadas en el arte previo y en la presente solicitud. Así mismo, ninguna de las anterioridades citadas por el examinador enseña o sugiere modificar dichas moléculas de la forma como se reclama en la presente solicitud. Por lo tanto, ningún técnico con habilidad en la materia podría derivar de D1, D2 o D4 reemplazar, por ejemplo, el grupo $-OH$ del sustituyente R en D1 por un grupo carboxilo como en la presente solicitud.

Por lo que, esta y otras sustituciones solo resultan obvias al estudiar retrospectivamente la solicitud.

- En segundo lugar, se le recuerda al examinador que los inhibidores son compuestos químicos muy específicos cuya actividad depende estrechamente del tipo y ubicación de los grupos químicos que se unen a los sitios activos de las moléculas que buscan inhibir. Por lo tanto, el modificar la posición de un grupo, como por ejemplo intercambiar la posición de un grupo dimetilo y un grupo alquil-amino terciario, puede tener efectos inesperados sobre la actividad de un inhibidor y su capacidad de unirse al sitio activo de la molécula que busca inhibir. Como se puede observar, ni D1, ni D2, ni mucho menos D4 enseñan o sugieren las modificaciones hechas por el solicitante, o que los inhibidores allí divulgados puedan ser modificados como lo hace el solicitante y se conserve la actividad inhibidora de los mimos. A la luz de lo anterior, se evidencia nuevamente el estudio retrospectivo de la solicitud por parte del examinador ya que para el experto medio no es posible derivar la materia reclamada a partir de las enseñanzas del arte previo citado y sus conocimientos sobre la materia.

- En tercer lugar, y como ya se le ha dicho en repetidas ocasiones al examinador, **la presente solicitud divisional no se relaciona con la obtención de moléculas inhibidoras de receptores mu, delta o kappa**. Por lo tanto el objeto de la invención no ha sido, no puede ser y no será nunca “...proveer moduladores del receptor opioide que sean selectivos para cada tipo de receptor mu, delta y kappa”. El objeto de la invención reclamada es el de **obtener compuestos que sirven como intermedios para la obtención de compuestos inhibidores de los receptores mu, delta y kappa**.

Las anterioridades D1, D2 y D4 se relacionan directamente con inhibidores de los receptores mu, delta y kappa, pero ninguna enseña o sugiere como obtener compuestos intermedios útiles en la obtención de inhibidores de los receptores mu, delta y kappa, como los de la presente invención. La presente solicitud establece claramente que los receptores del modulador opioide tienen fórmula (I), pero en ningún momento se establece que también tengan fórmula (II).

Por último, se enfatiza nuevamente que el objeto de la anterioridad D3 es el de sintetizar sondas químicas para probar la actividad moduladora de algunos compuestos con actividad moduladora del receptor opioide, específicamente enfocada en identificar los sitios activos de los receptores para establecer la estrategia de modulación. Los compuestos de D3 no son intermedios para la obtención de moduladores del receptor opioide, como parece interpretarlo el examinador, por lo que dicha anterioridad no anticipa la presente solicitud. Es obvio que en dicha anterioridad se den datos de actividad, por tratarse de sondas que se diseñan específicamente para el fin de medir el grado de inhibición que se

logra al unir la molécula a los sitios activos de los receptores mu, kappa y delta, pero eso no quiere decir que los compuestos allí desarrollados tengan como finalidad la modulación terapéutica de los receptores mu, delta y kappa.

Por otro lado, la anterioridad D3 no enseña ni sugiere que las sondas allí divulgadas puedan modificarse de la forma como lo reclama el solicitante y las mismas conserven su actividad como intermedios para la obtención de moduladores de los receptores mu, delta y kappa. En vista de lo anterior, resulta nuevamente evidente el estudio retrospectivo de la solicitud.

Si bien el examinador admite que ninguna de las referencias D1, D2 o D4 divulgan moléculas que tienen un anillo de fenilo que está sustituido con $-C(=O)M^1$, el examinador argumenta que la incorporación de éste sustituyente en el anillo aromático es divulgada por D3 con el propósito de *“incrementar la selectividad de los ligandos de los receptores opioides mu, delta y kappa”* debido al hecho que D3 enseña que tales compuestos muestran actividad analgésica. Sin embargo, el examinador esta malinterpretando las enseñanzas de D3, y de hecho esta referencia no divulga o sugiere **ninguna** correlación entre la sustitución de un anillo de fenilo con un grupo que tiene la fórmula $-C(=O)M^1$ y *“selectividad hacia los ligandos del receptor opioide mu, delta y kappa”*.

La anterioridad D3 no contiene divulgación alguna que tenga que ver con la modulación del receptor opioide, y ciertamente no divulga cuales sustituyentes incrementarían la selectividad por ligandos del receptor opioide particulares. D3 enseña que los compuestos divulgados tienen actividad analgésica, pero no proporciona ninguna correlación entre algún sustituyente particular y la maximización de la actividad de los compuestos divulgados. Dada la disimilitud entre el objeto de D3 (analgesia) y los objetivos de D1, D2 (modulación del receptor opioide) y D4 (tratamiento de desordenes de conciencia), así como la ausencia de enseñanzas en D3 de que un grupo $-C(=O)M^1$ juegue un papel especial en la determinación de la actividad de los compuestos divulgados, el argumento del examinador se reduce esencialmente a que los grupos que caen dentro del alcance de $-C(=O)M^1$, tal como los grupos carbonilo, son generalmente conocidos como posibles sustituyentes en anillos de fenilo.

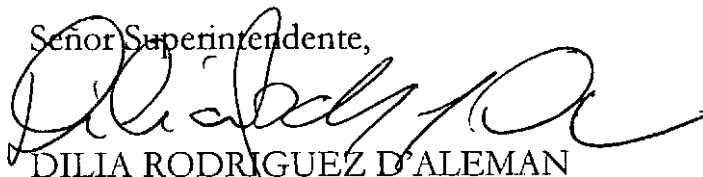
Sin embargo, esta posición no es suficiente para demostrar que aquellos con habilidad en el arte habrían seleccionado específicamente un grupo $-C(=O)M^1$ para incluirlo en uno de los compuestos de las referencias D1, D2 o D4. La anterioridad D3 divulga un gran número de posibles sustituyentes sobre el anillo de fenilo de los compuestos allí divulgados (ver los sustituyentes R^2 , R^3 y R^4), y D3 no proporciona más indicios para seleccionar grupos que caen dentro del alcance de $-C(=O)M^1$ que para seleccionar cualquier otro grupo. Por otro lado, no hay divulgación o sugerencia de que grupos que caigan dentro del alcance de $-$

C(=O)M¹ podrían tener algún efecto respecto a los objetivos de los compuestos de D1 y D2 (modulación del receptor opioide) o de D4 (tratamiento de desordenes de conciencia). En vista de lo anterior, el argumento del examinador respecto a la supuesta motivación para escoger específicamente grupos que caen dentro del alcance de -C(=O)M¹ de D3 para sustituirlos en los anillos de fenilo de D, D2 o D4 no está sustentado por ninguna evidencia en los documentos y, por tal motivo, debe ser retirado.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, novedad y nivel inventivo respecto a los compuestos expuestos en el arte previo citado. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

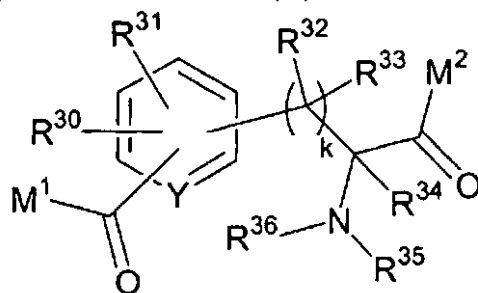
En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824
Cód. 008

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (II):



Fórmula (II)

en donde:

M^1 y M^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , amino, alquilamino de C_{1-6} , dialquilamino de C_{1-6} , y $-NR^{37}R^{38}$;

en donde

R^{37} y R^{38} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , mercapto, alquilmercapto de C_{1-4} ;

cuando R^{37} y R^{38} están presentes en el mismo grupo sustituyente, R^{37} y R^{38} pueden ser opcionalmente tomados juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

Y se selecciona de grupo que consiste en CH, y uno o dos átomos de nitrógeno que reemplazan uno o dos grupo(s) CH del anillo fenilo;

R^{30} y R^{31} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y amino, y halógeno;

R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ;

k es un entero de 0 a 2;

R^{34} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; y

R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente de grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , $-C(O)OR^{39}$, $-C(O)R^{40}$ y fenilo;

en donde R^{39} se selecciona de grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , arilalquilo de C_{1-6} ; y

R^{40} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , arilo y heteroarilo; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado

porque:

M^1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , amino, alquilamino de C_{1-6} , dialquilamino de C_{1-6} , y $-NR^{37}R^{38}$;

en donde

R^{37} y R^{38} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , mercapto, alquilmercapto de C_{1-4} ;

M^2 es hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , amino, alquilamino de C_{1-6} , o dialquilamino de C_{1-6} ;
 Y es CH o un átomo de nitrógeno;
 R^{30} y R^{31} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} y halógeno;
 R^{32} y R^{33} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 k es un entero de 0 a 2;
 R^{34} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y
 R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente de grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , $-C(O)OR^{39}$, $-C(O)R^{40}$ y fenilo;
 en donde R^{39} se selecciona de grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , arilalquilo de C_{1-6} ; y
 R^{40} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , arilo y heteroarilo.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque:

M^1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , amino, alquilamino de C_{1-6} , dialquilamino de C_{1-6} , y $-NR^{37}R^{38}$;
 en donde

R^{37} y R^{38} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , mercapto, alquilmercapto de C_{1-4} ;
 M^2 es hidroxilo,

Y es CH o un átomo de nitrógeno;

R^{30} y R^{31} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-4} , fluoro y cloro;

R^{32} y R^{33} son cada uno hidrógeno;

k es un entero de 1 a 2;

R^{34} es hidrógeno; y

R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente de grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , $-C(O)OR^{39}$;

en donde R^{39} se selecciona de grupo que consiste en alquilo de C_{1-4} y arilalquilo de C_{1-4} .

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado

porque:

M^1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} y amino;

M^2 es hidroxilo,

Y es CH ;

R^{30} y R^{31} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-2} , fluoro y cloro;

R^{32} y R^{33} son cada uno hidrógeno;

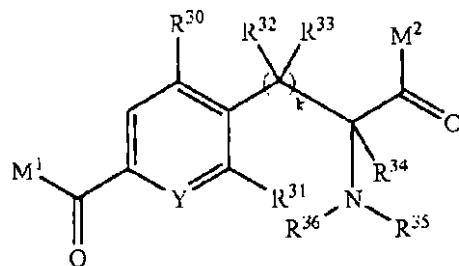
k es un entero de 1 a 2;

R^{34} es hidrógeno; y

R^{35} y R^{36} son cada uno hidrógeno.

7

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque tiene la fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

En donde:

M¹ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆ y amino;

M² es hidroxilo,

Y es CH;

R³⁰ y R³¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, fluoro y cloro;

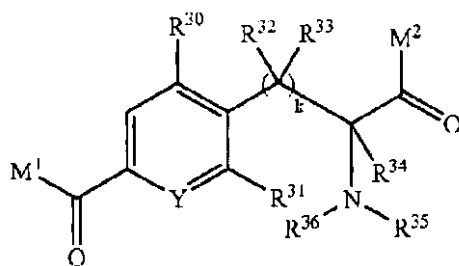
R³² y R³³ son cada uno hidrógeno;

k es un entero de 1;

R³⁴ es hidrógeno; y

R³⁵ y R³⁶ son cada uno hidrógeno.

6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque tiene la fórmula (IIa):



Fórmula (IIa)

En donde:

M¹ es hidroxilo o amino;

M² es hidroxilo,

Y es CH;

R³⁰ y R³¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, fluoro y cloro;

R³² y R³³ son cada uno hidrógeno;

k es un entero de 1;

R³⁴ es hidrógeno; y

R³⁵ y R³⁶ son cada uno hidrógeno.

7.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque tiene la fórmula:

