

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-100169- -00012-0000

Fecha: 2008-10-28 16:35:12 Dep. 2020 NULCRACIONE
Tra. 11 PATENTILYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 RLPOSPRESRLCU Folios: 26

BOGOTÁ - COLOMBIA
FICINA FUNDADA EN 1941
PARTADO AEREO 12304
EL: 57-1-3264270 57-1-6069700
AX: 57-1-3264271 57-1-6069701
:ABLES: LLOREDA
:ALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención para
"DERIVADOS DE 4(FENIL-PIPERAZINIL-
METIL)BENZAMIDA Y SUS USOS PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR, LA ANSIEDAD O
DESÓRDENES GASTROINTESTINALES".-Clase C07D
233/94.-Expediente número 03-100.169.-

1. **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá, para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ASTRAZENECA AB**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en Södertälje, Suecia, atentamente manifiesto a usted que interpongo **Recurso de Reposición** contra la Resolución número **36758**, dictada por la señora Superintendente de Industria y Comercio(E) el 29 de Septiembre de 2008 y notificada por Edicto fijado el 8 de Octubre del mismo año, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia.

2. **FUNDAMENTOS**

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución número **36758** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representan para el arte en cuestión los compuestos químicos con actividad agonista altamente selectiva por el receptor opioide δ que son revelados en la solicitud en cuestión.

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico número 703 de 4 de Abril de 2008, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente a la novedad y el nivel inventivo de la invención, argumentando básicamente que:

*"...al comparar elemento por elemento de la fórmula general (I) con la de **D1**, se observa que realizando los respectivos reemplazos de sustituyentes se obtienen compuestos comunes"... "por lo cual se puede considerar que los compuestos de la reivindicación 1 no cumplen con el requisito de novedad";*

Así como también que:

"Teniendo en cuenta el problema técnico de la presente solicitud, cual es la necesidad de proveer compuestos agonistas de los receptores opioides (δ , μ , σ , κ) con propiedades mejoradas que sean útiles para el tratamiento del dolor, la ansiedad y desórdenes gastrointestinales, se observa que la información revelada por las anterioridades le sugieren al experto medio en la materia, sintetizar compuestos derivados de piperazina similares mediante procesos conocidos y solucionar así este problema técnico de manera obvia".

Por consiguiente, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo exigidos por los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que los compuestos revelados en la presente solicitud no son explícitamente enseñados en el arte previo, y su sorprendente actividad como agonistas altamente específicos del receptor opioide δ de ninguna manera podría ser predicha por una persona medianamente versada en la materia que se base en las enseñanzas encontradas en el estado de la técnica en cuestión.

3. **PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA**

En conexión con el punto anterior, inicialmente me permito realizar un resumen de las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada, con el fin de reiterar ante ese Despacho el verdadero objeto y la importancia de la invención en estudio:

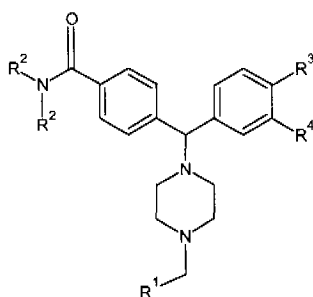
Tal como ha sido enseñado en la memoria descriptiva proporcionada por el solicitante, y como ha sido reclamado en las reivindicaciones 1 a 12 actualmente presentadas, el problema fundamental abordado en la presente invención consistía básicamente en la necesidad de obtener compuestos con acción analgésica mejorada y con efectos colaterales mínimos con respecto a las actividad farmacológica de los compuestos agonistas del receptor opioide delta (δ) conocidos en el estado de la técnica.

Actualmente, se reconoce la existencia de por lo menos tres grupos diferentes de receptores opioides: receptor mu (μ), receptor delta (δ) y receptor kappa (κ), los cuales se encuentran localizados predominantemente en los sistemas nerviosos central y periférico de la gran mayoría de especies animales, incluyendo el hombre.

Así mismo, se conoce que el acoplamiento de opioides a sus respectivos receptores conduce a la inhibición de la actividad bioeléctrica de las neuronas y a la reducción de la capacidad de liberación de neurotransmisores desde las terminaciones nerviosas, lo que conduce a la generación de efectos biológicos que incluyen sedación, analgesia y acciones neuroendocrinas, así como también efectos periféricos o secundarios de tipo gastrointestinal, cardiovascular, renal y urinario.

En términos generales, los ligandos opioides conocidos en el estado de la técnica anterior se caracterizan por presentar una baja actividad analgésica y marcados efectos secundarios cuando son administrados sistémicamente. Sin embargo, el solicitante de la invención en cuestión ha encontrado una serie de compuestos que actúan como agonistas altamente específicos del receptor opioide delta, los cuales permiten obtener una actividad analgésica mejorada en el paciente, sin el padecimiento de efectos periféricos prominentes.

Específicamente, en la presente invención se revelan compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



donde **R¹** es seleccionado entre: fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, tiazolilo y piridil-N-óxido; de manera que cualquiera de dichos anillos aromáticos puede opcional e independientemente sustituirse por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, NO₂, CF₃, alcoxi C₁-C₆ y halógeno;

R² es seleccionado entre etilo e isopropilo;

R³ es seleccionado entre hidrógeno y flúor;

R⁴ es seleccionado entre -OH, -NH₂ y -NHSO₂R⁵; donde R⁵ es hidrógeno, -CF₃ ó alquilo C₁-C₆.

Con la condición que cuando R² es etilo y R³ es hidrógeno, entonces R⁴ no puede ser -OH.

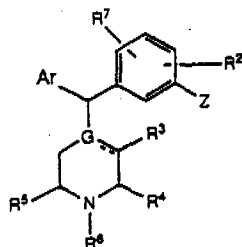
Ahora, tal como se analizará mas adelante en el presente recurso, la sorprendente actividad farmacológica mostrada por dichos novedosos compuestos (agonistas del receptor opioide delta, altamente específicos) representa una prueba inequívoca de las ventajas técnicas logradas por el solicitante frente a las enseñanzas del estado de la técnica anterior, y por lo tanto, del carácter inventivo de la materia revelada en la presente solicitud de patente.

3.1 CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO

Teniendo en cuenta las características técnicas mencionadas anteriormente, me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos químicos revelados en la solicitud de patente denegada presentan un inequívoco carácter novedoso e inventivo con respecto a las enseñanzas de las anterioridades mencionadas en la Resolución número **36758**, esto es, frente a los documentos: **(D1)** WO 93 15062 y **(D2)** WO 9723466. En este sentido, a continuación me permito realizar un análisis comparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseñanzas brindadas por los documentos **D1** y **D2**.

3.1.1 CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE AL DOCUMENTO WO 9315062 (D1)

En términos generales, el documento **D1** enseña compuestos diaril piperazina/piperidina que presentan la siguiente estructura química general:



donde los posibles significados de las variables Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se encuentran adecuadamente descritos en dicha anterioridad.

De acuerdo con lo establecido por los autores de **D1**, los compuestos previamente mencionados se enlazan a los receptores delta, mu, sigma y/o kappa, y pueden ser empleados como pares conjugados agonistas/antagonistas para ensayos de neurotransmisión, y también como agentes terapéuticos en el tratamiento de incontinencia urinaria, enfermedad mental, adicciones, depresión, asma, desórdenes cognitivos, gastrointestinales, etc.

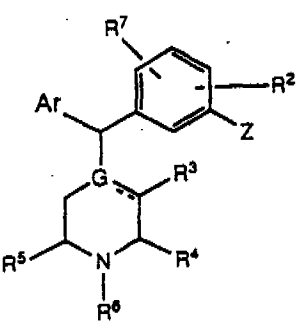
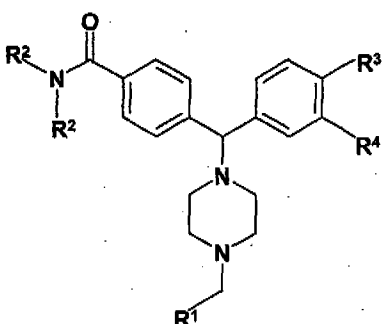
3.1.1.1 ANÁLISIS DE NOVEDAD DE LA PRESENTE SOLICITUD FRENTE A D1

Con respecto a la novedad de la presente solicitud, si bien es cierto que existe un solapamiento estructural entre la materia revelada en la reivindicación 1 de la invención en cuestión y la información técnica enseñada en el documento **D1**, a continuación me permito presentar una serie de argumentos técnicos y jurídicos que demuestran el inequívoco carácter novedoso de la presente solicitud frente a dicha anterioridad:

- En primer lugar, a partir de la atenta lectura de la presente solicitud y de las enseñanzas del documento **D1**, es absolutamente claro que los compuestos que hacen parte de la fórmula Markush revelada en la invención en cuestión y que se

solapan con la estructura química general del documento **D1**, representan tan solo un grupo altamente específico de compuestos con respecto al amplio alcance de la fórmula Markush enseñada en dicha anterioridad.

Para resaltar lo anterior, a continuación me permito presentar un cuadro comparativo entre los posibles significados de las variables empleadas en la estructura química general enseñada en **D1** (Ar , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7) y las empleadas en la estructura química general de la solicitud de patente negada (R^1 , R^2 , R^3 y R^4):

DOCUMENTO D1	SOLICITUD DE PATENTE NEGADA
	
Ar es anillo aromático heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene sobre uno de los carbonos del anillo un sustituyente Y, y tiene sobre otro de los átomos de carbono un sustituyente R¹. Y es seleccionado del grupo que consiste de: hidrógeno, halógeno, alquiloC_1-C_6, haloalquiloC_1-C_6, cicloalquiloC_3-C_6, alcoxiC_1-C_6, cicloalcoxiC_3-C_6, sulfuros de la fórmula SR^8 (donde R^8 es alquiloC_1-C_6, cicloalquiloC_3-C_6, arilalquilo que comprende una mitad ariloC_5-C_{10} y una mitad alquiloC_1-C_6 ó ariloC_5-C_{10}), sulfóxidos de la fórmula SOR^8 (donde R^8 es como se definió antes), sulfonas de la fórmula SO_2R^8 (donde R^8 es como se definió antes), nitrilo, aciloC_1-C_6, alcoxycarbonilamino de fórmula $NHCO_2R^8$ (donde R^8 es como se definió antes) ó un ácido carboxílico, éster, amida o sal del mismo, aminometil de fórmula $CH_2NR^9R^{10}$ (donde R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes, y pueden ser hidrógeno, alquiloC_1-C_6, hidroxialquiloC_2-C_6, metoxialquiloC_2-C_6, cicloalquiloC_3-C_6 ó arilo C_5-C_{10}, ó R^9 y R^{10} juntos pueden formar un anillo de 5 ó 6 átomos), carboxamidas de fórmula $CONR^9R^{10}$ (donde R^9 y R^{10} son como se definieron antes ó conjugados de péptidosC_2-C_{30} del mismo), sulfonamidas de fórmula $SO_2NR^9R^{10}$ (donde R^9 y R^{10} son como se definieron antes) y $-CONR^9AB$ (donde R^9 es como	Corresponde al grupo -fenilo-$C(=O)N(R^2)_2$, donde R^2 es escogido entre etilo e isopropilo.

198
105

DOCUMENTO D1	SOLICITUD DE PATENTE NEGADA
se definió antes, A es un ligando divalente que comprende una mitad alquilo ó poliéter de 6 a 12 átomos, y B es un dímero que está unido a un primer enlace del ligando divalente A y el cual es simétrico respecto al enlace divalente A. R¹ es seleccionado entre hidrógeno, halógeno y alquiloC₁-C₄	
G es carbono ó nitrógeno	Corresponde a un átomo de nitrógeno
R³, R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y son independientemente seleccionados entre hidrógeno y metilo, con la condición de que el número total de grupos metilo son máximo dos, ó dos de R³, R⁴, y R⁵ pueden formar juntos un puente que incluye entre 1 y 3 átomos de carbono.	Corresponden a hidrógeno
R⁶ es seleccionado del grupo que consiste de: hidrógeno, alquiloC ₁ -C ₆ , cicloalquiloC ₃ -C ₆ , aralquilo que contiene una mitad ariloC ₅ -C ₁₀ y una mitad alquiloC ₁ -C ₆ , alcoxialquilo que contiene una mitad alcoxiC ₁ -C ₄ y una mitad alquiloC ₁ -C ₄ , cianoalquiloC ₁ -C ₄ , hidroxialquiloC ₁ -C ₄ , aminocarbonilalquilo que contiene una mitad alquiloC ₁ -C ₄ y R ¹² COR ¹³ en donde R ¹² es alquilenoc ₁ -C ₄ y R ¹³ es alquiloC ₁ -C ₄ ó alcoxiC ₁ -C ₄	Corresponde al grupo -CH ₂ R ¹ , donde R¹ es fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, tiazolilo y piridil-N-óxido, en donde cada anillo puede opcionalmente sustituirse por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquiloC ₁ -C ₆ , alquiloC ₁ -C ₆ halogenado, NO ₂ , CF ₃ , alcoxiC ₁ -C ₆ y halógeno
Z es seleccionado del grupo que consiste de: hidroxilo (y ésteres del mismo), hidroximetilo (y ésteres del mismo) y amino (y carboxamidas y sulfonamidas del mismo).	Corresponde a R⁴ , el cual es seleccionado entre OH, NH ₂ y NHSO ₂ R ⁵ , donde R ⁵ es seleccionado de H, CF ₃ y alquiloC ₁ -C ₆
R² se localiza en una de las posiciones 2, 4, 5 y 6 del grupo fenilo, y es seleccionado del grupo que consiste de: hidrógeno, halógeno y alquiloC₁-C₄. R⁷ se localiza en una de las posiciones 2, 4, 5 y 6 del grupo fenilo, y es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y flúor	Corresponden a R³ , el cual está ubicado exclusivamente en la posición 4 del grupo fenilo, y es seleccionado entre hidrógeno y flúor

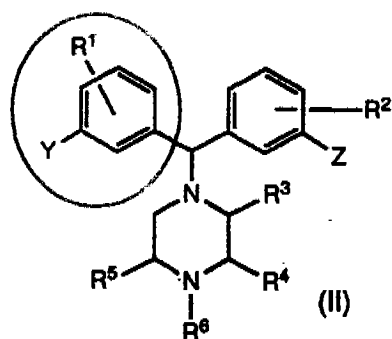
Tabla 1. Análisis comparativo entre los posibles significados de las variables empleadas en las fórmulas Markush reveladas en el documento **D1** y en la presente solicitud.

Como puede notarse de la tabla anterior, los compuestos revelados en la presente invención que caen dentro del alcance de la estructura química general del documento **D1** efectivamente representan un subgrupo específico de compuestos que hacen parte de la amplia fórmula química general enseñada en tal anterioridad, y tal como se establece en el **Manual Andino de Patentes**:

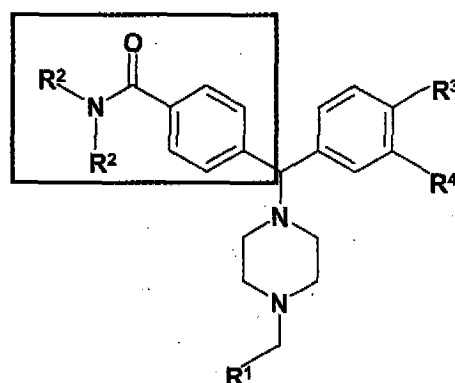
"Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general"^{*} (el subrayado es mío).

Por lo tanto, debido a que los compuestos específicamente revelados en el documento **D1** NO se encuentran dentro del alcance de la presente solicitud, es decir, no están incluidos dentro de la fórmula Markush revelada en la reivindicación 1, resulta absolutamente claro que la materia revelada en la presente solicitud de patente cumple a cabalidad con el requisito de novedad exigido en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

- Adicionalmente a lo planteado en el punto anterior, resulta de gran importancia resaltar que en el documento **D1 se enseña claramente que los compuestos preferidos** son aquellos de fórmula II (página 10), es decir, aquellos en los que el sustituyente **Y** está en posición meta:



Fórmula (II) enseñada en la página 10 del documento D1

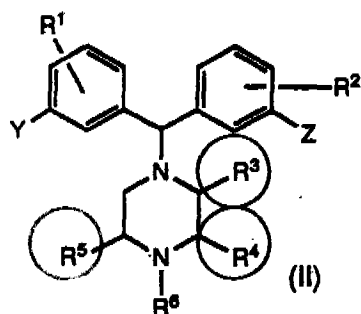


Fórmula química general de la presente solicitud.

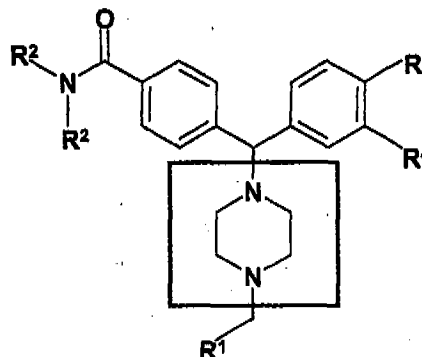
Sin embargo, contrario a esto, los compuestos de la presente solicitud denegada requieren un grupo $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ubicado exclusivamente en la posición para.

^{*} SECRETARÍA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. *Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la comunidad andina*. Lima, Perú; 2004; Página 71.

- Asimismo, el documento **D1** enseña claramente que los compuestos preferidos presentan sustituciones sobre el anillo de piperazina central:



Fórmula (II) enseñada en la página 10 del documento D1



Fórmula química general de la presente solicitud.

En efecto, dentro de sus modalidades preferidas, **D1** enseña que al menos una de las variables R³, R⁴ y R⁵ debe representar un grupo metilo (ver por ejemplo las páginas 8, 10, 11, 26, 32, 34, 36, 37 a 40, así como las tablas II, III y IV del documento **D1**).

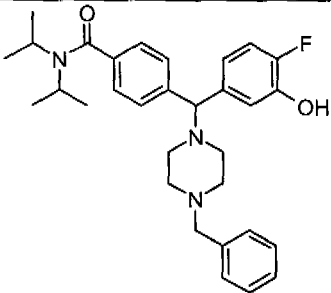
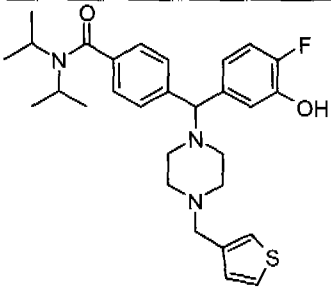
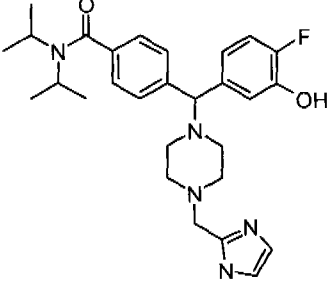
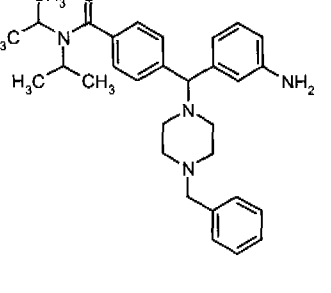
Sin embargo, en total contraste con lo anterior, los compuestos de la presente invención NO presentan ningún tipo de sustitución sobre el anillo de piperazina, toda vez que ni siquiera existen variables sobre los átomos de carbono de dicho grupo heteroaromático.

Finalmente, considero de gran importancia resaltar ante ese Despacho que, si bien el **Manual Andino de Patentes** sugiere alegar falta de novedad cuando tanto la reivindicación bajo estudio, como el documento del estado de la técnica están definidos por fórmulas Markush que se solapan, aduciendo en ese caso que los compuestos reivindicados se encuentran, en parte, en el estado de la técnica y que no se aprecia ningún efecto técnico nuevo en el campo de solapamiento, es evidente que dicha objeción NO procede para el caso en cuestión, toda vez que el solicitante de la presente invención ha mostrado ante ese Despacho datos experimentales que demuestran la sorprendente actividad agonista altamente específica de los compuestos revelados frente al receptor opioide delta, hecho que de ninguna manera había sido sugerido en el documento **D1**, tal como se analiza mas adelante en el presente escrito.

Por lo tanto, en vista de lo planteado hasta el momento, me permito manifestar que **la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.**

3.1.1.2 **NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE SOLICITUD FRENTE A D1**

En relación con el nivel inventivo de la solicitud denegada, inicialmente me permito señalar que en la tabla que se presenta a continuación, aparecen tabulados los datos experimentales obtenidos por el solicitante en relación con la afinidad mostrada por varios de los compuestos revelados hacia los receptores opioides delta (δ), mu (μ) y kappa (κ). Específicamente, en dicha tabla se muestran los valores de IC_{50} (nM) determinados para cada uno de los compuestos ejemplificados frente a los receptores opioides δ (columna 3), μ (columna 4) y κ (columna 6), así como también se muestra el grado de selectividad de cada uno de dichos compuestos por el receptor delta (δ) frente a los receptores μ (columna 5) y κ (columna 7), respectivamente:

Ejemplo No.	Estructura molecular	IC_{50} (nM) delta	IC_{50} (nM) μ	Selectividad por delta sobre mu	IC_{50} (nM) kappa	Selectividad por delta sobre kappa
1		1.05	229.68	218.74	1103.88	1051.31
2		0.60	343.69	572.82	432.41	720.68
3		0.673	2646.96	3933.08	5172.498	7685.73
4		1.86	1725.95	927.93	--	--

Ejemplo No.	Estructura molecular	IC ₅₀ (nM) <u>delta</u>	IC ₅₀ (nM) <u>Mu</u>	Selectividad por <u>delta</u> sobre <u>mu</u>	IC ₅₀ (nM) <u>kappa</u>	Selectividad por <u>delta</u> sobre <u>kappa</u>
10		0.85	1636.03	1924.74	6678.97	7857.61
11		0.71	223	314.08	4666.69	6572.80

Tabla 2. Afinidad de algunos compuestos revelados en la solicitud de patente negada frente a los receptores opioides delta, mu y kappa: Valores de IC₅₀ (nM).

Asimismo, el solicitante ha logrado establecer experimentalmente la afinidad del compuesto explícitamente revelado en el ejemplo 6 del documento **D1** por los mismos receptores opioides *delta*, *mu* y *kappa*:

Ejemplo No.	Estructura molecular	IC ₅₀ (nM) Hum. <u>delta</u>	IC ₅₀ (nM) Hum. <u>Mu</u>	Selectividad por <u>delta</u> sobre <u>mu</u>	IC ₅₀ (nM) Hum. <u>kappa</u>	Selectividad por <u>delta</u> sobre <u>kappa</u>
6		0.23(8) ¹	2.1(3) ¹	9.13	20(4) ¹	86.96

Tabla 3. Afinidad del compuesto revelado en el ejemplo 6 del documento **D1** frente a los receptores opioides delta, mu y kappa: Valores de IC₅₀ (nM). ¹Los valores reportados son el promedio de los (n) números de experimentos realizados.

De lo anterior es absolutamente claro que los compuestos de la invención en cuestión presentan una afinidad alta por el receptor opioide *delta*, y presentan una afinidad baja por los receptores *mu* y *kappa*. Contrario a esto, es claro que el compuesto del ejemplo 6 del documento **D1** presenta una afinidad alta por todos los receptores opioides.

Este hecho le sugiere fácilmente a una persona medianamente versada en la materia que los compuestos con una actividad agonista altamente específica frente al receptor opioide delta (compuestos de la presente invención) exhiben un mejor perfil farmacológico frente a los posibles efectos periféricos o secundarios generados, con respecto al perfil farmacológico mostrado por compuestos que tienen una afinidad alta por todos los receptores opioides, tal y como ocurre con el compuesto del ejemplo 6 del documento D1.

Ahora bien, en conexión con lo anterior, considero de gran importancia señalar que en la Resolución impugnada se afirma lo siguiente:

*"...es claro que al igual que los compuestos de la presente solicitud, los compuestos descritos en **D1** tienen alta afinidad de unión (subnanomolar) por el receptor delta, pero también presentan menor afinidad con el receptor mu (ver ejemplos 11, 13, 15, 34, 36 y 59 de la tabla A), lo cual indica que no hay ningún efecto sorprendente o mejorado de los compuestos de la invención con respecto a los de **D1**".*

A este respecto, atentamente me permito señalar que los compuestos revelados en los ejemplos 11, 13, 15, 34, 36 y 59 de la Tabla A del documento **D1** (página 158) presentan, -entre otras diferencias estructurales con respecto a los compuestos de la presente solicitud-, al menos dos grupos metilo en el anillo de piperazina central:

Ejemplo 11 (documento D1):

cis-4-(α -(4-((Z)-2-butenil)-**3,5-dimetil-1-piperazinil**)-3-hidroxibencil)-N,N-dietilbenzamida

Ejemplo 13 (documento D1):

(+)-N,N-dietil-4-(3-hidroxi-(α R)- α -((2R,5R)-**2,4,5-trimetil-1-piperazinil**)-bencil)benzamida

Ejemplo 15 (documento D1):

(+)-4-((α R*)- α -((2R*,5S*)-**2,5-dimetil-1-piperazinil**)-3-hidroxibencil)N,N-dietilbenzamida

Ejemplo 34 (documento D1):

(+)-4-(3-hidroxi)- α -(cis-**3,4,5-trimetil-1-piperazinil**)-bencil)-N,N-dietilbenzamida

Ejemplo 36 (documento D1):

($\pm$)-trans-4-(α -(4-alil-**2,5-dimetil-1-piperazinil**)-formamidobencil)-N,N-dietilbenzamida

Ejemplo 59 (documento D1):

($\pm$)-4-((α R*)- α -(2S*,5R*)-4-alil-**2,5-dimetil-1-piperazinil**)-3-hidroxi-bencil)-N,N-dietilbencenosulfonamida

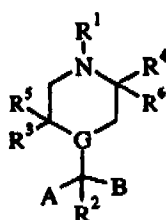
Por lo tanto, es claro que el documento D1 nunca le sugiere a la persona medianamente versada en la materia que los compuestos de la presente solicitud, es decir, aquellos que NO presentan sustituciones sobre los átomos de carbono del anillo piperazina, puedan tener actividad agonista altamente específica sobre el receptor opioide delta. Contrario a esto, y tal como se ha venido afirmando a lo largo del presente recurso, los autores de D1 claramente le sugieren al lector la necesidad de realizar sustituciones en el anillo de piperazina de la estructura química general allí enseñada.

Finalmente, y de conformidad con lo expuesto previamente, me permito entonces señalar ante ese Despacho que sí existe un efecto técnico nuevo en el campo de solapamiento entre las fórmulas Markush de la presente solicitud y del documento D1, toda vez que si bien a partir de ambas estructuras químicas generales es posible obtener compuestos sin sustituciones en el anillo de piperazina central, únicamente en la solicitud de patente negada se revela que dichos compuestos tienen actividad agonista altamente específica sobre el receptor opioide delta.

Por todo lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad estipulados en los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

3.1.2 CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE AL DOCUMENTO WO 9723466 (D2)

Por su parte, el documento D2 enseña básicamente compuestos útiles en el tratamiento del dolor, los cuales presentan la siguiente estructura química general:



donde los posibles significados de las variables G, A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se encuentran adecuadamente descritos en dicha anterioridad.

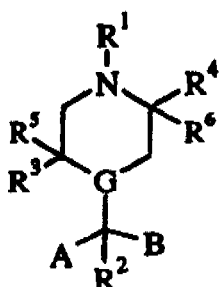
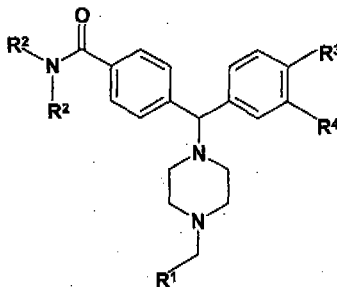
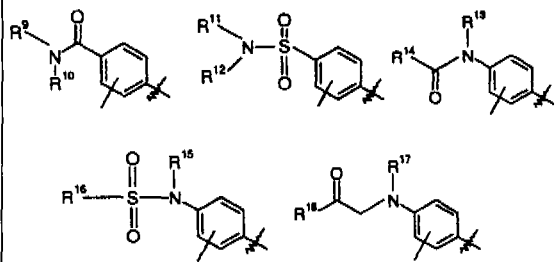
3.1.2.1 ANÁLISIS DE NOVEDAD DE LA PRESENTE SOLICITUD FRENTE A D2

Al igual que lo ocurrido con el documento D1, a pesar de que existe un solapamiento estructural entre la materia revelada en la reivindicación 1 de la

invención en cuestión y la información técnica enseñada en el documento **D2**, a continuación me permito presentar una serie de consideraciones técnicas y jurídicas que demuestran el inequívoco carácter novedoso de la presente solicitud frente a dicha anterioridad:

- Inicialmente me permito señalar que los compuestos que hacen parte de la fórmula Markush revelada en la invención en cuestión y que se solapan con la estructura química general del documento **D2**, representan tan solo un grupo altamente específico de compuestos con respecto al amplio alcance de la fórmula Markush enseñada en dicha anterioridad.

Para resaltar lo anterior, a continuación me permito presentar un cuadro comparativo entre los posibles significados de las variables empleadas en la estructura química general enseñada en **D2** (G, A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶) y las empleadas en la estructura química general de la solicitud de patente negada (R¹, R², R³ y R⁴):

DOCUMENTO D2	SOLICITUD DE PATENTE NEGADA
	
G es un átomo de carbono ó de nitrógeno	Corresponde a un átomo de nitrógeno
A es seleccionado de: (i) fenilo sustituido por uno de -COOH, -CONH ₂ , COOCH ₃ , -CN, NH ₂ y -COCH ₃ ; (ii) naftilo, benzofuranilo, quinolinilo ó:  Donde el anillo de fenilo de cada sustituyente A puede ser opcional e independientemente sustituido por uno o dos grupos eleccionados entre: hidrógeno, CH ₃ , (CH ₂) ₆ CF ₃ , halógeno, CONR ⁷ R ⁸ , CO ₂ R ⁷ , COR ⁷ , (CH ₂) ₆ NR ⁷ R ⁸ , (CH ₂) ₆ CH ₃ (CH ₂) ₆ SOR ⁷ , (CH ₂) ₆ SO ₂ R ⁷ y (CH ₂) ₆ SO ₂ NR ⁷ R ⁸ , en donde o es 0, 1 ó	Corresponde al grupo fenilo-C(=O)N(R ²) ₂ , donde R ² es seleccionado entre etil e isopropil.

DOCUMENTO D2	SOLICITUD DE PATENTE NEGADA
2 y R^7 y R^8 son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 lineal ó ramificado, alilo, $-CO(alquiloC_1-C_6)$ y $(alquiloC_1-C_6)-B$, cicloalquilo C_3-C_5 y fenilo, donde B es como se define mas adelante	
B es un aromático sustituido o no sustituido, un hidroaromático C_5-C_{10} opcionalmente sustituido, una mitad heteroaromática ó heterohidroaromática, cada una teniendo entre 5 y 10 átomos de carbono seleccionados entre C, S, N y O, y cada una siendo opcionalmente sustituida por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, CH_3 , CF_3 , halógeno, $(CH_2)_pCONR^7R^8$, $(CH_2)_pNR^7R^8$, $(CH_2)_pCOR^7$, OR^7 , $(CH_2)_pSOR^7$, $(CH_2)_pSO_2R^7$ y $(CH_2)_pSO_2NR^7R^8$, donde p es 0, 1, 2 ó 3 y donde R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente.	Corresponde al grupo fenilo sustituido en las posiciones 4 y 5 con las variables R^3 y R^4 , respectivamente; donde la variable R^3 significa hidrógeno ó fluor y la variable R^4 significa OH, NH_2 y $NHSO_2R^5$, donde R^5 es seleccionado de H, CF_3 y alquilo C_1-C_6
R^1 es seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alqueno C_1-C_6 , $-CO(alquiloC_1-C_6)$, $(alquiloC_1-C_6)-B$ (donde B se definió previamente), cicloalquilo C_3-C_8 , $(alquil-cicloalquilC_4-C_8)$ donde alquil es alquil C_1-C_2 y cicloalquil es cicloalquil C_3-C_6 , aril C_6-C_{10} y heteroaril teniendo entre 5 y 10 átomos seleccionados entre C, S, N y O, y en donde el aril C_6-C_{10} y el heteroaril pueden opcionalmente ser sustituidos por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, CH_3 , $(CH_2)_oCF_3$, halógeno, $CONR^7R^8$, CO_2R^7 , COR^7 , $(CH_2)_oNR^7R^8$, $(CH_2)_oCH_2(CH_2)_oSOR^7$, $(CH_2)_oSO_2R^7$ y $(CH_2)_oSO_2NR^7R^8$, en donde o es 0, 1 ó 2 y R^7 y R^8 son como se definieron previamente	Corresponde al grupo $-CH_2R^1$, donde R^1 es fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, tiazolilo y piridil-N-óxido, en donde cada anillo puede opcionalmente sustituirse por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 halogenado, NO_2 , CF_3 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno
R^2 es seleccionado entre hidrógeno, CH_3 , OR^1 , CO_2R^1 y $CH_2CO_2R^1$, en donde R^1 es como se definió previamente	Corresponde a hidrógeno
R^3, R^4, R^5 y R^6 son cada uno seleccionado de forma independiente entre R^7 , $(CH_2)_pCONR^7R^8$, $(CH_2)_pCONR^7R^8$, $(CH_2)_pCO_2R^7$, $(CH_2)_pPh$, $(CH_2)_p(p-OH Ph)$, $(CH_2)_p-3-indolyl$, $(CH_2)_pSR^7$ y $(CH_2)_pOR^7$; donde p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R^7 y R^8 son como se definieron previamente.	Corresponden a hidrógeno

Tabla 4. Análisis comparativo de los posibles significados de las variables que hacen parte de las estructuras químicas generales reveladas en el documento **D2** y en la presente invención.

De conformidad con lo anterior, es claro que para llegar a los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas del documento **D2**, se requiere lo siguiente:

- a) Con respecto al grupo heterociclo central, seleccionar piperazina del grupo conformado por piperazina y piperidina;
- b) Con respecto a los sustituyentes sobre el grupo heterociclo central, seleccionar hidrógeno de una lista de numerosas alternativas denominadas **R³, R⁴, R⁵ y R⁶** en el documento **D2**;
- c) Para el sustituyente superior izquierdo de la fórmula Markush de la presente solicitud, seleccionar 4-N,N-dietilbenzamida ó 4-N,N-diisopropilbenzamida de un grupo que consiste de numerosas alternativas nombradas como **A** en el documento **D2**;
- d) Para el sustituyente superior derecho de la fórmula Markush de la presente solicitud, seleccionar un fenilo sustituido con -OH, NH₂ ó -NHSO₂R⁵ en posición meta y/o sustituido adicionalmente con un átomo de flúor en posición para de un grupo que consiste de numerosas alternativas mencionadas como **B** en el documento **D2**;
- e) Con respecto al sustituyente inferior, seleccionar fenil, piridinil, tienil, furanil, imidazolil, triazolil, pirrolil, tiazolil ó piridil-N-óxido de una lista que consiste de numerosas alternativas nombradas como **R¹** en el documento **D2**; y finalmente,
- f) Con respecto al punto de enlace entre el anillo de piperazina y los grupos fenilo, seleccionar hidrógeno de una lista que contiene numerosas alternativas mencionadas como **R²** en el documento **D2**.

- De otro lado, en la página 12 del documento **D2** se establece que los compuestos preferidos de dicha invención presentan las siguientes fórmulas estructurales:

Ejemplo #	G	A	Sust 1 fenilo	Sust. 2 fenilo	R ¹	R ²	B	R ³ /R ⁵	R ⁴ /R ⁶
21	N	fenilo	4-dietil amida	-	H	H	4-cloro fenil	H	H
22	N	fenilo	4-dietil amida	-	Alilo	H	4-cloro fenil	H	H
23	N	fenilo	4-dietil amida	-	H	H	2-naftil	H	H
24	N	fenilo	4-dietil amida	-	Alilo	H	2-naftil	H	H

Ejemplo #	G	A	Sust 1 fenilo	Sust. 2 fenilo	R ¹	R ²	B	R ³ /R ⁵	R ⁴ /R ⁶
25	N	fenilo	4-dietil amida	-	H	H	4-metil fenil	H	H
26	N	fenilo	4-dietil amida	-	Alilo	H	4-metil fenil	H	H
27	N	fenilo	4-dietil amida-	-	H	H	3-metil fenil	H	H
29	N	fenilo	4-dietil amida		H	H	3,4-dimetil fenil	H	H
30	N	fenilo	4-dietil amida	-	H	H	1-naftil	H	H
35	N	fenilo	4-dietil amida	-	H	H	fenil	H	H
36	N	fenilo	4-dietil amida	-	Alilo	H	fenil	H	H
50	N	fenilo	4-dietil amida	-	H	H	3-Me-O-fenil	H	H
51	N	fenilo	4-dietil amida	-	alilo	H	3-me-O-fenil	H	H

Tabla 5. Significados de las variables utilizadas en la fórmula Markush revelada en el documento **D2** para el caso de los compuestos preferidos en dicha anterioridad.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión entiende a partir de las enseñanzas del documento **D2** que los compuestos más activos son aquellos en los que la variable **G** es N, la variable **A** es N,N-dietilbenzamida, la variable **B** es fenil, 1- ó 2-naftil, 3-metoxifenil, 3- ó 4-metilfenil, 3,4-dimetilfenil ó 4-clorofenil, la variable **R¹** es hidrógeno ó alilo y las variables **R²** a **R⁶** son hidrógeno.

Sin embargo, para llegar a los compuestos de la presente invención a partir de los compuestos preferidos del documento **D2** es necesario realizar las siguientes modificaciones:

- a. Para el sustituyente superior izquierdo de la estructura química general de los compuestos de la solicitud en cuestión, introducir un grupo fenil sustituido con -OH, -NH₂ ó NHSO₂R⁵ en posición meta, y/o una sustitución adicional con -F en posición para, en lugar de un grupo escogido entre fenil,

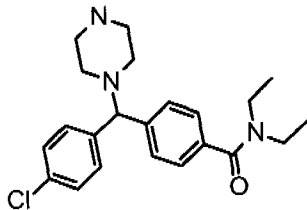
1- ó 2-naftil, 3-metoxifenil, 3- ó 4-metilfenil, 3,4-dimetilfenil ó 4-clorofenil (mencionado como B en el documento **D2**); y,

- b. Para el sustituyente inferior de la estructura química general de los compuestos de la solicitud en cuestión, introducir un grupo fenilo, piridinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, tiazolilo y piridil-N-óxido, en lugar de hidrógeno ó un grupo alilo (mencionado como R¹ en el documento **D2**).

En vista de lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos que hacen parte de la fórmula Markush revelada en la invención en cuestión y que se solapan con la estructura química general del documento **D2**, únicamente representan un grupo altamente específico de compuestos con respecto al amplio alcance de la fórmula Markush enseñada en tal anterioridad; asimismo, me permito resaltar que dichos compuestos que se solapan de ninguna manera corresponden a aquellos preferidos en **D2**, y mucho menos incluyen los compuestos explícitamente revelados en tal documento, hecho que demuestra su inequívoco carácter novedoso frente a dicha anterioridad a la luz de los lineamientos del **Manual Andino de Patentes**, tal como se mencionó previamente durante el análisis de novedad con respecto al documento **D1**.

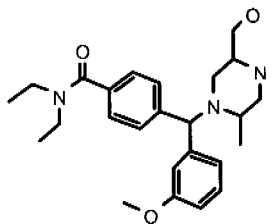
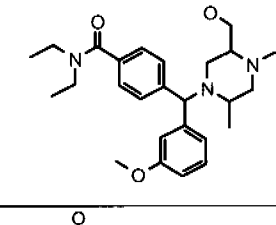
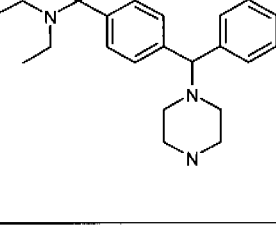
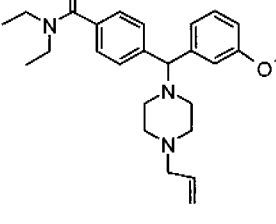
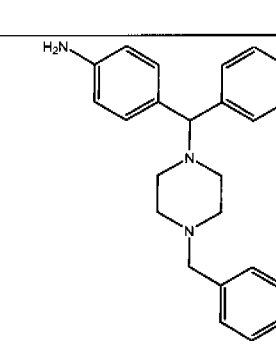
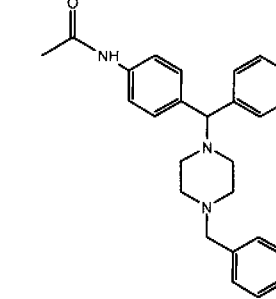
3.1.2.2 **ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE SOLICITUD FRENTE A D2**

Ahora bien, con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento **D2**, inicialmente me permito presentar los resultados experimentales obtenidos por el solicitante con respecto a la afinidad de algunos de los compuestos preferidos en dicha anterioridad frente a los receptores opioides delta, mu y kappa:

Ejemplo No.	Estructura molecular	IC ₅₀ (nM) Delta	IC ₅₀ (nM) Mu	Selectividad por delta sobre mu	IC ₅₀ (nM) kappa	Selectividad por delta sobre kappa
21		18	5300	294.44	10000	555.56

208
100

Ejemplo No.	Estructura molecular	IC ₅₀ (nM) Delta	IC ₅₀ (nM) Mu	Selectividad por delta sobre mu	IC ₅₀ (nM) kappa	Selectividad por delta sobre kappa
22		42	7900	188.10	5900	140.48
24		18	2300	127.78	2300	127.78
27		13	4800	369.23	10000	769.23
28		97	180	1.86	700	7.22
29		12	2900	241.67	5000	416.67
31		8.2	600	73.17	10000	1219.51
34		52	280	5.38	10000	192.31
36		15	5000	333.33	7500	500

Ejemplo No.	Estructura molecular	IC ₅₀ (nM) Delta	IC ₅₀ (nM) Mu	Selectividad por <u>delta</u> sobre <u>mu</u>	IC ₅₀ (nM) <u>kappa</u>	Selectividad por <u>delta</u> sobre <u>kappa</u>
37		17	1300	76.47	10000	588.24
39		13	1100	84.62	2900	223.08
50		22	>10000	454.55	>10000	454.55
51		15	>10000	666.67	>10000	666.67
52		54.6	407.57	7.46	3928.67	71.95
53		24.76	54.41	2.20	202.64	8.18

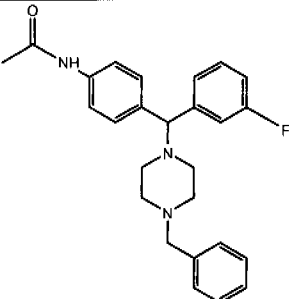
Ejemplo No.	Estructura molecular	IC ₅₀ (nM) Delta	IC ₅₀ (nM) Mu	Selectividad por delta sobre mu	IC ₅₀ (nM) kappa	Selectividad por delta sobre kappa
56		21.61	160.20	7.41	549.37	25.42

Tabla 6. Afinidad de algunos de los compuestos preferidos de acuerdo a lo enseñado en el documento **D2** frente a los receptores opioides delta, mu y kappa: Valores de IC₅₀ (nM).

Luego de comparar los datos experimentales mostrados en la tabla 2 del presente escrito (compuestos de la solicitud de patente en cuestión), con los datos experimentales presentados en la tabla 6 (compuestos enseñados en el documento **D2**), es evidente que mientras los compuestos revelados en la presente solicitud se caracterizan por mostrar una actividad agonista altamente específica frente al receptor opioide delta, los compuestos preferidos en **D2** presentan actividad agonista por todos los receptores opioides (delta, mu y kappa), hecho que evidentemente representa serias diferencias en los potenciales efectos colaterales generados como resultado de la administración de dichas sustancias a un paciente que así lo requiera.

Aparte de lo anterior, considero de gran importancia resaltar que en el documento D2 no existe ningún tipo de indicación técnica que le sugiera a una persona medianamente versada en la materia la realización de las modificaciones estructurales necesarias para llegar a los compuestos revelados en la presente invención a partir de los compuestos preferidos del documento D2, y mucho menos existen indicaciones técnicas que le permitan a la persona experta predecir las ventajas técnicas de los compuestos de la presente invención, tal como han sido analizadas previamente en el presente escrito.

Por lo tanto, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas del documento **D2**, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

4. **RESPUESTA A LOS ARGUMENTOS PRESENTADOS EN LA RESOLUCIÓN IMPUGNADA**

De conformidad con los anteriores argumentos, me permito señalar ante ese Despacho que las afirmaciones presentadas en la Resolución impugnada carecen de toda relevancia para desvirtuar la novedad y la altura inventiva de la presente solicitud, tal como me permito señalar a continuación:

- En la Resolución número **36758** se afirma que: *"...al comparar el documento del estado de la técnica más cercano, puede observarse que los elementos de la solicitud solo difieren con los de **D1**, en los sustituyentes del núcleo de diarilmetilpiperazina. Además de la similitud estructural, estos compuestos también tienen una gran afinidad por los receptores opioides delta, mu, sigma y kappa (δ , μ , σ , κ) lo cual los hace útiles en el tratamiento de diversos trastornos, entre ellos, el dolor, la depresión, asma y desórdenes gastrointestinales".*

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito señalar que lo afirmado por ese Despacho evidencia que el examen de patentabilidad realizado por la Superintendencia de Industria y Comercio a la materia revelada en la presente solicitud no es correcto, toda vez que de ninguna manera se ha tenido en cuenta el problema fundamental resuelto por el solicitante, esto es, la necesidad de obtener novedosos compuestos con acción analgésica mejorada y con efectos colaterales mínimos.

En este sentido, considero de gran importancia resaltar una vez más que una de las ventajas técnicas más importantes que presentan los compuestos de la presente invención es la actividad inhibitoria altamente específica frente al receptor opioide delta. En otras palabras, una de las principales ventajas de dichos compuestos es su alta afinidad por el receptor delta, y su baja afinidad por los receptores mu y kappa.

Ahora bien, contrario a esto, y tal como se afirma en la Resolución impugnada, el documento **D1** enseña compuestos caracterizados por presentar una gran afinidad por los receptores opioides delta, mu, sigma y kappa (δ , μ , σ , κ), esto es, **enseña compuestos caracterizados por presentar actividad agonista frente a todos los tipos de receptores opioides.**

Este hecho le sugiere fácilmente a una persona medianamente versada en la materia que los compuestos con una actividad agonista altamente específica frente al receptor opioide delta (compuestos de la presente invención) exhiben un mejor perfil farmacológico frente a los posibles efectos periféricos o secundarios generados, con respecto al perfil farmacológico mostrado por compuestos que tienen una afinidad alta por todos los receptores opioides, tal y como ocurre con el compuesto del ejemplo 6 del documento **D1**.

- De otro lado, en la Resolución impugnada se afirma que: *"Teniendo en cuenta el problema técnico de la presente solicitud, cual es la necesidad de proveer compuestos agonistas de los receptores opioides (δ , μ , σ , κ) con propiedades mejoradas que sean útiles para el tratamiento del dolor, la ansiedad y desórdenes gastrointestinales, se observa que la información revelada por las anterioridades le sugieren al experto medio en la materia, sintetizar compuestos derivados de piperazina similares mediante procesos conocidos y solucionar así este problema técnico de manera obvia".*

Frente a este particular, considero de gran importancia resaltar una vez más ante ese Despacho que en ninguno de los documentos **D1** y **D2** previamente analizados se dan indicaciones técnicas que le puedan sugerir a la persona medianamente versada en la materia la utilidad de modificar los compuestos preferidos enseñados en dichas anterioridades para llegar a los compuestos revelados en la presente solicitud de patente, esto es, en tales documentos que conforman el arte previo de ninguna manera se sugieren las ventajas técnicas que presentan los compuestos revelados en la invención en cuestión.

En este sentido, me permito plantear el siguiente interrogante:

¿Por qué una persona medianamente versada en la materia se vería motivada a realizar las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos de la presente invención, si de acuerdo a lo conocido en el estado del arte, dichos compuestos resultantes deberían ser menos activos, es decir, no deberían ofrecer ninguna ventaja técnica con respecto a los compuestos preferidos en los documentos **D1** y **D2**?

En respuesta a este interrogante, me permito señalar que la realización de dichas modificaciones estructurales requieren inequívocamente de la actividad inventiva por parte del solicitante, hecho que demuestra los méritos de patentabilidad que ostenta la invención en cuestión.

- Por último, me permito destacar que en la Resolución N° 36758 se establece que: *"De la misma manera, es importante destacar que el problema técnico planteado en la solicitud se encuentra directamente relacionado con la afinidad por el receptor delta, de allí que el hecho de encontrar una baja afinidad por los otros receptores opioides, no sea considerado un avance en el campo técnico de la invención. De otro lado, no se anexan datos que demuestren una disminución de los efectos secundarios al utilizar los compuestos de la invención con respecto a los del arte previo.*

En respuesta a lo anterior, y tal como se ha mencionado a lo largo del presente recurso, me permito aclarar que el sorprendente avance técnico obtenido por el solicitante a través de los compuestos químicos revelados radica precisamente en su alta afinidad por el receptor delta y su baja afinidad por los demás receptores opioides, toda vez que dicha selectividad claramente representa la potencial eliminación o minimización de los efectos colaterales que puedan generarse como consecuencia de la administración de tales compuestos a un paciente que así lo requiera.

Por lo tanto, atentamente me permito manifestar que la afirmación bajo estudio carece de toda relevancia técnica y no constituye un argumento técnico para desvirtuar la patentabilidad de la invención en cuestión.

5. **CONCESIÓN DE LA PATENTE EN OTROS PAÍSES Y REGIONES**

Finalmente, de la manera más atenta me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido aceptada hasta el momento por las Oficinas de Propiedad Intelectual de los siguientes países: Bangladesh, China, México, Nueva Zelandia, Rusia, Singapur, Ucrania, Australia y Suráfrica, así como también ha sido aceptada por la Oficina de Patentes Europea.

Ante todo, es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente, de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de las oficinas de propiedad intelectual de los países y regiones previamente mencionados; en este sentido, si bien es cierto que existen claras diferencias en la normatividad vigente en materia de propiedad intelectual entre dichos países o regiones y la Comunidad Andina de Naciones, tales diferencias no incluyen de ninguna manera los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, cuyo cumplimiento es *conditio sine qua non* a nivel mundial.

6. **CONCLUSIONES**

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas de los documentos citados en la Resolución número **36758** aquí

impugnada, cumpliendo de esta manera con las disposiciones establecidas en los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, a lo largo del presente escrito se ha demostrado que los compuestos que hacen parte de la fórmula Markush revelada en la invención en cuestión y que se solapan con las estructuras químicas generales de los documentos **D1** y **D2**, únicamente representan un grupo altamente específico de compuestos con respecto al amplio alcance de la fórmula Markush enseñada en tales anterioridades; adicionalmente, se ha resaltado que dichos compuestos que se solapan de ninguna manera corresponden a aquellos preferidos en **D1** y **D2**, y mucho menos incluyen los compuestos explícitamente revelados en tales documentos.

Asimismo, en el presente recurso se han señalado detalladamente las marcadas diferencias estructurales existentes entre los compuestos preferidos en los documentos **D1** y **D2** y los compuestos de la presente solicitud, aclarando que las enseñanzas de dichas anterioridades no le sugieren a la persona medianamente versada en la materia la realización de las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos de la invención en cuestión, toda vez que la enseñanza evidente de tales documentos es que los compuestos no preferidos deben tener una actividad biológica menor respecto los compuestos preferidos.

En conexión con lo anterior, también resulta de gran importancia señalar que en el presente recurso se comprueba mediante datos experimentales específicos que los compuestos revelados en la presente solicitud de patente tienen una afinidad alta por el receptor opioide delta y una afinidad baja por los receptores opioides mu y kappa, mientras que los compuestos preferidos en los documentos **D1** y **D2** muestran una afinidad alta por todos los receptores opioides. Lo anterior resulta ser de gran importancia si se tiene en cuenta que esto le sugiere fácilmente a una persona medianamente versada en la materia que los compuestos con una actividad agonista altamente específica frente al receptor opioide delta (compuestos de la presente invención) exhiben un mejor perfil farmacológico frente a los posibles efectos periféricos o secundarios generados, con respecto al perfil farmacológico mostrado por compuestos que tienen una afinidad alta por todos los receptores opioides, tal y como ocurre con los compuestos preferidos de los documentos **D1** y **D2**.

Por lo tanto, es claro que la presente invención sí posee la novedad y el nivel inventivo requeridos con respecto a las enseñanzas de las referencias citadas, y por lo tanto dicha solicitud es clara merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar la Resolución número **36758** impugnada.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogada
ALICIA LLOREDA

REFERENCIA	Radicación	03-100169
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	005

Título: Derivados de 4 (fenil-piperazinil-metil) benzamida y sus usos para el tratamiento del dolor, la ansiedad o desordenes gastrointestinales.

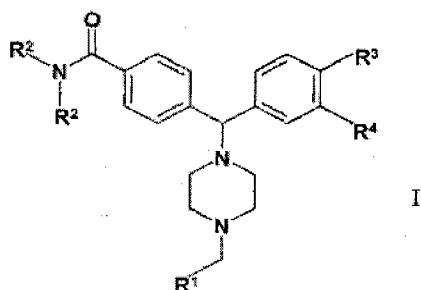
En atención al Recurso de reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvo en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 64 a 128, el capítulo reivindicatorio de los folios 143 a 148 y las observaciones del solicitante.

Objeto de la Invención

Reivindicaciones 1 a 7 y 11: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicaciones 8 a 10: Procesos de preparación de compuestos de fórmula (I)

Reivindicación 12: Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El problema planteado en la solicitud es proveer compuestos agonistas selectivos de los receptores opioides delta (δ) con acción analgésica mejorada y mínimos efectos colaterales con respecto a los ya conocidos en el estado de la técnica.

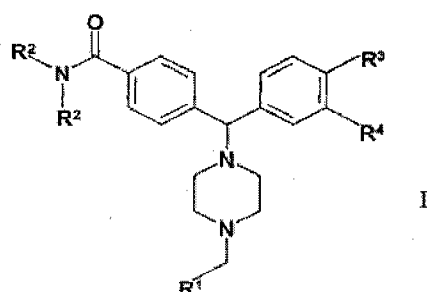
Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de 4 (fenil-piperazinil-metil) benzamida de fórmula general (I), procesos para su preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Evaluación de Novedad

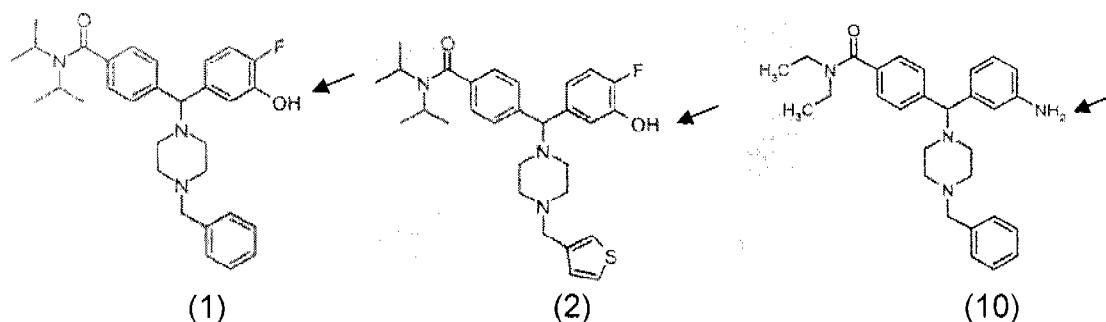
Una vez estudiados los argumentos del solicitante en el recurso de reposición interpuesto, con los cuales pretende demostrar el cumplimiento del requisito de novedad de los compuestos reivindicados en la presente solicitud a la luz de los documentos D1 y D2, este despacho considera que dichos argumentos son acertados y reconoce la novedad de los compuestos de la presente invención.

Evaluación del Nivel Inventivo

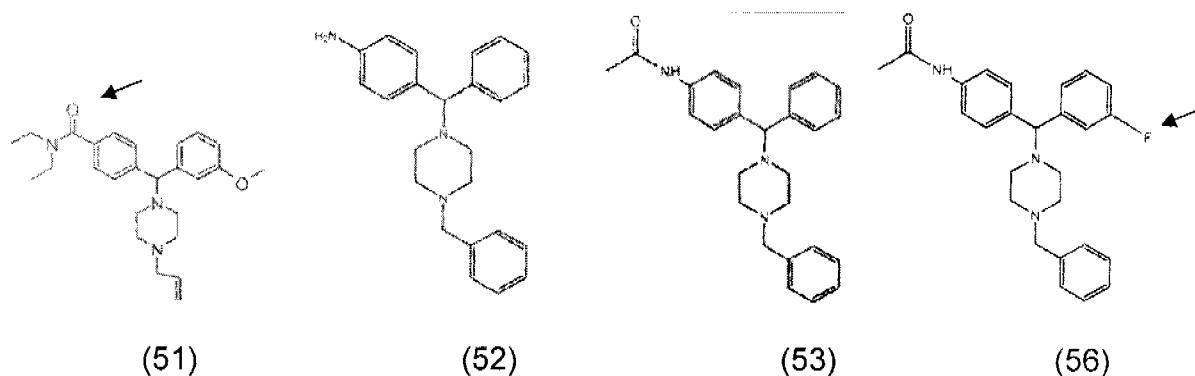
La reivindicación 1 de la solicitud reivindica compuestos derivados de 4 (fenil-piperazinil-metil) benzamida agonistas de los receptores opioides delta (δ) de fórmula general (I):



Entre las modalidades preferidas se encuentran los compuestos de fórmula (ejemplos 1, 2 y 10):

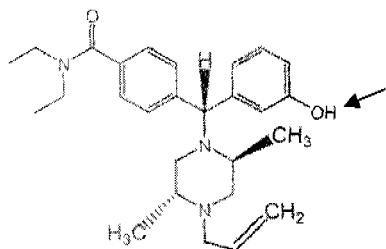


El estado de la técnica más cercano es el documento D2, el cual divulga 4-fenil-piperazinil-metil-benzamidas agonistas de los receptores opioides delta (δ) (ejemplos 51, 52, 53 y 56 respectivamente) de fórmula:



La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los divulgados en D2 es el sustituyente hidroxilo (OH) y amino (NH_2) del anillo indicados con la flecha. Nótese que los ejemplos 51 y 56 sugieren los sustituyentes $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ y flúor respectivamente.

El documento D1 describe derivados de 4-fenil-piperazinil-metil-benzamida agonistas de los receptores opioides delta (δ) (ejemplo 6) de fórmula:



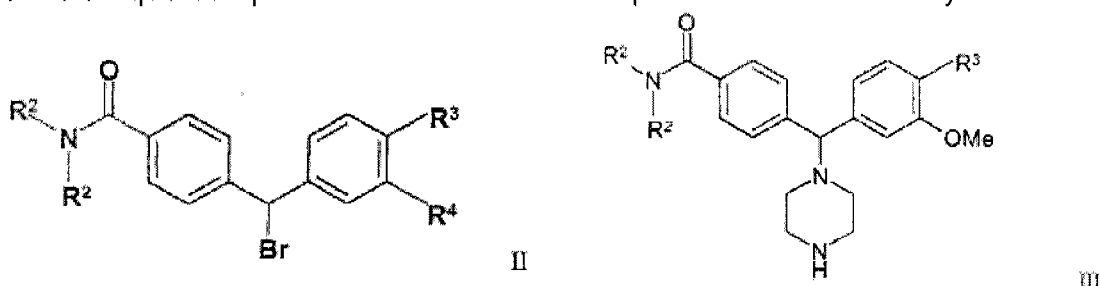
Como se puede apreciar, D1 divulga compuestos con el mismo esqueleto estructural de los compuestos de la solicitud y sugiere claramente incluir el sustituyente hidroxilo (OH) en el anillo fenilo.

Los compuestos de la solicitud, al igual que los divulgados en D1 y D2 tienen propiedades farmacológicas como agonistas selectivos de los receptores opioides delta (δ), por lo cual el problema técnico planteado ya había sido resuelto por las anterioridades citadas.

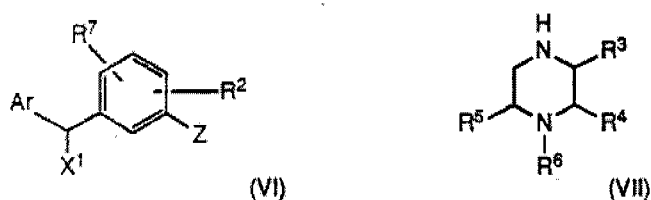
Así las cosas, vemos que la diferencia estructural de los compuestos de la solicitud con respecto a D2, está claramente sugerida en D1 y aún así, no le concede a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que tienen las mismas propiedades farmacológicas y no demuestran tener mayor selectividad o disminución de los efectos secundarios.

Ahora bien, debido a que D1 y D2 divulgaban previamente derivados de 4-fenil-piperazinil-metil-benzamida de estructura similar y con las mismas propiedades farmacológicas, el técnico medio motivado por sus enseñanzas como se indicó anteriormente, lograría obtener de manera obvia los compuestos reivindicados en esta solicitud, por lo tanto no se les puede reconocer altura inventiva.

Las reivindicaciones 8 a 10 reclaman procesos de preparación de compuestos de fórmula I que comprende la reacción de compuestos de fórmula II y de fórmula III.



El documento D1 describe un proceso análogo para preparar diarilpiperazinas a partir de compuestos de fórmula (VI) y (VII) (ver esquema A página 46):



En donde Ar es fenilo sustituido y X^1 es halógeno.

Los procesos reivindicados solo se diferencian de los de D1 en los sustituyentes de los compuestos de partida, por lo tanto se considera un proceso alternativo que no otorga ninguna ventaja con respecto al ya conocido para preparar este tipo de compuestos, por lo tanto no tienen nivel inventivo

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En cuanto al nivel inventivo, el solicitante en el recurso presenta tablas con datos experimentales de afinidad a los receptores opioides de los compuestos reivindicados y de los divulgados en D1 y D2 y argumenta lo siguiente:

1. El documento D1 nunca le sugiere a la persona medianamente versada en la materia que los compuestos de la presente solicitud, es decir, aquellos que no presentan sustituciones sobre los átomos de carbono del anillo de piperazina, puedan tener actividad agonista altamente específica sobre el receptor opioide delta.

Si bien el documento D1 describe compuestos que tienen al menos dos grupos metilo en el anillo de piperazina central y sugiere la necesidad de realizar sustituciones en dicho anillo, el documento D2, considerado como el estado de la técnica más cercano, divulga compuestos sin sustituciones en el anillo de piperazina, por lo cual, la no presencia de dichos sustituyentes esta sugerida en D2.

2. Los compuestos de la presente solicitud tienen una alta afinidad por los receptores delta y una baja afinidad por los otros receptores opioides μ y κ , a diferencia de los preferidos en D2 que tienen una alta afinidad por todos los receptores opioides.

De acuerdo a la tabla 6 anexada por el solicitante en el recurso donde indica los datos de CI_{50} de los compuestos preferidos de D2, vemos que, contrario a lo indicado por el solicitante en el recurso, los compuestos de D2, considerado como el estado de la técnica más cercano, tienen una alta afinidad y selectividad por los receptores delta y una muy baja afinidad por los otros receptores opioides μ y κ , como se puede apreciar en el ejemplo 21 donde la afinidad por el receptor delta es 294 veces mayor a la del receptor μ y 555 veces mayor a la del receptor κ , lo que evidentemente indica una mayor selectividad por el receptor delta.

De la misma manera la alta afinidad y selectividad por los receptores delta de los compuestos de D2 se demuestra en los ejemplos 27, 29, 36, 50 y 52, por lo tanto, la alta selectividad de los compuestos por el receptor delta, a lo cual atribuye el solicitante el efecto inesperado y la ventaja técnica de los compuestos reivindicados que mejora el perfil de efectos secundarios, estaba claramente enseñado en D2.

3. Ninguno de los documentos D1 y D2 dan indicaciones técnicas que le puedan sugerir a la persona medianamente versada en la materia la utilidad de modificar los compuestos enseñados en dichas anterioridades para llegar a los compuestos revelados en la presente solicitud y de ninguna manera sugieren las ventajas técnicas que presentan los compuestos de la presente invención.

Como se demostró en el análisis de nivel inventivo, las 4-fenil-piperazinil-metil-benzamidas indicadas en la presente invención, se obtienen de manera evidente a partir de las enseñanzas e indicaciones técnicas de D1 y D2. En cuanto a la ventaja técnica de presentar mayor afinidad y selectividad por los receptores opioides delta, esta ventaja ya la presentaban los compuestos divulgados en D2.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 12 (folios 143 a 148).

Bogotá, D. C., Enero de 2010

CONCEPTO TÉCNICO 238	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202077
-------------------------	------------------------------------	------------------------------