

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074471-00008-0000

Fecha: 2013-04-09 17:01:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Medellín

María Clara Múnera

Re: Expediente No. 10-74471

Solicitud de patente de invención titulada: “DERIVADOS DE OXADIAZOL
ACTIVOS EN 1-FOSFATO DE ESFINGOSINA”

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2010/000082

RESPUESTA AL OFICIO No. 21349, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 447
DE FECHA 27 DE NOVIEMBRE DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud, que ahora reclama únicamente el Ejemplo 13 del Capítulo Descriptivo y composiciones que lo contienen.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 4 a 9, 11 y 12 reclaman materia no patentable.

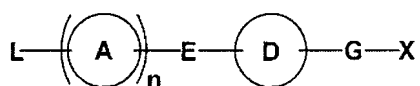
b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 4 a 9, 11 y 12, han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1 no es concisa porque los anillos A y B abarcan un excesivo número de opciones, dando lugar a compuestos con 6 núcleos diferentes. Por lo tanto, la Examinadora sugiere limitar la Reivindicación 1.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ahora reclama únicamente el compuesto del Ejemplo 13 del Capítulo Descriptivo y composiciones que lo contienen.

4. a- La Examinadora indica que la patente EP1760071 (D1) afecta la novedad de la Reivindicación 1, y que dicho documento en combinación con el artículo “Highly selective and potent agonists of sphingosine-1-phosphate 1 (S1P₁) receptor”¹ (D2), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 2 y 3.

i) Con respecto a la novedad, la Examinadora señala que D1 divulga compuestos moduladores de la actividad de receptores de S1P, para prevenir y/o tratar el rechazo en transplantes, enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas, de fórmula:



La Examinadora presenta una tabla comparativa entre las características esenciales de la presente invención y aquellas en D1. Con base en lo anterior, la Examinadora argumenta que todas las características esenciales de los compuestos reclamados ya se encontraban divulgadas en D1, concluyendo que la presente invención carece de novedad.

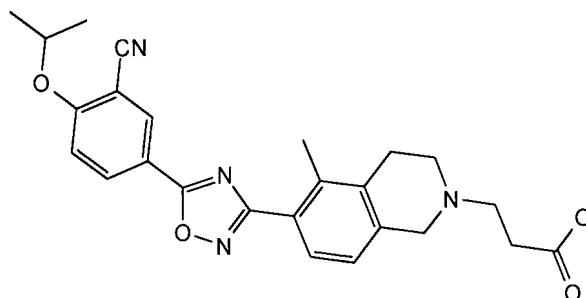
ii) Con respecto al nivel inventivo, la Examinadora señala que la diferencia entre la invención (Reivindicaciones 2 y 3) y D1, consiste en los radicales que sustituyen al fenilo de posición R¹. Por su parte, la diferencia entre la invención y D2, consiste en el grupo cíclico fusionado que se une al fenilo.

Así, la Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia podría modificar fácilmente los compuestos divulgados en D1, por adición de sustituyentes divulgados en

¹ Vachal Petr *et al*, Highly selective and potent agonists of sphingosine-1-phosphate 1 (S1P₁) receptor, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol, 16, 2006, pages 3684-3687.

D2 tales como cloro e isopropilo en el grupo fenilo, para lograr fácilmente los compuestos reclamados, volviendo obvia la presente invención.

b- i) En primer lugar, llamo la atención de la Examinadora sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde el compuesto reclamado corresponde específicamente al compuesto del Ejemplo 13 del Capítulo Descriptivo, que presenta la siguiente estructura:



Ejemplo 13

Un compuesto de ácido 3-[6-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]propanoico

ii) Con respecto al arte previo citado por la Examinadora me permito resaltar lo siguiente:

- D1 divulga de manera muy general compuestos de fórmula L-A-D-X, que comprenden numerosos sustituyentes;
- en D1, la porción “L” de la estructura corresponde a hidrógeno o un sustituyente; “A” y “D” son grupos cíclicos que pueden estar sustituidos, y “X” representa amino que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y que puede estar sustituido. En contraste, el compuesto del Ejemplo 13 aquí reclamado, posee una estructura muy diferente con sustituyentes específicos, a saber, un grupo fenilo sustituido por ciano e isopropoxi, un grupo oxadiazol, un grupo dihidroisoquinolinil sustituido por metilo, y finalmente ácido propiónico;
- en D1 se ilustran por lo menos 400 ejemplos de compuestos químicos pero no existe alguno idéntico al compuesto aquí reclamado;
- en D1, solo los compuestos de los ejemplos 61 y 62 poseen estructuras que incluyen fenilo, oxadiazol e isoquinolina, no obstante, dichos compuestos no presentan un grupo fenilo sustituido con ciano e isopropoxi, tampoco presentan el sistema 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituido por metilo, ni ácido propiónico; antes bien, la mayoría de los compuestos ilustrados en D1 presentan sistemas de anillos basados en naftaleno.



Ahora bien, habiendo establecido las diferencias estructurales entre los compuestos de D1 y la presente invención, vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³

Así, la presente invención es novedosa respecto a D1, pues en dicho documento se divulgan compuestos estructuralmente diferentes, como se explicó anteriormente.

iii) Adicionalmente, respecto a los efectos proporcionados por la presente invención, me permito resaltar lo siguiente:

- el problema a ser resuelto por la presente invención es proporcionar un agonista selectivo del S1P1 con poca o ninguna actividad sobre el receptor S1P3 (ver Capítulo Descriptivo, página 4, líneas 20 a 22);
- la activación del receptor S1P3 es indeseada, pues se piensa que causa efectos colaterales de bradicardia observados en los pacientes a quienes se ha suministrado FTY720 (un agonista S1P1 comercializado bajo el nombre de Gilenya), el cual activa tanto el receptor S1P1 como el S1P3;
- en cuanto al arte previo, el alcance de los compuestos divulgados en D1 es muy amplio con su mayor parte de los ejemplos basados en sistemas de anillos naftaleno;
- D1 divulga compuestos con que se unen a los receptores EDG-1 (S1P1) o EDG-6 (S1P4), pero no divulga si esos compuestos tienen baja o ninguna actividad sobre el receptor S1P3 (ver D1, párrafo 0023); en contraste, el compuesto aquí reclamado presenta un $pEC_{50} < 5$;
- el ejemplo biológico 1 de D1 presenta actividad inhibitoria sobre el enlace de [³H]-PhS1P a EDG-6. Los valores IC_{50} de los compuestos preparados en D1 de los Ejemplos 27, 37-1 y 66-24, fueron 26, 98 y 81 nmol/L, respectivamente;

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

- el Ejemplo biológico 3 de D1 presenta actividad agonista contra EDG-1 (S1P1), con valores de EC_{50} de 7,8 y 0,25 μ moles/L para los compuestos preparados en los Ejemplos 5 y 6, respectivamente;
- En D2, ninguno de los compuestos selectivos descritos contienen siquiera un sistema de anillo bicíclico; por el contrario, todos los compuestos de D2 son monocíclicos basados en fenilo;
- En D2 se divulgan compuestos selectivos en el receptor S1P1 sobre los otros tipos de receptores S1P.

De acuerdo con lo anterior, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas contenidas en D1 y D2, no encontraría sugerencia o enseñanza alguna como para sintetizar el compuesto aquí reclamado, dado que si dicha persona quisiera encontrar en el arte previo enseñanzas que le proveyeran orientación sobre la forma de sintetizar agonistas S1P1 más selectivos con una actividad reducida en el receptor S1P3, estaría motivado a sintetizar compuestos estructuralmente cercanos a los descritos en D2, donde todos presentan anillos monocíclicos.

Así las cosas, las enseñanzas de D1 y D2 alejarían a la persona medianamente versada en la materia del compuesto de la presente invención, puesto que ninguno de los compuestos de D1 y/o D2 es estructuralmente cercano al compuesto de isoquinolina reivindicado (Ejemplo 13), el cual es sorprendentemente selectivo sobre receptor S1P1 en relación con el receptor S1P3.

iv) Finalmente, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los resultados de actividad biológica incluidos en el Capítulo Descriptivo (ver páginas 72 a 78).

En el ensayo GTP γ S de S1P1, el compuesto del Ejemplo 13 aquí reclamado presentó valores de $pEC_{50} > 7$, y en el ensayo GTP γ S de S1P3 presentó valores de $pEC_{50} < 5$.

A la luz de lo anterior, y según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), debe reconocerse que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.⁴ En el presente caso, no solo la estructura del compuesto es inesperada, sino también la actividad proporcionada por el mismo, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

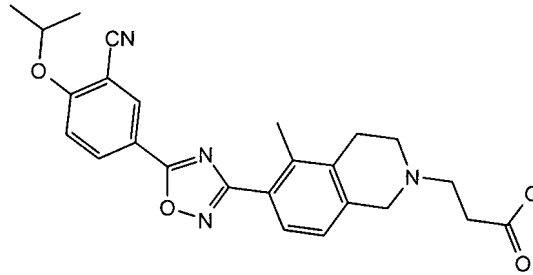
Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado



CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. El compuesto fórmula:



ácido 3-[6-(5-{3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-metil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]propanoico, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1.
