

185

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003685- -00007-0000

Fecha: 2008-08-22 16:30:23

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 109

Re: P1.-MERCK FROSST CANADA LTD.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "CICLOPENTANOINDOLES, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO".-Clase C07D 209/80.-Expediente número 03-003.685.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 30 de Mayo de 2008.

2. De acuerdo con el Concepto Técnico número **1109**, el señor Examinador ha objetado la presente solicitud debido a una supuesta falta de claridad del capítulo reivindicatorio, presentar reivindicaciones relacionadas con excepciones a la patentabilidad, reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto, así como también por no cumplir con los requisitos de novedad y de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos ES 2038653 (**D1**) y US 3535326 (**D2**).

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS**

Antes de entrar a discutir los argumentos técnicos que permiten superar las objeciones de claridad, excepciones a la patentabilidad, usos y nivel inventivo anteriormente mencionadas, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante dividir en dos solicitudes la materia objeto de la presente invención, con el fin de reivindicar en cada una de ellas y de forma particular algunas de las realizaciones que se encuentran bajo el alcance de la solicitud originalmente presentada. Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de Enero de 2001, **se ha dividido la presente solicitud de patente en dos (solicitudes)**, a saber:

- (1) Una solicitud original compuesta por **7 reivindicaciones** que encuentran su sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado a ese Despacho con la solicitud número **03-003.685**, y que corresponden específicamente a las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 10 que actualmente se encuentran bajo

estudio, sobre las cuales se han realizado modificaciones significativas tendientes a superar las objeciones de claridad, excepciones a la patentabilidad y usos, las cuales serán explicadas con mayor detalle posteriormente, de conformidad con la variación anteriormente señalada.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio de la solicitud número **03-003.685** original, se encuentra ahora dirigido a proteger compuestos de la fórmula general I correspondientes a derivados sustituidos de ciclopentanoindoles, que actúan como inhibidores selectivos de la prostaglandina, en los cuales se han limitado considerablemente los significados dados a los grupos sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y X de dicha fórmula general, y la composición farmacéutica que contiene tales compuestos de fórmula I.

- (2) Una solicitud fraccionada número **03-003.685A** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por **21 reivindicaciones** que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 21 de la solicitud original número **03-003.685**, exceptuando mediante la inclusión de una condición, la materia que ahora es objeto de protección en la solicitud original modificada.

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que es deseo del solicitante hacer una modificación voluntaria sobre el alcance de la reivindicación 1 originalmente presentada, correspondiente a la reivindicación 1 de la nueva solicitud divisional ahora comentada, consistente en la inclusión de la frase "Con la condición de que R^1 , R^2 , R^3 y X no pueden ser $-S(O)_nR^7$; R^6 ; hidrógeno y alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, respectivamente, al mismo tiempo" al final de dicha nueva reivindicación.

De esta manera, la nueva solicitud fraccionada número **03-003.685A** se encuentra dirigida a proteger los compuestos de fórmula general I que actúan como antagonistas selectivos de los receptores de la prostaglandina y lleva como título "**CICLOPENTANOINDOLES, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO**".

187

4. Acompaño los documentos que detallo a continuación, relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

(1) **Solicitud número 03-003.685: "CICLOPENTANOINDOLES, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO"**

- (a) Recibo número 08 - 63,538 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (b) Nuevo capítulo reivindicatorio modificado compuesto por **7 reivindicaciones** que comprende las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 10 originalmente presentadas, renumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 7, cuyo sustento se encuentra adicionalmente en la descripción de la solicitud número **03-003.685** inicialmente radicada el 21 de Enero de 2003.

(2) **Solicitud Divisional A: "CICLOPENTANOINDOLES, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO"**

- (a) Recibo número 08 - 65,889 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;
- (b) Resumen - Objeto y Finalidad de la Invención, el cual corresponde al de la solicitud original número **03-003.685**, con el fin de hacer referencia al objeto mencionado en el numeral (2) del punto anterior;
- (c) Páginas 1 a 71 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **03-003.685** inicialmente presentada;
- (d) Páginas 72 a 80 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **21 reivindicaciones** que comprenden las reivindicaciones 1 a 21 originalmente presentadas en la solicitud número **03-003.685**, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **03-003.685** inicialmente radicada;

- (e) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
- (f) En original y una copia (6cm x 6cm y 12cm x 12cm), Arte Final del invento, para publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial;
- (g) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo junto con la Traducción Oficial número 8921;
- (h) Fotocopia del documento en que consta que la sociedad MERCK FROSST CANADÁ & CO. ha traspasado los derechos de la solicitud de patente en referencia a **MERCK FROSST CANADÁ LTD.**, junto con la Traducción Oficial número 2005-09-08-520;
- (i) Fotocopia del documento de poder otorgado por la sociedad **MERCK FROSST CANADÁ LTD.**, junto con la Traducción Oficial número 2005-09-08-521;
- (j) Tarjeta de propietario; y
- (k) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.

5. **CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES, EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD Y REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO:**

En primer término, en su Concepto Técnico número **1109** el señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

- (i) "En la reivindicación 1 se utilizan términos como *arilo*, *heteroarilo* y *heterociclilo* que son muy generales y no son lo suficientemente concisos. De igual forma, los sustituyentes de la fórmula (I) representan una gran cantidad de compuestos diferentes, así, es posible generar un número muy elevado de compuestos, con lo cual no se estaría delimitando de manera concisa la materia que se desea proteger en esta solicitud de patente"; y

- (ii) "La reivindicación 16 se refiere a compuestos de fórmula (I) caracterizados por su uso, lo cual no los hace diferentes a los reivindicados en la reivindicación 1".

En segundo lugar, el señor Examinador ha objetado la patentabilidad de la reivindicación 11 a 15 porque "se refieren a métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas".

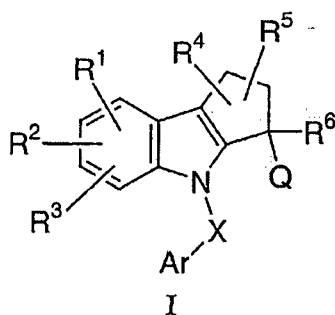
Finalmente, en su Concepto Técnico ha objetado las reivindicaciones 19 y 20 porque "indican el uso de compuestos de fórmula (I) para la manufactura de medicamentos, lo cual no se considera como invención y por lo tanto no es patentable".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio ahora presentado para la solicitud original, por medio de las cuales se superan plenamente las observaciones anteriormente señaladas, tal como se muestra a continuación;

- (i) En la nueva reivindicación 1, se han limitado considerablemente los significados para los grupos sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X y Q;
- (ii) También en la nueva reivindicación 1, se ha limitado el alcance de los términos arilo, heteroarilo y heterociclilo de conformidad con las definiciones proporcionadas en las páginas 8 y 9 de la memoria descriptiva originalmente presentada para tales sustituyentes;
- (iii) Se han **eliminado** las reivindicaciones 4 a 6 y 11 a 21, con lo cual se superan plenamente las objeciones presentadas en contra de las reivindicaciones 11 a 15, 16, 19 y 20, anteriormente señaladas; y
- (iv) Se han corregido las dependencias y la numeración de las reivindicaciones restantes de conformidad con los cambios mencionados.

De conformidad con lo anterior, la reivindicación 1 ahora modificada se lee como sigue:

"1. Un compuesto de la fórmula I:



y sus sales, hidratos y ésteres farmacéuticamente aceptables, donde:

R^1 es $S(O)_n R^7$;

R^2 es R^c ;

R^3 es hidrógeno,

R^4 y R^5 se selecciona cada uno de manera independiente del grupo conformado por:

- (1) H,
- (2) F,
- (3) CN,
- (4) alquilo C_{1-6} ,
- (5) OR^a , y
- (6) $S(O)_n$ alquilo C_{1-6} ,

donde cada uno de los grupos alquilo mencionados son opcionalmente sustituidos por halógeno,

R^6 se selecciona del grupo conformado por:

- (1) H,
- (2) alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente de OR^a y halógeno, y
- (3) heterociclilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro halógenos;

X es alquilo C_{1-4} en donde el mencionado alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos;

Ar es arilo o heteroarilo sustituidos cada uno de ellos de manera opcional por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir de R^c ;

Q es alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir de:

- (1) halógeno,
- (2) arilo,
- (3) heteroarilo,
- (4) OH,
- (5) Oalquilo C_{1-6}
- (6) COOH,
- (7) $CONR^a R^b$,
- (8) $C(O)NSO_2 R^7$,
- (9) tetrazolilo,

donde arilo, heteroarilo y alquilo son sustituidos cada uno de ellos de manera opcional por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, CF_3 y COOH ;

R^7 se selecciona a partir del grupo conformado por:

- (1) alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos,
- (2) arilo, y
- (3) heteroarilo,

donde el mencionado arilo y heteroarilo son sustituidos opcionalmente por halógeno, Oalquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} y donde el mencionado alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos;

R^a y R^b se selecciona independientemente a partir del hidrógeno y alquilo C_{1-6} sustituidos opcionalmente por uno a seis halógenos;

R^c es

- (1) halógeno,
- (2) CN ,
- (3) alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, NR^aR^b , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{OR}^a)\text{R}^a\text{R}^b$, y OR^a ,
- (4) alqueno C_{2-6} sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno y OR^a ,
- (5) heterociclilo,
- (6) arilo,
- (7) heteroarilo,
- (8) $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
- (9) $\text{C}(\text{OR}^a)\text{R}^a\text{R}^b$,
- (10) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$,
- (11) CONR^aR^b ,
- (12) OCONR^aR^b ,
- (13) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$,
- (14) $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OalquiloC}_{1-6}$, donde el alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos, y
- (15) $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^a\text{R}^b$,

donde el heterociclilo, arilo, heteroarilo son sustituidos opcionalmente por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno;

n es 0, 1 o 2; y

"heterociclilo" significa un anillo no aromático que tiene 1 a 4 heteroátomos y dicho anillo es aislado o fusionado con un segundo anillo que se selecciona a partir de un anillo alicíclico de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos, arilo y heteroarilo, donde tales heteroátomos se seleccionan independientemente a partir de O, N y S;

"arilo" significa un sistema de anillo aromático carbocíclico de 6 a 14 miembros que comprende anillos de 1-3 bencenos. Si dos o más anillos aromáticos están presentes, entonces éstos se fusionan entre sí, de suerte que los anillos adyacentes compartan un enlace común;

"heteroarilo" (Het) significa un sistema anular aromático de 5-10 miembros que contiene un anillo de dos anillos fusionados, 1-4 heteroátomos, seleccionados a partir de O, S y N".

En relación con lo anterior, me permito manifestar que las objeciones presentadas bajo los acápites de claridad de las reivindicaciones, excepción a la patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso para las reivindicaciones señaladas, han sido plenamente superadas mediante las modificaciones realizadas a la presente solicitud, toda vez que se han excluido del capítulo reivindicatorio ahora modificado para la solicitud original estudiada, las reivindicaciones que fueron objeto de observaciones por parte del señor Examinador a este respecto.

Finalmente, me permito señalar que las modificaciones arriba expuestas no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud número **03-003.685** original, toda vez que las mismas se realizan con el fin de superar las objeciones de claridad de la solicitud, excepción a la patentabilidad y reivindicaciones de uso, constituyendo de esta forma una limitación con respecto a la materia originalmente presentada.

6. **NOVEDAD:**

De acuerdo con el análisis realizado en el Concepto Técnico número **1109**, el señor Examinador considera que la novedad de la presente solicitud se ve afectada por la existencia de las enseñanzas del documento US 3535326 (**D2**), toda vez que:

"Comparando elemento por elemento la fórmula general (I) con la de **D2**, encontramos que realizando los respectivos reemplazos de los sustituyentes de la fórmula (I) se obtienen compuestos comunes, entre ellos, el que se obtiene así:



Ar = 4-Clorofenil



Q = CH₃-CH₂-CH₃

Así mismo, se podrían encontrar más compuestos idénticos a los de la actual solicitud, por lo cual se puede considerar que los compuestos de la reivindicación 1 y sus dependientes no cumplen con el requisito de novedad" (resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1 de la presente solicitud, de acuerdo con las cuales X se ha definido como un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que puede ser opcionalmente sustituido con halógeno y, más importante aún, que los grupos R^1 , R^2 , R^3 y X deben ser $S(O)_nR^7$; R^c ; hidrógeno y alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos, respectivamente, siendo las anteriores condiciones estructurales diferenciadoras con respecto a las enseñanzas del estado de la técnica citado, tal como se demostrará a continuación.

En efecto, de acuerdo **con las enseñanzas de D2, el grupo X siempre debe ser carbonilo o sulfonilo** (ver líneas 38 y 39 de la columna 1 y línea 3 de la columna 2 de **D2**), siendo esta una condición que de ninguna forma se cumple para los compuestos de la presente invención tal como han sido ahora reivindicados, toda vez que de acuerdo con la materia reclamada, el grupo X de los compuestos de la solicitud bajo estudio no puede ser ni $C(O)$ ni $S(O)_2$.

De la misma forma, ningún aparte de **D2** enseña que los grupos allí denominados como R^2 y X puedan ser tales que, al ser considerados junto con el resto de la molécula, puedan cumplir la condición de que los grupos R^1 , R^2 , R^3 y X sean $S(O)_nR^7$; R^c ; hidrógeno y alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos, respectivamente, tal como es necesario en la presente invención.

Finalmente, el anillo bencénico del grupo indol de **D2** puede ser, como máximo, monosustituido, cuando se cumple la condición de que R^2 no sea un átomo de hidrógeno. Por el contrario, en la presente solicitud se debe cumplir con la condición de que R^1 sea $S(O)_nR^7$ y que R^2 sea R^c , con lo cual es claro que para los compuestos de la presente siempre se tendrá una doble sustitución sobre el anillo bencénico del grupo indol, toda vez que ninguno de estos dos grupos puede ser hidrógeno.

De conformidad con la comparación arriba realizada, es completamente claro que **existen marcadas diferencias estructurales entre los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud tal como han sido ahora reclamados, y los compuestos enseñados por la referencia D2, siendo éstas diferencias técnicas que corroboran la novedad de la materia presentada por el solicitante frente al estado de la técnica citado.**

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas contenidas en el **Manual Andino de Patentes**, documento preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente invención tal como ha sido modificada se ajusta al sentir de los países Andinos en lo que se relaciona con la novedad de las invenciones.

Por ejemplo, el mencionado **Manual** establece que *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, y teniendo en cuenta los cambios y limitaciones introducidos al capítulo reivindicatorio, es claro que el señor Examinador fallaría en el análisis de novedad de la presente invención porque está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características estructurales esenciales de los compuestos de fórmula (I), tal como han sido ahora presentados. Es decir, el señor Examinador estaría considerando una referencia que no constituye una anticipación relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud, toda vez que **D2** no enseña las condiciones estructurales que ahora deben cumplir los compuestos de la invención bajo estudio respecto de los grupos sustituyentes R¹, R², R³ y X.

Adicionalmente, el mismo **manual** establece *"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. **Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva**"*² (resaltado fuera de texto).

Es completamente claro entonces que, dado que ni el documento citado frente al requisito de novedad, ni en general ninguno de los documentos citados en el examen de patentabilidad, revelan todas las características técnicas esenciales de la invención como ha sido ahora reivindicada, características que son específicas y esenciales para la estructura y actividad de los compuestos reclamados, se debe reconocer la novedad de la presente solicitud frente al estado de la técnica citado.

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 61.

² Ibid, página 62.

Finalmente, y en consonancia con la forma como fueron expuestas las objeciones en contra de la novedad de la reivindicación 1 "**y sus dependientes**" por parte del señor Examinador, me permito señalar simplemente que **dado el hecho de que las modalidades ahora reivindicadas son novedosas, entonces las composiciones que las comprenden también lo son**, ya que no existe ninguna enseñanza en los documentos relacionados que describa, o al menos sugiera, una formulación farmacéutica que contenga un compuesto de conformidad con la fórmula (I), tal como se ha reclamado ahora en la nueva reivindicación 1.

En consecuencia, todo lo expuesto demuestra el carácter novedoso de la presente invención con respecto a las enseñanzas del documento D2, citado como única referencia capaz de desvirtuar el requisito de la novedad, toda vez que no revela de manera directa y sin ambigüedades las características estructurales de los compuestos químicos de fórmula (I) tal como son reivindicados en la presente invención.

7. **NIVEL INVENTIVO**

De conformidad con los argumentos expuestos por el señor Examinador, la materia de las reivindicaciones 1 a 10, 16 a 18 y 21 de la solicitud como fue originalmente presentada carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos ES 2038653 (**D1**) y US 3535326 (**D2**), con base en las siguientes afirmaciones:

- (i) "El documento **D2** describe compuestos derivados de indol que tienen una estructura similar a los de la presente solicitud, **pues solo se diferencia en los sustituyentes del núcleo básico de ciclopentanoindol**. Estos compuestos, **también tienen importantes propiedades antiinflamatorias** lo cual se comprueba con los datos de ensayos *in vivo* (columna 4 folio 179)" (resaltado fuera de texto);
- (ii) "El estado de la técnica más cercano es el documento **D1**, el cual describe compuestos derivados de indol antagonistas de prostaglandinas. Si reemplazamos los sustituyentes de la fórmula de **D2** se forman derivados de indol muy similares a los descritos en la presente solicitud, **diferenciándose solamente en que forman un núcleo básico de ciclohexanoindol y no de ciclopentanoindol**" (resaltado fuera de texto);
- (iii) "Además de la similitud en la estructura y en los significados de los sustituyentes, los compuestos de **D1 también actúan como antagonistas de varios tipos de prostaglandinas** y por lo tanto son

útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades, entre ellas, el asma alérgico" (resaltado y subrayado fuera de texto); y

- (iv) "**Las diferencias estructurales** mencionadas entre los compuestos de las anterioridades y los de la solicitud en estudio **no parecen concederle a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado, ventaja o mejoría con respecto a los presentes en el estado de la técnica**, ya que, bajo el mismo mecanismo de acción siguen siendo útiles para el tratamiento de las mismas enfermedades y no se presentan datos de eficacia que demuestren una actividad sorprendente de los compuestos reivindicados con respecto a los del arte previo, por lo tanto se les puede considerar compuestos alternativos a los ya conocidos" (resaltado y subrayado fuera de texto).

De conformidad con los argumentos anteriormente expuestos, es claro que resulta necesario hacer una mención corta acerca del problema técnico enfrentado en la presente solicitud, así como también de la solución proporcionada a dicho problema, con el fin de **demostrar que los documentos citados como estado de la técnica más cercano no enseñan ni sugieren compuestos como los reivindicados**. En efecto, tal como se ha expuesto en los antecedentes técnicos de la solicitud, la presente invención se relaciona con novedosos compuestos derivados de ciclopentanoindol, estructuralmente diferentes de los esteroides, las antihistaminas y los agonistas adrenérgicos, que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina ya que, particularmente, **son antagonistas de los efectos de la congestión nasal y pulmonar de las prostaglandinas del tipo D, y aún más específicamente, son antagonistas del receptor de prostaglandina D2 (receptor DP)**.

En relación con lo anterior, vale la pena mencionar que en la descripción de la solicitud se ha señalado en forma recurrente que los compuestos ahora enseñados presentan en forma sorprendente una actividad antagonista específica para el receptor DP, lo que hace los hace ideales para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con la prostaglandina **D2**, especialmente para el tratamiento o prevención del asma alérgico y de la congestión nasal.

Ahora bien, teniendo en mente lo anterior, es completamente claro que ninguno de los documentos citados como estado de la técnica más cercano puede ser considerado como relevante, ya sea solos o en combinación, para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, **toda vez que en dichas referencias no existe ninguna sugerencia o enseñanza que pudiera MOTIVAR a una persona versada en la materia a obtener compuestos del tipo CICLOPENTANOINDOL como los de la presente invención, y mucho menos que gracias a esta característica estructural, dichos compuestos presentan una ACTIVIDAD**

197

ESPECIFICA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2 (RECEPTOR DP), razón por la cual corresponden a documentos que bajo ninguna circunstancia podrían conducir a una persona versada en la materia a obtener compuestos derivados de ciclopentanoindol con actividad antagonista selectiva del receptor de prostaglandina D2.

En conexión con lo anterior, y a partir de la discusión y las afirmaciones expuestas por parte del señor Examinador frente al nivel inventivo de la solicitud bajo estudio, es claro que no ha comprendido completamente que **la contribución proporcionada por la presente solicitud no puede ser vista simplemente como la provisión de algunos compuestos alternativos útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la prostaglandina. En su lugar, la atención del inventor se enfocó realmente hacia antagonistas específicos del receptor DP, los cuales no son sugeridos de ninguna forma en el estado de la técnica** y, además, proporcionan numerosas ventajas sobre los medicamentos convencionalmente conocidos hasta el momento en el campo técnico relacionado.

Sobre este particular, y teniendo en cuenta la afirmación del señor Examinador según la cual **"los compuestos de D1 también actúan como antagonistas de varios tipos de prostaglandinas** y por lo tanto son útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades, entre ellas, el asma alérgico", me permito dirigir su atención a lo expuesto en las principales enseñanzas de dicha referencia **D1**.

En efecto, en la página 2, líneas 6 a 39, del documento **D1** se establece lo siguiente (énfasis añadido):

Estos compuestos antagonizan las acciones de las prostaglandinas contráctiles, tales como PGF_{2α}, PGG₂, PGH₂, PGD₂ y TXA₂. El uso de agentes que actúan como antagonistas de las prostaglandinas ofrece nuevas soluciones a la terapia en numerosos estados patológicos. Por ejemplo, ciertas prostaglandinas, tales como PGF_{2α}, PGD₂, PGG₂, y PGH₂, son potentes agentes broncoespásticos. De hecho, se ha demostrado que las personas asmáticas son especialmente sensibles a la acción constrictora bronquial de la PGF_{2α}.

Los compuestos de esta invención también son agentes antitrombóticos. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades tromboembólicas tales como trombosis arterial y las que implican la deposición de plaquetas, v.g. prótesis.

Además de la implicación de las prostaglandinas contráctiles en el asma, se sabe que las prostaglandinas desempeñan un papel en otras condiciones alérgicas así como en la diarrea, hipertensión, angina de pecho, agregación de plaquetas, espasmos cerebrales, isquemia cerebral, arritmia, shock circulatorio, muerte súbita, aterosclerosis, isquemia de miocardio, parto prematuro, aborto espontáneo, dismenorrea, nefritis glomerular y lupus eritematoso sistémico. Por consiguiente, los compuestos de esta invención aliviarán las enfermedades mencionadas.

Además de las acciones antagonistas de las prostaglandinas, los compuestos de esta invención son inhibidores de la biosíntesis de la 5 - lipoxigenasa, de los metabolitos del ácido araquidónico tales como 5 - HPETE, 5 - HETE y los leucotrienos. Se sabe que los leucotrienos B₄, C₄, D₄ y E₄ contribuyen a diversas enfermedades tales como asma, psoriasis, dolores, úlceras y anafilaxis sistémica. Por lo tanto, la inhibición de la síntesis de estos compuestos aliviará estas y otras enfermedades relacionadas con los leucotrienos.

Los compuestos de esta invención pueden ser utilizados para tratar o evitar enfermedades de los mamíferos (especialmente de los seres humanos) tales como gastritis erosiva, esofagitis erosiva, erosiones hemorrágicas inducidas por el etanol, isquemia hepática, lesiones o necrosis inducidas por agentes nocivos en los tejidos hepáticos, pancreático, renal o miocárdial, lesiones parenquimatosas del hígado causadas por agentes hepatotóxicos tales como tetracloruro de carbono y D - galactosamina, insuficiencia renal isquémica, lesiones hepáticas inducidas por enfermedad, lesiones pancreáticas o gástricas inducidas por sales biliares, lesiones celulares inducidas por traumas o tensiones e insuficiencia renal inducida por gli-cerol.

198

Tal como se puede apreciar a partir de las mismas enseñanzas de esta referencia, los compuestos de **D1** **carecen de toda especificidad frente a algún tipo de prostaglandina particular y, más aún, se puede afirmar que presentan incluso actividades diferentes al antagonismo sobre las prostaglandinas**, hecho que demuestra la carencia de enseñanzas que pudieran sugerir a una persona versada en la materia, interesada en obtener compuestos con actividad antagonista específica de la prostaglandina **D2**, que los compuestos de acuerdo con dicha publicación son adecuados para lograr este grado de particularidad.

De igual forma, a partir de las enseñanzas allí consignadas, es completamente claro que los compuestos de **D1** pueden ser utilizados en el tratamiento de un gran número de enfermedades de diversas naturalezas, sin existir indicación alguna acerca de una actividad preferida o específica para el tratamiento de enfermedades mediadas por las prostaglandinas tipo D, y mucho menos por la prostaglandina **D2**, particularmente para el tratamiento o prevención del asma alérgico y la congestión nasal, tal como es el objetivo de la presente solicitud.

Este hecho es tan claro dentro de las enseñanzas de **D1**, que en el aparte correspondiente a la evaluación biológica de los compuestos allí revelados, se hace únicamente énfasis en su actividad como **inhibidores de la agregación de plaquetas humanas**, tal como se puede apreciar en las páginas 19 y siguientes, particularmente en la Tabla IV de dicha referencia, en donde se presentan los valores de IC₅₀ para los compuestos de acuerdo con esa invención. De igual forma, en la mencionada tabla se presentan los valores de pA₂ para tales compuestos, pero **no se establece en ningún momento para qué tipo de receptor fue determinado dicho valor y, obviamente, tampoco se proporciona información acerca de qué tipo de actividad antagonista, y frente a cuáles prostaglandinas, fue la evaluada.**

El mismo análisis resulta perfectamente aplicable para el documento **D2**, el cual es, por una parte, aún más amplio que **D1** en cuanto a la actividad farmacológica de los compuestos derivados de indol allí revelados, y por otra, aún más sucinto que **D1** en relación con el tipo de actividad demostrada, toda vez que allí no se expone si es frente a algún receptor o receptores específicos, cuáles serían las enfermedades que podrían ser tratadas gracias a dicha actividad cómo fue determinada la actividad alegada, etc., hecho que cobra una importancia superlativa si se tiene en cuenta que en opinión del señor Examinador "**Estos compuestos, también tienen importante propiedades antiinflamatorias lo cual se comprueba con los datos de ensayos in vivo** (columna 4 folio 179)" que han sido presentados como parte de dicho documento.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la información que al respecto ha sido divulgada en **D2** es completamente insuficiente para poder afirmar que, con base en la misma, una persona versada en la materia encontraría alguna motivación para diseñar unos compuestos como los reivindicados en la presente solicitud y, mucho menos, con una expectativa razonable de que dichos compuestos pudieran exhibir actividad frente a la prostaglandina, y aún menos, con actividad específica como antagonistas del receptor DP.

En efecto, toda la información proporcionada en **D2** con respecto a la actividad de los compuestos enseñados en dicho documento corresponde simplemente a los siguientes apartes de las líneas 32 a 35 de la columna 3:

All the N-acyl-indole derivatives obtained in accordance with the present process are not only novel compounds but are useful compounds having prominent antiphlogistic, analgesic, antifebric and calmative actions.

Y de las líneas 25 a 42 de la columna 4:

As mentioned before, these compounds contain compounds having prominent antiphlogistic and the like actions and are extremely useful in practice.
For example, the present inventors have obtained the following test results:

Compound	Effectiveness		
	ID ₅₀ * (per os, mg./kg.)	LD ₅₀ † (per os, mg./kg.)	Thera- peutic ratio, LD ₅₀ /ID ₅₀
3-methyl-6-methoxy-9-(p-chlorobenzoyl)- 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole.....	250	>1,500	>6
2-methyl-6-methoxy-9-(p-chlorobenzoyl)- 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole.....	250	>1,500	>6
1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2,3-(1'- methoxycarbonylcyclopenteno)-indole..	135	>1,500	>11
3-methyl-6-methoxy-9-(p-chlorobenzoyl)- tetrahydro-γ-carboline hydrochloride....	150	>1,500	>10
Phenylbutazone.....	145	680	4.7

*50% inhibition dose of carageenin hind paw edema of rat.
†50% lethal dose of mouse in 1 week.

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que en la referencia D2 no se proporciona ningún dato acerca de una posible actividad antialérgica para los compuestos allí revelados, mucho menos una actividad como antagonistas de los receptores de prostaglandina y aún menos, como antagonistas específicos del receptor DP, por lo cual carece de toda relevancia el hecho de que allí se mencione la actividad antiflogística de los derivados de indol descritos, toda vez que esta información no aporta ningún elemento que pudiera conducir a una persona versada en la materia a resolver el problema técnico solucionado por la presente solicitud, sobre todo al considerar que en ningún aparte

200

de esta referencia se mencionan al menos las enfermedades de naturaleza alérgica, por no hablar de su absoluto silencio en relación con el asma alérgico y la congestión nasal.

Por lo tanto, se ha demostrado en forma contundente que la actividad de los compuestos de la presente invención, como antagonistas selectivos del receptor DP, es completamente sorprendente e inesperada para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**, bien sea solos o en combinación, toda vez que ninguna de tales referencias se aborda el mismo problema técnico solucionado por el solicitante de la presente invención, careciendo así de cualquier motivación que le permitiera derivar en forma obvia o evidente a partir de tales enseñanzas las características técnicas del objeto ahora reclamado.

Ahora bien, en cuanto a las características estructurales que identifican a los compuestos de la presente solicitud, el señor Examinador ha manifestado en su Concepto Técnico que "El estado de la técnica más cercano es el documento **D1**, el cual describe compuestos derivados de indol antagonistas de prostaglandinas. Si reemplazamos los sustituyentes de la fórmula de **D2** se forman derivados de indol muy similares a los descritos en la presente solicitud, diferenciándose solamente en que forman un núcleo básico de ciclohexanoindol y no de ciclopentanoindol" y que "Las diferencias estructurales mencionadas entre los compuestos de las anterioridades y los de la solicitud en estudio no parecen concederle a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado, ventaja o mejoría con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que, bajo el mismo mecanismo de acción siguen siendo útiles para el tratamiento de las mismas enfermedades y no se presentan datos de eficacia que demuestren una actividad sorprendente de los compuestos reivindicados con respecto a los del arte previo, por lo tanto se les puede considerar compuestos alternativos a los ya conocidos".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en las ciencias farmacéuticas las variaciones estructurales sobre compuestos químicos pueden conducir a una actividad farmacológica sustancialmente diferente para los productos de dichas sustituciones, toda vez que la actividad de un compuesto obedece a la interacción entre todos los elementos y grupos constituyentes de una molécula (relación estructura-actividad), por lo que la más mínima variación puede conducir a una actividad mejorada, diferente a la deseada, reducida frente a la original o simplemente a la completa inactividad del compuesto resultante.

La tendencia de la ciencia farmacéutica, a la par con la investigación básica en la búsqueda de nuevos productos, es el desarrollo de derivados de sustancias

201

conocidas que presenten propiedades iguales o mejoradas respecto de sus predecesores, y el alto grado de avance tecnológico y científico alcanzado en la actualidad se debe a este desarrollo, que indudablemente es impulsado por la protección que proporciona el privilegio de patente para la explotación comercial exclusiva de estos derivados que representan alternativas terapéuticas con características iguales o mejoradas.

Es por esta razón que se debe ser bastante cuidadoso y objetivo a la hora de realizar un examen de patentabilidad sobre sustancias que representan derivados farmacológicamente interesantes, pero más aún, **se debe ser consciente de que los procesos de variación estructural y obtención de derivados, lejos de ser actos rutinarios y de resultados predecibles, constituyen el motor que impulsa la investigación**, dado que la conservación y el mejoramiento de una especie con una actividad biológica definida no es una tarea fácil, requiere de un alto grado de investigación, pero sobre todo, requiere de la capacidad creadora e inventiva del químico sintético, quien debe recurrir a sus conocimientos y experiencia, y a la base que le proporciona el estado de la técnica, para poder obtener un compuesto alternativo con propiedades iguales o mejoradas, propiedades que de ninguna manera son anticipables o evidentes a priori, como al parecer considera el señor Examinador.

Con el fin de demostrar no solo que la aproximación realizada por el señor Examinador no es acertada, sino además que las características y variaciones estructurales de los compuestos de la presente invención corresponden a un efecto técnico que no puede ser anticipado y sí proporcionan una ventaja frente a las enseñanzas del estado de la técnica, me permito dirigir su atención a los siguientes datos experimentales, por medio de los cuales se demuestra que los compuestos de la presente invención, en los cuales R^1 es $-S(O)_nR^7$, R^2 es R^c y R^3 es hidrógeno **y en los que además se encuentra la presencia de un anillo de ciclopentilo unido a la mitad indol**, son **selectivos por el receptor DP**, demostrando así no solo que la actividad farmacológica sí es debida a la estructura, sino además que dichas particularidades en efecto representan una ventaja técnica.

En este sentido, me permito presentar a continuación las Tablas 1, 2 y 3, acompañadas por estructuras químicas representativas tanto de los compuestos de la presente invención como de los documentos citados, mediante las cuales se puede el efecto del tamaño del anillo y de las sustituciones sobre la actividad y selectividad de los compuestos en mención.

Tabla 1: Efecto del tamaño del anillo sobre una serie de mono fluoro indol (nM)

Compuesto	DP	TP
1	25	3.8
2	110	3.9
3	22	8.0

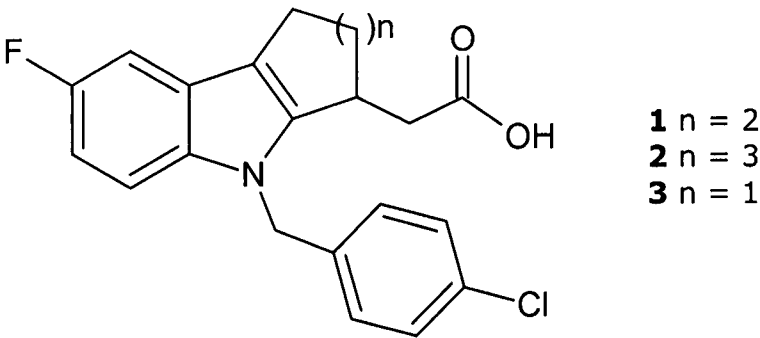


Tabla 2: Efecto del tamaño del anillo sobre una serie de di fluoro indol (nM)

Compuesto	DP	TP
4	12.3	3.7
5	11.5	1.8

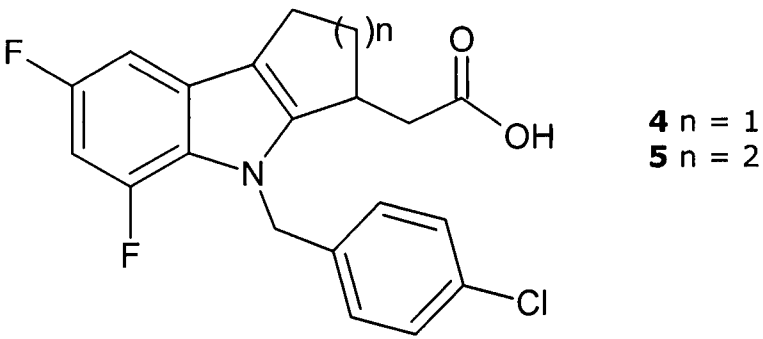
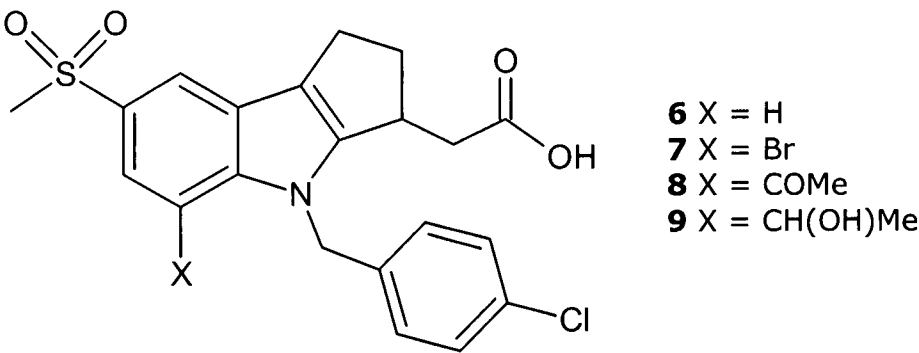


Tabla 3: Efecto en una serie indol con sustitución polar (nM)

Compuesto	DP	TP
6	300	2100
7	1.7	200
8	9.5	3600
9	8.5	16000



Tal como se puede apreciar en la Tabla 1, los compuestos que difieren simplemente en el tamaño decanillo (n es 1, 2 ó 3), no exhiben selectividad por el receptor DP y, por el contrario, sí muestran una actividad por TP significativa. Por su parte, la Tabla 2 demuestra que con la simple di-sustitución (difluoro) sobre compuestos del tipo indol tales como los compuestos 4 y 5 allí mostrados, se mantiene aún la selectividad hacia TP. Sin embargo, **tal como se puede observar en la Tabla 3, cuando los compuestos contienen el anillo ciclopentilo, el grupo R¹ como -S(O)_nR⁷ y el grupo R² como R^c, tal como ha sido reivindicado en la presente invención, son significativamente selectivos para DP.**

De conformidad con los datos experimentales anteriormente presentados, en los cuales se señalan los efectos que tienen el número de átomos de un anillo como la naturaleza de los sustituyentes sobre la actividad farmacológica de estructuras similares, es claro que **no podría resultar obvio para una persona versada en la materia que compuestos que contengan tanto un anillo de ciclopentanoindol, como sustituciones de tipo polar sobre el lado fenilo de dicha mitad, exhibirían una actividad antagonista selectiva por el receptor DP.** En otras palabras, dado que ni en D1 ni en D2 existen enseñanzas que indicaran que modificaciones de este tipo conducirían a una especificidad como la enseñada, es completamente claro que tanto la estructura como la actividad de los compuestos reivindicados en la presente solicitud resultan sorprendentes e

204

inesperadas frente a tales referencias, corroborando así el nivel inventivo que la invención bajo estudio efectivamente posee frente al estado de la técnica citado.

En este sentido, vale la pena señalar también que las referencias citadas por el señor Examinador no enseñan cómo preparar compuestos selectivos para DP, hecho que claramente corresponde a un efecto de máxima importancia para la persona versada en la materia interesada en el desarrollo de fármacos, toda vez que tal especificidad es la que le permite al experto medio dirigirse hacia un receptor específico sin afectar la biología relacionada a otros receptores que pudieran verse afectados por la acción de tales compuestos. Adicionalmente, tal especificidad con respecto al receptor DP, permite a la persona versada en la materia evitar el riesgo potencial asociado con otros receptores de prostaglandina tales como, por ejemplo, el receptor de tromboxina A₂ (TP) y su papel en la agregación de plaquetas, siendo ésta una ventaja más de los compuestos de la invención.

Por todo lo anterior, es completamente claro que los documentos citados no solo no enseñan ni sugieren las características estructurales de los compuestos revelados por el solicitante, sino que además son completamente silenciosos en cuanto a la actividad específica hacia el receptor DP, por lo que la acción demostrada para los compuestos según la presente invención como antagonistas selectivos de dicho receptor resulta, a todas luces, sorprendente e inesperada frente a tales documentos, lo que a su vez se traduce en una clara ventaja técnica de la presente solicitud sobre las referencias citadas, corroborando así la altura inventiva que efectivamente poseen los compuestos reivindicados en la invención bajo discusión.

En conexión con lo anterior, y con el fin de resaltar tanto la importancia de la relación estructura-actividad como la incapacidad de predecir el efecto que una variación estructural podría tener, por pequeña que ésta sea, resulta de la mayor importancia señalar que de acuerdo con la Tabla IV de **D1**, todas las determinaciones realizadas fueron el resultado de la evaluación de compuestos en donde siempre se encuentra presente un anillo de ciclohexano unido al núcleo de indol (denominado en D1 como un tetrahidrocarbazol o núcleo de tetrahidrocarbazona), enseñando de esta forma a la persona versada en la materia que pueden existir múltiples variaciones sobre los significados de los grupos sustituyentes R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ específicamente enseñados en la fórmula (I) de dicho documento, PERO QUE LA ESTRUCTURA TIPO TETRAHIDROCARBAZOL, ES DECIR, CON UNA PORCIÓN CICLOHEXANO, DEBE PERMANECER INALTERABLE COMO CONDICIÓN FUNDAMENTAL PARA MANTENER LA ACTIVIDAD, cualquiera que ella sea, DE LOS COMPUESTOS ALLÍ REVELADOS.

En este sentido, y teniendo en cuenta el énfasis que el señor Examinador ha proporcionado al efecto que pueden tener las diferencias de carácter estructural sobre la actividad, me permito dirigir su atención al hecho de que lo que la misma referencia **D1** sí enseña, y que es aceptado por los conocedores en la materia, es que las más pequeñas variaciones estructurales pueden tener efectos considerables e impredecibles sobre la actividad biológica o la potencia de un tipo de compuestos determinado.

En efecto, tal como aparece consignado en la página 21 del documento **D1**, y a manera de antesala para la presentación de los datos experimentales allí determinados, se expone lo siguiente:

Los compuestos A, B, C y D de la Tabla IV son conocidos: En la Patente Estadounidense 3.896.145 se describen los compuestos A y C, en la Patente Estadounidense número 3.868.387 se describe el compuesto B y el compuesto D está descrito en la Patente Estadounidense 3.905.998.

El compuesto A, que es un isómero de posición del nuevo compuesto 2, es, no obstante, casi dos veces menos potente como inhibidor de la agregación de plaquetas y su pA_2 es inferior en un factor de 14 (anti-logaritmo de 1,6) a l del compuesto 2. El homólogo B, con un carbono menos que A, no presenta ninguna actividad significativa. También es de interés el hecho de que el análogo carbazólico totalmente aromático del nuevo compuesto 2, el compuesto C, no presenta ninguna actividad significativa. Los compuestos D

Tal como se puede apreciar, en el aparte anterior se señala que incluso la simple modificación en la posición de un grupo sustituyente sobre el mismo núcleo de tetrahydrocarbazol (isomerismo posicional entre el nuevo compuesto 2 y el compuesto A), hace que la potencia y la actividad de los dos isómeros se vea profundamente afectada, hecho que es aún peor con un análogo cuya única diferencia es la de tener un solo átomo de carbono menos, tal como ocurre para el compuesto B, el cual, por esta única diferencia, carece de toda actividad significativa, tal como es resaltado por el mismo documento **D1**.

De igual forma, en la misma página 21 de **D1**, se establece que:

El compuesto F demuestra que un átomo de hidrógeno unido a la posición 9 (el átomo de nitrógeno) produce una fuerte pérdida de actividad. Análogamente, el compuesto G, con un sustituyente 9 - alquilo, ha perdido su actividad casi por completo. El compuesto H, con un sustituyente 2 - feniletilo en la posición 9, también ha experimentado una grave pérdida de actividad debida a la adición de un grupo CH_2 , en comparación con el compuesto 1. Los tres últimos compuestos (F, G y H) demuestran la necesidad de un grupo bencilo o bencilo sustituido en la posición 9 de los compuestos de esta invención.

En concordancia con lo ya señalado, en este nuevo aparte se enseña que la simple presencia de un átomo de hidrógeno unido directamente a un átomo de nitrógeno, hace que el compuesto F pierda casi totalmente su actividad en comparación con el compuesto 1, hecho que se repite con sustituyentes tan diferentes a un átomo de hidrógeno como los son el 9-alquilo y el 2-feniletilo de los compuestos G y H, respectivamente, lo que permite corroborar, si es que quedaba

206

alguna duda, que la más pequeña variación estructural puede ocasionar un cambio no solo significativo, sino totalmente impredecible, sobre la actividad farmacológica de un compuesto, lo que realza aún más el carácter inventivo de los compuestos de la presente invención, toda vez que nada en ésta referencia podría indicar a la persona versada en la materia que la presencia de un anillo de tipo ciclopentanoindol no solo no afectaría la actividad de los compuestos como antagonistas de prostaglandina, sino que además los haría específicos para el receptor DP.

Por el contrario, lo que **D1** sí enseña es que las más pequeñas diferencias estructurales (isómeros de posición, un átomo de carbono menos, la unión directa de un átomo de hidrógeno) afecta considerablemente la actividad y potencia de los compuestos allí evaluados, lo que sumado al hecho de que **todos y cada uno de los ejemplos revelados por D1 presentan invariablemente un núcleo del tipo ciclohexanoindol (o tetrahidrocarbazona) SIN POSIBILIDAD DE MODIFICACIÓN**, alejaría aún más a la persona versada en la materia de la posibilidad de considerar una variación estructural sobre el anillo central de los compuestos revelados en dicha referencia, máxime cuando pequeñas variaciones sobre grupos sustituyentes periféricos respecto de ese núcleo tienen los efectos que ya hemos señalado.

Por lo tanto, el hecho de que los compuestos de la presente invención enseñen un anillo del tipo **ciclopentanoindol constituye una modificación que no solo no es sugerida, sino que además resultaría totalmente contraria a las enseñanzas de D1, en donde se pueden modificar los significados para cualquier sustituyente, pero nunca la presencia de un núcleo de tetrahidrocarbazona**. Más importante aún, es el hecho de que dicha diferencia estructural **no solo no afecta la actividad de los compuestos como antagonistas de prostaglandina, lo que por sí solo resulta sorprendente e impredecible tal como se desprende de las propias enseñanzas de D1, sino que además los hace selectivos y específicos frente al receptor DP, siendo éste un tipo de antagonismo que ni siquiera es mencionado en los documentos citados**.

En forma complementaria a la discusión presentada anteriormente, me permito señalar que el solicitante no está de acuerdo con el señor Examinador respecto al hecho de que las diferencias estructurales existentes entre los compuestos reivindicados y los enseñados en **D1** y **D2** son evidentes para una persona medianamente versada en la materia. En este sentido, me permito resaltar que es bien conocido que un sustituyente diferente sobre una estructura química **puede inducir cambios drásticos en el perfil farmacológico de una molécula**. La

207

química orgánica ofrece innumerables posibilidades de cambios en los sustituyentes, por lo tanto, **sin una motivación o sugerencia en el estado de la técnica para tratar una sustitución diferente, no se puede afirmar que una modificación química de una fórmula general previamente conocida sea evidente.** En consecuencia, es claro que nada en **D1** y **D2** sugiere a la persona versada en la materia realizar los cambios estructurales que caracterizan a los compuestos revelados por primera vez en la presente invención, **por lo que la estructura química per se no puede ser calificada de evidente.**

En conexión con lo anterior, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a lo establecido por el **Manual Andino de Patentes** en sus consideraciones acerca de la evaluación del requisito de Nivel Inventivo. Establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en esa publicación que:

"10.8 Nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología

10.8.1 Química

a) **¿Cuándo un compuesto químico o composición química tiene nivel inventivo?**

- el compuesto **tiene una estructura inesperada** (caso poco frecuente); o,
- **presenta un efecto inesperado**, (es el caso más frecuente **sobre todo si el compuesto es similar** a otros del estado de la técnica. **El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos**, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados)"³ (resaltado fuera de texto).

En el presente caso, se cumplen las dos condiciones arriba resaltadas, toda vez que tal como se ha señalado, no existe ninguna sugerencia en el estado de la técnica que motive o conduzca a una persona versada en la materia a considerar las características estructurales propias de los compuestos de la presente invención, mucho menos a modificar los compuestos de **D1** y **D2** para llegar a tales estructuras, y que al mismo tiempo, **presenten actividad farmacológica como antagonistas selectivos de DP, lo cual corresponde, sin lugar a dudas, a un efecto inesperado que resulta COMPLETAMENTE SORPRENDENTE en relación con las enseñanzas descritas en los documentos D1 y D2,** siendo estos hechos suficientes para poder afirmar la altura inventiva de la estructura química de los antagonistas de prostaglandina de la presente solicitud.

³ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 82.

Por lo tanto, es completamente claro que las afirmaciones que fundamentan la posición adoptada por el señor Examinador respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, carecen totalmente de sustento técnico y jurídico, ya que (i) sí existe un efecto técnico inesperado, (ii) dicho efecto se debe enteramente a las características estructurales que diferencian a los compuestos de la presente solicitud de las enseñanzas del estado de la técnica, y (iii) tales características estructurales no pueden ser consideradas como obvias a partir de la materia revelada en **D1** y **D2**, porque dichas referencias divulgan compuestos con actividades farmacológicas completamente distintas de la perseguida por el solicitante, por lo que (iv) sí se cumple con las disposiciones contenidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En consecuencia, y contrario a las afirmaciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **1109**, debe concluirse entonces que, dado que los compuestos de **D1** y **D2** no sugieren las características estructurales de los compuestos tal como han sido ahora reivindicados, son completamente silenciosos en cuanto a la búsqueda de una actividad farmacológica específica para el receptor DP, así como tampoco están dirigidos a tratar o prevenir las mismas indicaciones terapéuticas, es decir, no se encuentran dirigidos a resolver el mismo problema técnico, es claro que el objeto de la presente invención sí posee el nivel inventivo requerido frente a la información técnica contenida en el estado de la técnica citado.

7. Como la fecha de presentación de la solicitud resultante del presente fraccionamiento es la misma --**21 de Enero de 2003**-- atentamente solicito a usted se sirva dar a la solicitud fraccionada el mismo número de Expediente de la solicitud original, acompañada de la letra **A**, para su identificación. Adicionalmente, la Clasificación Internacional para estas solicitudes fraccionadas, acorde con el objeto de las mismas, es la siguiente: **C07K 209/80**.

8. En cuanto a la reivindicación de la **PRIORIDAD** respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase Internacional.

9. Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es **MERCK FROSST CANADA LTD.**; organizada y existente de conformidad con las leyes de Canadá y domiciliada en Kirkland, Québec, Canadá.

10. Así mismo, reitero a usted que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado con mi memorial de 12 de Septiembre de 2005.

LLOREDA & CIA. S. A.

11. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

12. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

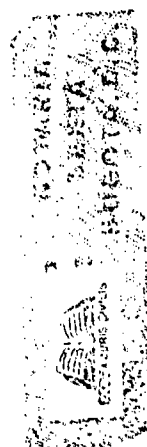
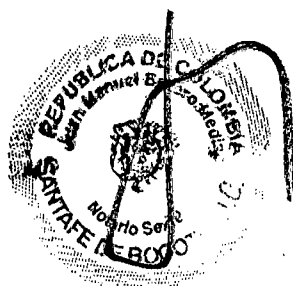

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T. P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **20 AUG 2008**
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO RIVERA**
NOTARIO SEXYO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: Alicia Lloreda Ricaurte

quien (os) exhibió(eron) la(s) C.C.
C.C. 39.690.713
TP 53.215
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que apareco(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firmó esta diligencia


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



210

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 63,538
FECHA : AGOSTO 11 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003685- -00007-0000

Fecha: 2008-08-22 16:30:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 109

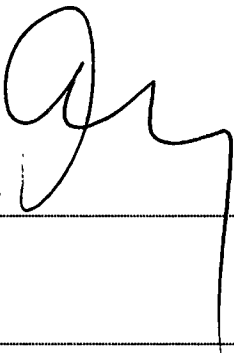
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	86293616	11/08/2007	10,128,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

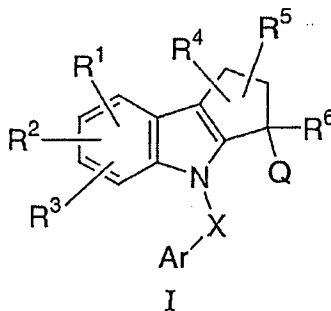
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



y sus sales, hidratos y ésteres farmacéuticamente aceptables,
donde:

R^1 es $S(O)_n R^7$;

R^2 es R^c ;

R^3 es hidrógeno,

R^4 y R^5 se selecciona cada uno de manera independiente del
grupo conformado por:

- (1) H,
- (2) F,
- (3) CN,
- (4) alquilo C_{1-6} ,
- (5) OR^a , y
- (6) $S(O)_n$ alquillo C_{1-6} ,

donde cada uno de los grupos alquilo mencionados son
opcionalmente sustituidos por halógeno,

R^6 se selecciona del grupo conformado por:

- (1) H,
- (2) alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por uno a seis
grupos seleccionados independientemente de OR^a y
halógeno, y
- (3) heterociclilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro
halógenos;

X es alquiloC₁₋₄ en donde el mencionado alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos;

Ar es arilo o heteroarilo sustituidos cada uno de ellos de manera opcional por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir de R^c;

Q es alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir de:

- (1) halógeno,
- (2) arilo,
- (3) heteroarilo,
- (4) OH,
- (5) OalquiloC₁₋₆
- (6) COOH,
- (7) CONR^aR^b,
- (8) C(O)NSO₂R⁷,
- (9) tetrazolilo,

donde arilo, heteroarilo y alquilo son sustituidos cada uno de ellos de manera opcional por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, CF₃ y COOH;

R⁷ se selecciona a partir del grupo conformado por:

- (1) alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos,
- (2) arilo, y
- (3) heteroarilo,

donde el mencionado arilo y heteroarilo son sustituidos opcionalmente por halógeno, OalquiloC₁₋₅, alquiloC₁₋₅ y donde el mencionado alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos;

R^a y R^b se selecciona independientemente a partir del

hidrógeno y alquiloC₁₋₆ sustituidos opcionalmente por uno a seis halógenos;

R^c es

- (1) halógeno,
- (2) CN,
- (3) alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, NR^aR^b, C(O)R^a, C(OR^a)R^aR^b, y OR^a,
- (4) alquenciloC₂₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno y OR^a,
- (5) heterociclilo,
- (6) arilo,
- (7) heteroarilo,
- (8) C(O)R^a,
- (9) C(OR^a)R^aR^b,
- (10) C(O)OR^a,
- (11) CONR^aR^b,
- (12) OCONR^aR^b,
- (13) S(O)_nR⁷,
- (14) NR^aC(O)OalquiloC₁₋₆, donde el alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos, y
- (15) S(O)_nNR^aR^b,

donde el heterociclilo, arilo, heteroarilo son sustituidos opcionalmente por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno;

n es 0, 1 o 2; y

"heterociclilo" significa un anillo no aromático que tiene 1 a 4 heteroátomos y dicho anillo es aislado o fusionado con

un segundo anillo que se selecciona a partir de un anillo alicíclico de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos, arilo y heteroarilo, donde tales heteroátomos se seleccionan independientemente a partir de O, N y S;

"arilo" significa un sistema de anillo aromático carbocíclico de 6 a 14 miembros que comprende anillos de 1-3 bencenos. Si dos o más anillos aromáticos están presentes, entonces éstos se fusionan entre sí, de suerte que los anillos adyacentes compartan un enlace común;

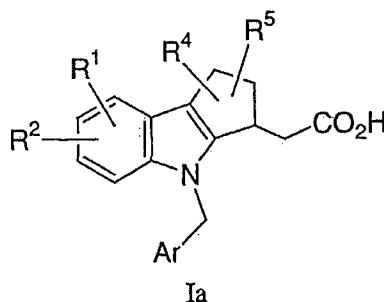
"heteroarilo" (Het) significa un sistema anular aromático de 5-10 miembros que contiene un anillo de dos anillos fusionados, 1-4 heteroátomos, seleccionados a partir de O, S y N.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1 donde X es CH_2 .

3. Un compuesto de la Reivindicación 1 donde Q es alquilo C_{1-3} sustituido por COOH .

4. Un compuesto de la Reivindicación 1 donde Ar es arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente cada uno de ellos por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, CN, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente por uno a seis átomos de halógeno, $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ y $\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$ donde R^a y R^b son seleccionados independientemente a partir del hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por halógeno.

5. Un compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia:



donde Ar y R¹-R⁴ corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1.

6. Un compuesto de la Reivindicación 5 donde R⁴ y R⁵ son cada uno de ellos hidrógeno, y R¹ representa un sustituto no H en la posición 7.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I según se definió en una de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.