

**AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO****Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA174
172
137

Radicación :	4-39958- -11-0 Fecha: 2008-10-31 08:12:19
Trámite :	11 PATENTEIYII
Evento :	379 FASENACIONALI
Actuación :	432 COMUNICACTOADM
Destinatario :	EMILIO FERRERO Folios 1

Señor (a) (es)
EMILIO FERRERO
CARRERA 4 NO. 72-35 PISO 4º
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 43503
Fecha : 30/10/2008
Expediente : 4-39958
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comendidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Cra 50 No. 26-55 Int 2 PBX: 3820840
Fax: 3 82 26 95 3 50 52 20. Línea 018000 910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

/103

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

172 173
138

Radicación : 4-39958- -11-0 Fecha: 2008-10-31 08:12:19
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 379 FASENACIONALII
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : EMILIO FERRERO Folios 1

Señor (a) (es)
EMILIO FERRERO
CARRERA 4 NO. 72-35 PISO 4º
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 43503
Fecha : 30/10/2008
Expediente : 4-39958
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comendidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Cra 50 No. 26-55 Int 2 PBX: 3820840
Fax: 3 82 26 95 3 50 52 20. Línea 018000 910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el
artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 30 de abril de 2004, bajo el número 04039958, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/DK02/00659 del 2 de octubre de 2002.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante atendió oportunamente a los requerimientos formulados presentando aclaraciones. Finalmente mediante escritos radicados el 26 de noviembre de 2007 y el 18 de abril de 2008, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión, y solicita la división de la solicitud original, petición que fue aceptada y que cursa bajo el expediente N° PCT/04 - 39958 A.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "... para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones, contenidas en los folios 120 a 122 del expediente en estudio, no cumplen con los requisitos de patentabilidad. La reivindicación 5 carece de novedad, y de la 1 a la 4 no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en: Compuestos

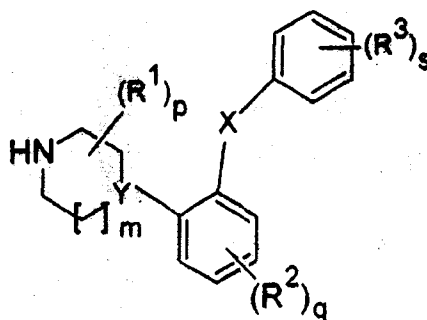
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 45003
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

derivados de fenil-piperazina.

Las reivindicaciones 1 a 4, se refieren a una composición farmacéutica caracterizada por un compuesto de la fórmula (I):



Y la reivindicación 5, al compuesto de formula I.

El problema planteado es la necesidad de composiciones farmacéuticas caracterizadas por compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina, para el tratamiento, por ejemplo, de la depresión, los trastornos del pánico, trastorno compulsivo, ansiedad, entre otros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 4 de octubre de 2001, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud DK PA 2001 01466. La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 152 del expediente en estudio.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento anterior a la fecha de prioridad y relacionado con la materia de solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO0149678	SUBSTITUTED PHENYL - PIPERAZINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE.	12 de Julio del 2001

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

3. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 establece que "una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."

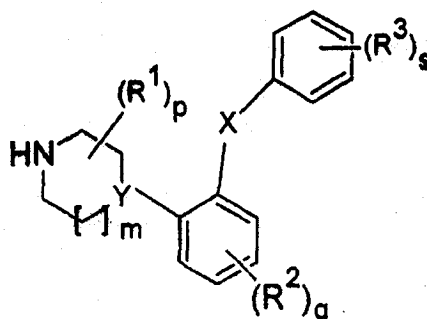
Así mismo, que "el estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

Por su parte, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho:

"(...) para que una invención sea novedosa se requiere que no esté comprendida en el estado de la técnica, es decir, que antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o de la prioridad reconocida, ni la innovación ni los conocimientos técnicos que de ella se desprenden hayan sido accesibles al público, entendiendo que la difusión de la información que se menciona debe ser detallada y suficiente para que una persona versada en la materia pueda utilizar esa información a fin de explotar la invención."¹

En el presente caso, el objeto propuesto en la reivindicación 5 no presenta un resultado novedoso, pues al comparar elemento por elemento con la anterioridad, se encuentra que:

Dicha reivindicación se refiere al compuesto de fórmula I:

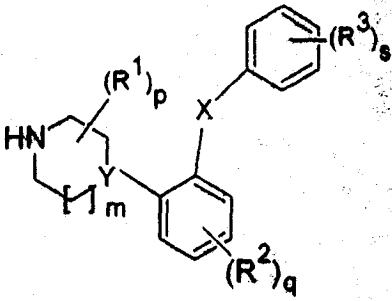
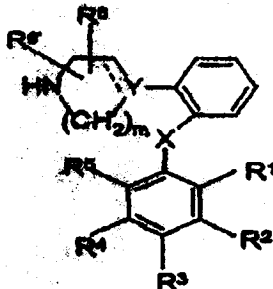
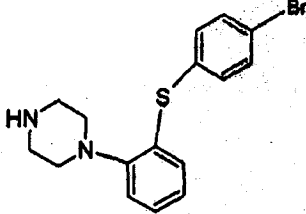
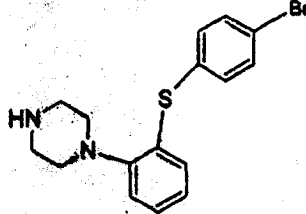
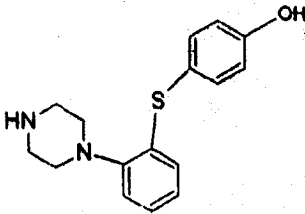
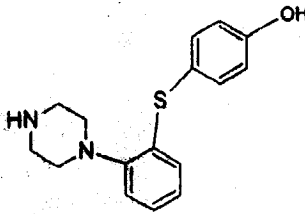


REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

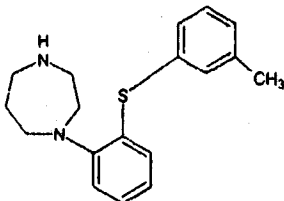
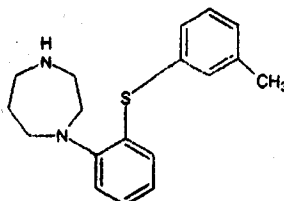
SOLICITUD	DOCUMENTO D1
	 III
 En donde: m es 1; p = 0; q es 0; X es S; s es 1 R3 es halógeno (Bromo); Y es N. 1-[2-(4-(Bromofenilsulfanil)fenil]piperazina)	 No hay enlace. R⁶ y R⁶ son hidrógeno; m es 2. Y es N; X es S R3 es halógeno (Bromo) R1, R2, R4 y R5 son hidrógeno 1-[2-(4-(Bromofenilsulfanil)fenil]piperazina)
 En donde: m es 1; p = 0; q es 0; X es S; s es 1 R3 es hidroxil; Y es N. 1-[2-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil]piperazina	 No hay enlace. R⁶ y R⁶ son hidrógeno; m es 2. Y es N; X es S R3 es hidroxil. R1, R2, R4 y R5 son hidrógeno 1-[2-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil]piperazina

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

 En donde: m es 2; p = 0; q es 0; X es S; s es 1 R3 es alquilo C₁₋₆; Y es N. 1-[2-(3-metilfenilsulfanil)fenil][1,4] diazepan	 No hay enlace. R⁶ y R⁸ son hidrógeno; m es 3. Y es N; X es S R2 es alquilo C₁₋₆ R1, R3, R4 y R5 son hidrógeno. 1-[2-(3-metilfenilsulfanil)fenil][1,4] diazepan
---	---

Tras hacer los respectivos reemplazos de sustituyentes puede observarse que los compuestos específicos de la anterioridad D1 (folio 106 líneas 17-27 y folio 109 líneas 1-3 que son intermediarios de síntesis) son iguales a los compuestos de la presente solicitud.

Además, el elemento característico del compuesto reivindicado (reivindicación 5) ya era conocido en D1, encontrándose entonces comprendido en el estado de la técnica, de lo cual se concluye que la solicitud en estudio no cumple con el requisito de novedad.

4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, "se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

A su vez, sobre este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención."²

El documento más cercano en el estado de la técnica es D1, el cual enseña composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenil-piperazinas caracterizadas por unirse a receptores 5HT_{1A}, con altas afinidades, potente inhibición de la reabsorción de la serotonina y/ o los ligandos D3 y D4, útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad, pánico, desórdenes compulsivos, fobia social, desórdenes alimenticios, psicosis y desórdenes neurológicos como isquemia y demencia senil.

La diferencia entre lo pretendido para protección y D1, es que en la solicitud las composiciones farmacéuticas se caracterizan por tener compuestos derivados de fenilpiperazinas no sustituidas en el nitrógeno de la piperazina, mientras que en la anterioridad son composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenilpiperazinas que tienen sustitución en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indoil (folio 106, líneas 7-10).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reivindicadas, en comparación con las composiciones del estado de la técnica más cercano (D1), porque no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina (ver folio 64 y folios 123-125).

Así que el problema técnico planteado en esta solicitud, consistente en la necesidad de composiciones farmacéuticas caracterizadas por compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina para el tratamiento por ejemplo de la depresión, los trastornos del pánico, el trastorno compulsivo, la ansiedad, entre otros, ya había sido solucionado mediante las composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenil-piperazinas que se encuentran sustituidas en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indoil. De manera que las composiciones reivindicadas son una alternativa a las composiciones conocidas, porque no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina.

Luego de conocer D1, un experto medio en la materia fácilmente hubiera sugerido remover el grupo indoil por mecanismos de retrosíntesis de los compuestos que caracterizan las composiciones farmacéuticas de D1 (folio 106, líneas 7-10), y así lograr las composiciones farmacéuticas (caracterizadas por un compuesto de fórmula general I) reivindicadas (folio 108, líneas 1-5) que no parecen tener un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina.

2 Proceso 192 IP 2005

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

En este sentido, las reivindicaciones 1 a 4 resultan obvias para el experto medio en la materia, en consecuencia carecen de nivel inventivo.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante sostiene que "todos los compuestos divulgados en la reivindicación 5 son compuestos de fenilsulfanil, y en D1 ningún compuesto fenilsulfanil es revelado. Todos los compuestos específicamente descritos en D1 son compuestos fenoxi, por tanto D1 no afecta la novedad de la reivindicación 5."

Sin embargo, de acuerdo con el examen de patentabilidad realizado es claro que D1 si afecta la novedad de la reivindicación 5.

En efecto, el interesado basa la novedad de lo pretendido en que D1 sólo describe de manera específica los compuestos fenoxi, lo cual no es correcto, ya que como se puede observar claramente en la estructura III de la página 11, folio 108 y página 13, folio 109, corresponde a la estructura reclamada en la actual solicitud. Además, si bien es cierto que los compuestos mencionados como ejemplos de D1 corresponden a fenoxi, el estado de la técnica no se limita a los compuestos específicos de los ejemplos encontrados en la anterioridad, sino que incluye toda enseñanza técnica que haya sido accesible al público y que pueda derivarse de la descripción escrita u oral contenida en el documento. Así mismo, la reivindicación 5 es una selección de la estructura III de D1, la cual no es nueva; no hay una nueva enseñanza (estructural) técnica evidente que le confiera novedad, y el sustituyente definido como X=S se divulga específicamente en D1. Por consiguiente, los ejemplos son ilustrativos para una invención, mas no son restrictivos para ésta.

Como se observa en el análisis de novedad, los compuestos reivindicados son conocidos en el estado del arte como compuestos intermediarios de los derivados de fenilpiperazinas, sustituidas en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indoil, motivo por el cual afecta la novedad de la solicitud. Además, el hecho de que a estos se les determine otro tipo de uso o función no les confiere novedad.

Ahora, en cuanto a los argumentos enunciados en forma general sobre el nivel inventivo de la solicitud, el interesado manifiesta que "partiendo de D1 una persona versada distinguiría que los compuestos divulgados en este son liqandos 5HT1a. Igualmente notaría que algunos de los compuestos divulgados en D1 también exhiben actividad farmacológica adicional, como por ejemplo de reabsorción de serotonina y/o la actividad ligante de D3/D4 (folio 138, líneas 12-17). (...) No obstante, a partir de este documento no se conoce nada sobre las propiedades de inhibición de transporte de serotonina de los compuestos de fenilsulfanil (folio 138, líneas 19-22). Por lo tanto, no es evidente para una persona versada remover la fracción de indol con el fin de obtener los compuestos de la presente invención.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

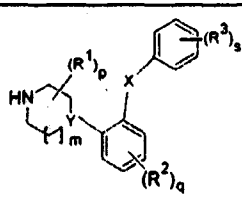
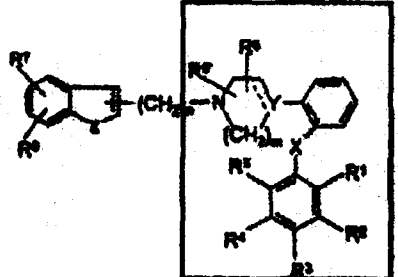
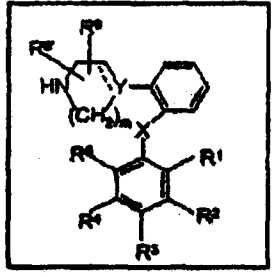
RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

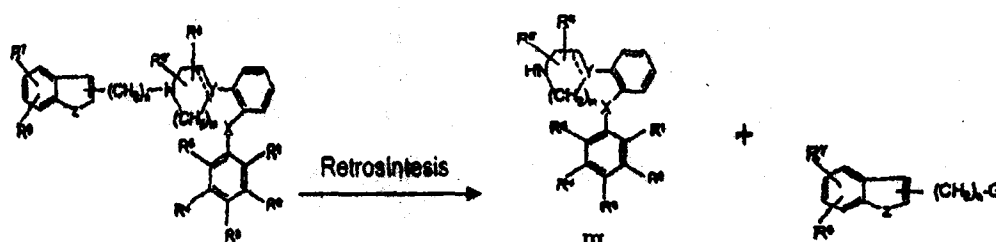
Rad. N° PCT/04 - 39958

Cualquier químico farmacéutico al observar la estructura de los compuestos en D1 asumiría que indol es esencial para cualquier actividad de inhibición de la reabsorción de serotonina que los compuestos puedan presentar (folio 138, líneas 23-28). Adicionalmente (...) el estudio publicado por Matzen (J. Med. Chem, 43, 1149, 2000) (...) concluiría que el grupo indol es fundamental para la actividad de inhibición de la reabsorción de serotonina (folio 139, líneas 6-20)".

Sin embargo, es posible observar:

SOLICITUD	COMPUESTOS DE LA ANTERIORIDAD D1	COMPUESTOS INTERMEDIARIOS DE LA ANTERIORIDAD D1
 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde: Y es N X es S m es 1 o 2 p es 0 q es 0 s es 0, 1, 2 R3 es halógeno, alquilo, alquilo, alquilsulfanilo, hidroxi, haloalquilo	 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde: Y es N X es O o S m es 2 o 3 R6 y R6' son hidrógeno R1, R2 y R3, R4 y R5 son hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxi, alquilsulfanilo	 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde: Y es N X es O o S m es 2 o 3 R6 y R6' son hidrógeno R1, R2 y R3, R4 y R5 son hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxi, alquilsulfanilo

De lo anterior, es claro que una persona versada en la materia puede determinar la actividad farmacológica de los compuestos intermediarios, los cuales pueden ser obtenidos de manera evidente por mecanismos de retrosíntesis, tal como lo describe la reacción divulgada en D1:



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

Lo anterior, con el fin de observar si tiene la misma o una actividad superior, ya que el grupo farmacofórico (en el recuadro) que corresponde a los compuestos reivindicados, es el mismo.

En cuanto a lo señalado por el solicitante, en relación a que D1 por si solo no alentaría a la persona versada en la materia a sustituir un oxígeno en la fracción fenoxi por un azufre para obtener los compuestos sulfanilfenil, reivindicados, este despacho difiere, ya que claramente a la luz de la reivindicación 1 y el aparte descriptivo de D1, X puede ser S o O (folio 106, línea 20), de manera que se concluye que D1 sí divulga que se puede sustituir el oxígeno por el azufre, y que al variar de heteroátomo la actividad farmacológica no se ve afectada.

Esto también se hace evidente en el aparte descriptivo de la solicitud, pues en los ejemplos citados a folio 40 se encuentran compuestos de fenil sulfanil y fenoxi, como preferidos de la invención. Adicionalmente, al observar la reivindicación 1 del primer capítulo reivindicatorio (folio 65), se encuentra que X puede ser O o S. También resulta evidente que la variación del heteroátomo tampoco influye en la actividad farmacológica. El simple hecho de restringir los compuestos tal como se observa en el segundo capítulo reivindicatorio, no le confiere a lo sustentado en el aparte descriptivo, ni novedad ni nivel inventivo.

Aunque los compuestos presentan actividad como inhibidores de la serotonina, al compararlos con los datos del aparte descriptivo (folio 64), se encuentra que el IC50 es menor de 200nM, más preferiblemente es menor de 100nM, más preferiblemente por debajo de 50 nM, y los de interés particular el IC50 menor de 10nM, mientras que en los anexados por el solicitante (folios 123-124), y de manera específica, los compuestos varían en un IC50 entre 2.4 y 120nM.

De este modo, no se observa una ventaja sorprendente o inesperada sobre los compuestos del estado de la técnica más cercano (folio 152), ya que estos además de presentar una potente actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina (columna 2), también presentan una afinidad por los receptores 5 HT1A (columna 1) y son afines por el receptor D4 y/o D3. Por tal motivo, estas actividades combinadas les confieren una mayor ventaja sobre los de la solicitud en el tratamiento de múltiples patologías.

En cuanto al documento anexado por el solicitante, en el que se demuestra que por la remoción del grupo indoil hay una reducción del efecto de absorción de serotonina y que dicho grupo indoil es fundamental para la reabsorción de ésta y, por lo cual, la persona versada sería desalentada al remover el grupo indoil al asumir que esto sería perjudicial para la inhibición de la reabsorción de la serotonina se aclara que este documento habla específicamente de la unión del grupo indol con fracciones de anilina y no de la fracción indol unido a uno de los nitrógenos de la piperazina. Ahora

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

bien, tal como lo detalla el mismo documento en el folio 147, es evidente que a partir de los resultados obtenidos la actividad de la reabsorción de serotonina está determinada por muchos factores como por ejemplo, la distancia entre la fracción indol y el átomo de nitrógeno básico, o en algunos casos, la unión de la fracción de indol a las anilinas pueden disminuir la actividad de reabsorción de la serotonina con respecto al indol solo.

También aclara, que la fracción indol puede no ser suficiente para tener en cuenta la inhibición de la reabsorción de la serotonina, y que el modo en que la fracción indol interactúa con el sitio de reabsorción de serotonina, probablemente es modulado por la naturaleza de la anilina.

Al tener en cuenta que la actividad sobre la reabsorción de la serotonina en la anterioridad D1, tiene que ver específicamente con la unión del indoil a una molécula de (fenilsulfanilfenilpiperazina o fenoxifenilpiperazina en uno de los nitrógenos de la piperazina), la cual en características químicas es diferente a unir un indol con una anilina, el experto medio en la materia, puede, conociendo las enseñanzas de la actividad del indol (el cual puede aumentar o disminuir al unirse a otras moléculas), tomar los compuestos intermediarios de D1 y determinar el efecto de retirar este grupo indoil tal como fue evaluado por el documento anexado por el solicitante en busca de un efecto inesperado, ya que la naturaleza química de los compuestos en ambos documentos son diferentes.

En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486, se denegará la patente, toda vez que a pesar de la respuesta del interesado a la notificación de fondo, no cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad H. Lundbeck A/S., o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO

REFERENCIA:	Radicación No.	04039958
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	009

- **TÍTULO** "Derivados de fenilpiperazina como inhibidores de la reabsorción de la serotonina."

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

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 34 a 64, el capítulo reivindicatorio original de los folios 65-68, el capítulo reivindicatorio modificado de los folios 120-122, el primer examen de fondo de los folios 110-114, el segundo examen de fondo de los folios 129 a 135, la primera respuesta del solicitante de los folios 115-118, la segunda respuesta del solicitante de los folios 136 a 151 y el recurso interpuesto por el solicitante de los folios 161-170.

Objeto de la Invención

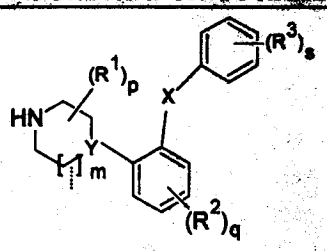
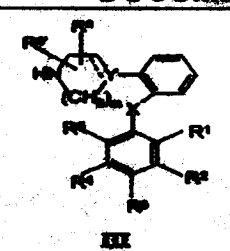
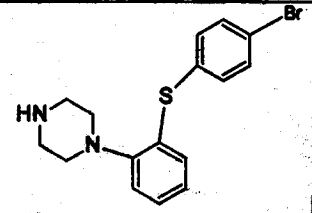
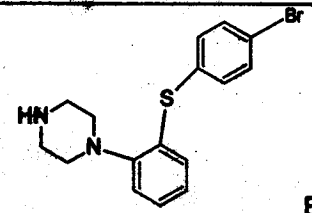
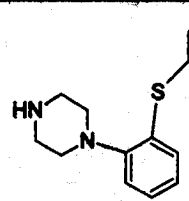
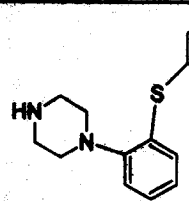
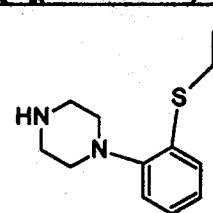
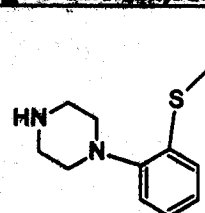
El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones farmacéuticas caracterizadas por compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina para el tratamiento por ejemplo de la depresión, los trastornos del pánico, trastorno compulsivo, ansiedad, entre otros.

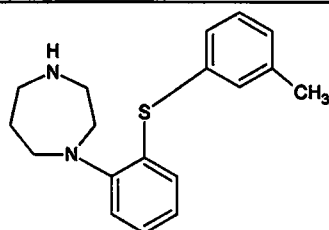
Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

Evaluación de Novedad

51
186

Las características esenciales de los compuestos de la reivindicación 5, habían sido divulgadas previamente en el Estado de la Técnica (ver D1, desde la página 3, renglón 49 hasta la página 5, renglón 50 en los folios 82 y 83), según la tabla siguiente:

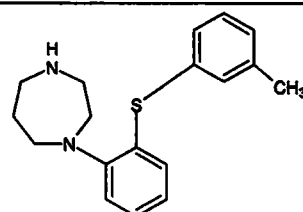
Solicitud en estudio	DOCUMENTO D1
	
 En donde: Sobre el anillo de la piperazina: (p es 0; m es 1; Y es N.) X es S. R³ es halógeno (Bromo), s es 1. 1-(2-((4-bromofenil)sulfanil)fenil)piperazina.	 En donde: Sobre el anillo de piperazina: (No hay enlace; R⁶ y R⁶ son hidrógeno; m es 2; Y es N) X es S. R³ es halógeno (Bromo) R¹, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno 1-(2-((4-bromofenil)sulfanil)fenil)piperazina.
 En donde: Sobre el anillo de la piperazina: (p es 0; m es 1; Y es N.) X es S. R³ es hidroxil, s es 1. 1-(2-((4-bromofenil)sulfanil)fenil)piperazina.	 En donde: Sobre el anillo de piperazina: (No hay enlace; R⁶ y R⁶ son hidrógeno; m es 2; Y es N) X es S. R³ es hidroxil. R¹, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno 1-(2-((4-bromofenil)sulfanil)fenil)piperazina.
 En donde: Sobre el anillo de la piperazina: (p es 0; m es 1; Y es N.) X es S. R³ es alquilo C₁₋₈, s es 2. 1-(2-((2,4-dimetilfenil)sulfanil)fenil)piperazina.	 En donde: Sobre el anillo de piperazina: (No hay enlace; R⁶ y R⁶ son hidrógeno; m es 2; Y es N) X es S. R¹ y R³ son alquilo C₁₋₈ R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno 1-(2-((2,4-dimetilfenil)sulfanil)fenil)piperazina.



En donde:
Sobre el anillo del diazepam:
(p es 0; m es 2; Y es N.)

X es S.
R³ es alquilo C₁₋₆, s es 1.

1-[2-(3-metilfenilsulfanil)fenil][1,4] diazepan.



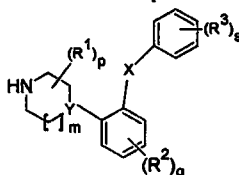
En donde :
Sobre el anillo del diazepan: (No hay enlace ;
 R^6 y $R^{6'}$ son hidrógeno ; m es 3 ; Y es N)

X es S
R² es alquilo C₁₋₆
R¹, R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno
1-[2-(3-metilfenil)sulfanil]fenil][1,4] diazepam.

D1 anula la Novedad de la reivindicación 5 de esta solicitud porque divulga previamente las características **esenciales** de los compuestos reivindicados.

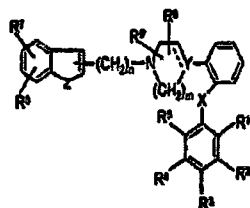
Evaluación del Nivel inventivo.

Reivindicaciones 1 – 4: Una composición farmacéutica que comprende un



compuesto de fórmula I:

El Estado de la Técnica más cercano es D1 (Folios105-109,152), porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de



fórmula I ^{R¹}, caracterizadas por unirse a los receptores 5HT_{1A} con altas afinidades, ser potentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina y/ o los ligandos D3 y D4, útiles en tratamiento de la depresión, ansiedad, pánico, desórdenes compulsivos, fobia social, desórdenes alimenticios, psicosis y desórdenes neurológicos como isquemia y demencia senil.

La solicitud se diferencia de D1 en que las composiciones farmacéuticas se caracterizan por tener compuestos derivados de fenilpiperazinas no sustituidos en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indolil.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud ya que no son Mass activas que los composiciones del estado de la técnica con respecto a su acción inhibitoria de la reabsorción de la serotonina.

Esto se hace evidente cuando se observa que el IC_{50} de los compuestos que caracterizan las composiciones de la actual solicitud para la inhibición de la recaptación de la serotonina es inferior a 200nM, más preferiblemente por debajo de los 100nM, más preferiblemente por debajo de los 50 nM y en

particular menor de 10nM (Ver folios 64 y 123-124). Mientras que para las composiciones del estado de la técnica los compuestos que las caracterizan presentan un IC_{50} para la inhibición de la recaptación de la serotonina en un rango de 2.8-130nM (Folio 152, Tabla 1, columna 2).

De manera que el Problema Técnico planteado en esta solicitud : la necesidad de composiciones farmacéuticas caracterizadas por compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina para el tratamiento por ejemplo de la depresión, los trastornos del pánico, trastorno compulsivo, ansiedad, entre otros, se había solucionado previamente mediante las composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de Fenil-piperazinas que se encuentran sustituidos en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indóil.

Por lo tanto para el experto en la materia en vista del estado de la técnica en su totalidad , es decir en vista de D1 resulta evidente que al remover el grupo indoil de los compuestos que caracterizan las composiciones farmacéuticas del estado de la técnica (Folio 106 , líneas 7-10) , se obtienen las composiciones farmacéuticas (caracterizadas por el compuesto de fórmula general I) reivindicadas (Folio 108 , líneas 1-5)

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1 – 4 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Argumenta el solicitante en cuanto a la novedad que la estructura III divulgada en D1 se refiere a una fórmula Markush que abarca un número indeterminado de compuestos. El alcance de los compuestos de fórmula III divulgados en D1 es significamente amplio y adicionalmente dicho documento no revela combinaciones preferidas de los sustituyentes . En particular no menciona específicamente los compuestos reivindicados en la reivindicación 5 de la presente invención de la presente solicitud, que corresponden a una selección bastante reducida de los compuestos divulgados en D1.

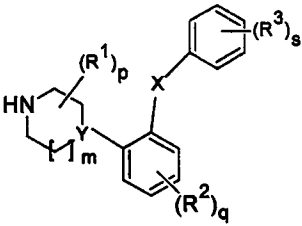
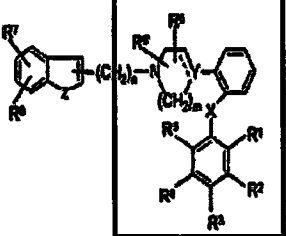
Se le aclara nuevamente al solicitante que el documento D1 según el análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud, muestra de manera clara e inequívoca que dicho documento afecta la novedad de la presente reivindicación 5. Según la normativa vigente (artículo 16 de la decisión 486) la divulgación de un documento no solo se limita al ejemplo concreto de compuestos, sino que incluye toda enseñanza técnica que haya sido divulgada en la descripción escrita u oral de dicho documento. Aunque en el estado de la técnica no se divulguen de manera específica o preferida todos los sustituyentes que forman las estructuras reivindicadas en 5 , dichos sustituyentes son claramente dados a conocer en el folio 106, página 4, líneas 17-27 y folios 108-109 compuestos de fórmula III de D1.

Asimismo el solicitante afirma que los compuestos reclamados en 5 corresponden a una selección reducida de los compuestos de fórmula

III divulgados en D1. Sin embargo el hecho que seleccionen compuestos que ya son conocidos en el estado del arte y se les determine otro tipo de función no le confiere novedad.

2. Afirma el solicitante en cuanto al nivel inventivo que D1 no enseña ni sugiere que al remover el grupo indoil del compuesto intermediario de estructura III allí revelado, se podrían obtener compuestos con actividad inhibitoria de la serotonina. No es evidente para una persona versada remover la fracción de indol con el fin de obtener los compuestos fenilsulfanil de la presente invención como inhibidores de la serotonina. A este respecto el solicitante enuncia que no todos los compuestos sulfurados incluidos dentro del alcance de la materia revelada en D1 son inhibidores del transporte de la serotonina tal y como se muestra en la tabla 1, en donde el compuesto del ejemplo 100/5 solo induce el 5% de la inhibición del transporte de la serotonina a 100 nM. Por tal motivo el argumento de que a partir de D1 es obvio obtener compuestos fenilsulfuros como inhibidores de la reabsorción de la serotonina ~~de~~ es contradictorio. D1 no sugiere o enseña sustituir el oxígeno en la fracción fenoxi por un azufre para obtener compuestos fenilsulfanil, como los reivindicados en la actual solicitud.

En cuanto a este punto observemos el siguiente cuadro comparativo:

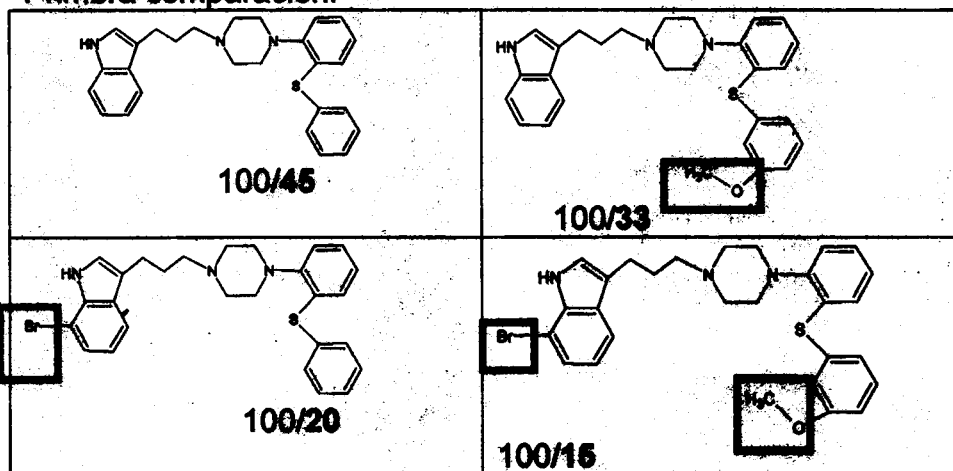
SOLICITUD	COMPUESTOS DE LA ANTERIORIDAD D1
 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde : Y es N, X es S. m es 1 o 2. p es 0 q es 0 s es 0,1,2 R3 es halógeno Alquilo, alquiloxi, alquilsulfanilo, hidroxí, haloalquilo,	 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde . Y es N. X es O o S. m es 2 o 3. R6 y R6`son hidrógeno. R1 ,R2, y R3 R4 y R5 son hidrógeno , halógeno, alquilo, hidroxí, alquilsulfanilo,

En cuanto al nivel inventivo es válido que una persona versada en la materia se puede ver motivada a determinar la actividad farmacológica de la composición farmacéutica caracterizada por los compuestos reclamados en la actual solicitud, por las siguientes razones:

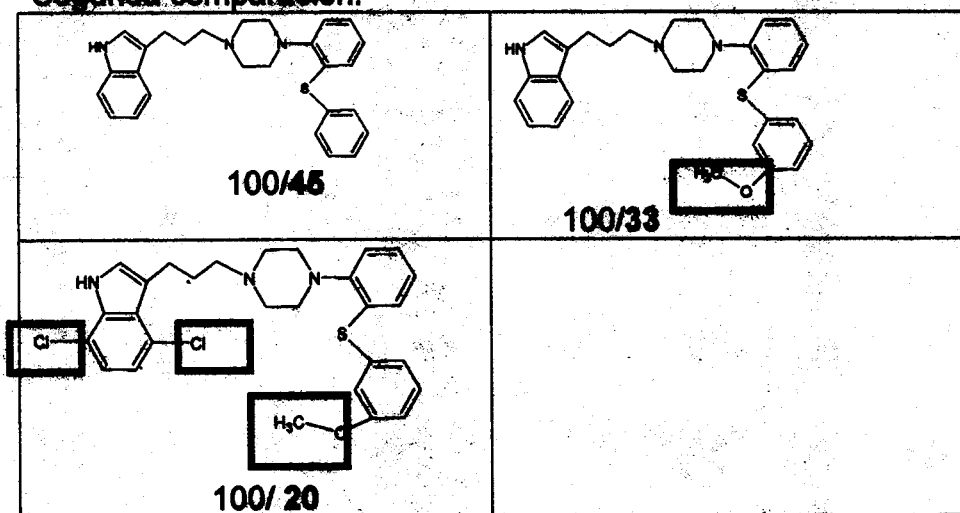
- Ambos compuestos se caracterizan por tener el grupo (fenilsulfanil)-fenilpiperazina en común (el cual se encuentra en el recuadro) y es el grupo mas voluminoso de la molécula.
- En cuanto a los datos anexados por el señor solicitante realizamos las siguientes comparaciones :

155
140

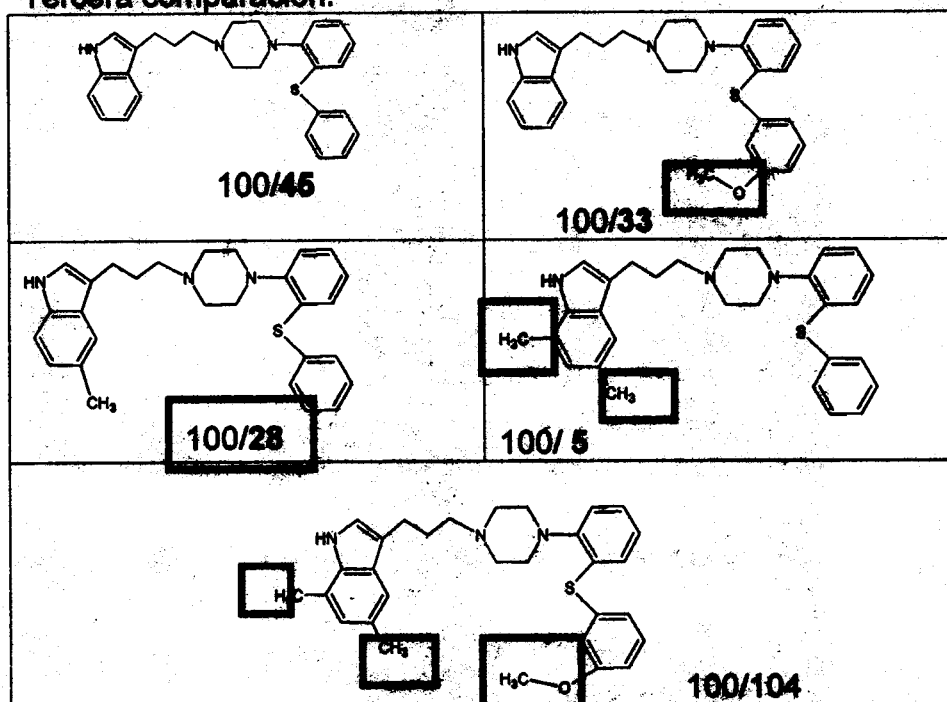
Primera comparación.



Segunda comparación.

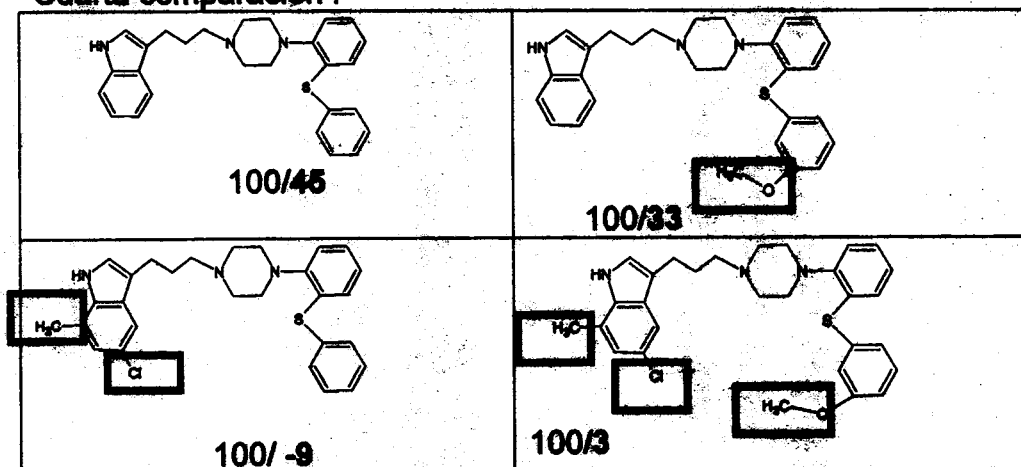


Tercera comparación.

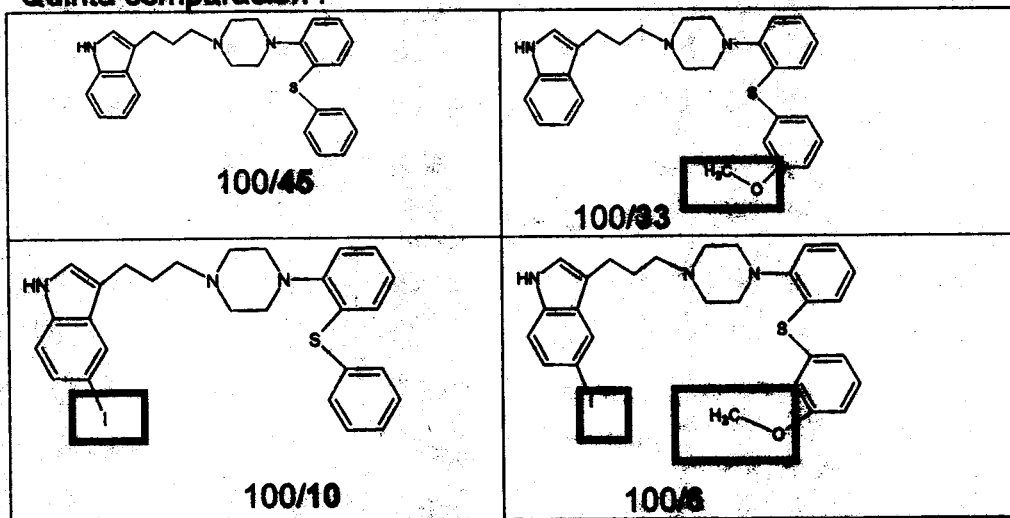


156
191

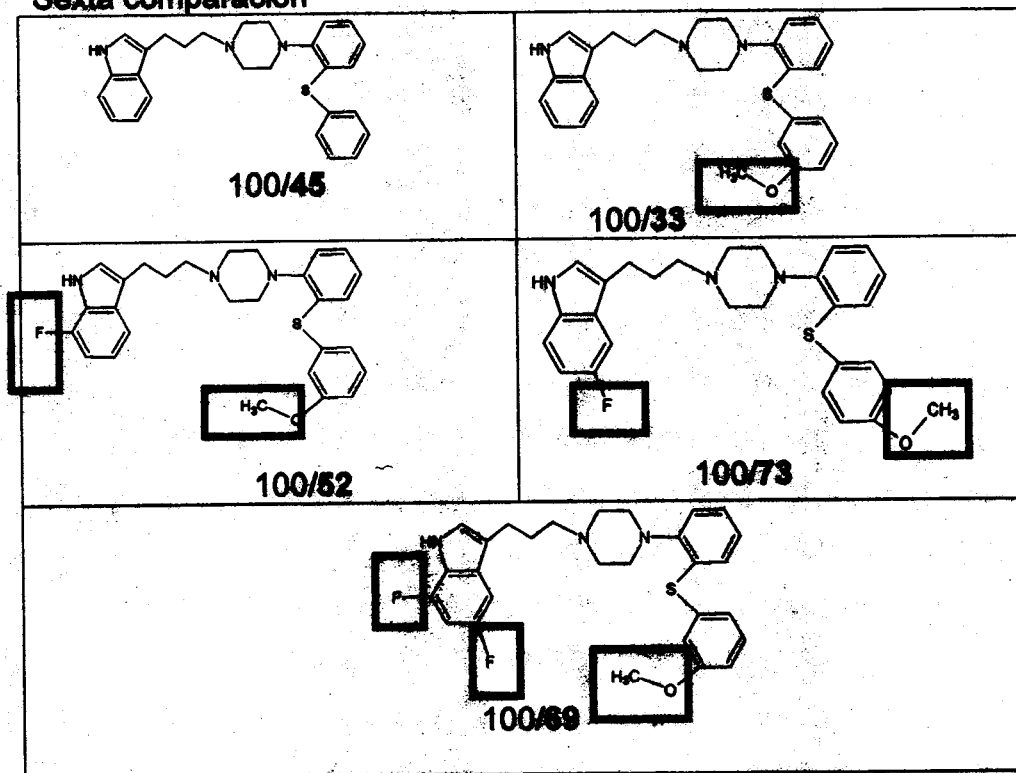
Cuarta comparación :



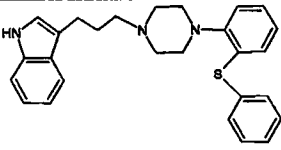
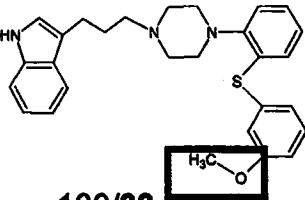
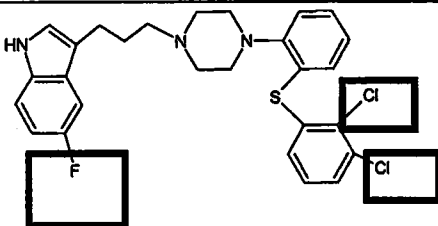
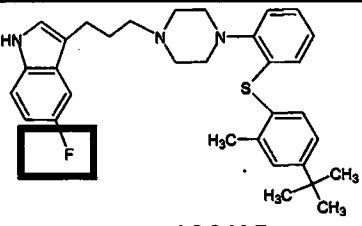
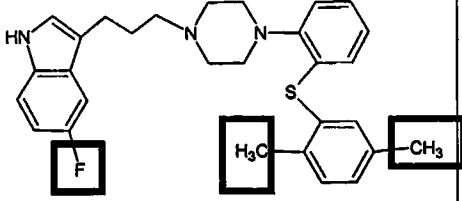
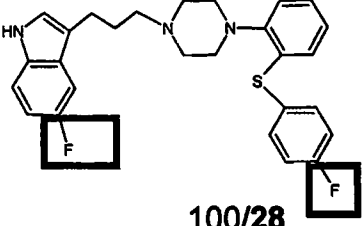
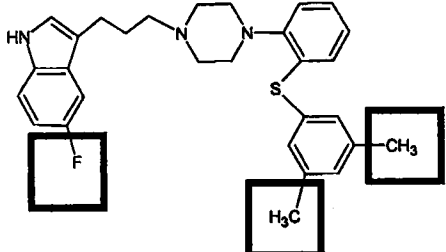
Quinta comparación :



Sexta comparación



Séptima comparación

 100/45	 100/33
 100/22	 100/15
 100/27	 100/28
 100/-6	

Con estos datos y teniendo como parámetro el compuesto (100/45) en donde el grupo indoil y fenilsulfanil se encuentran insustituídos, lo que se puede concluir es que el efecto sobre la inhibición del transporte de la serotonina (el cual puede disminuir o aumentar) se ve influenciado por los diversos sustituyentes sobre el grupo indol y por la interacción de estos con los sustituyentes sobre el grupo fenilsulfanil .Sin embargo no se demuestra que las composiciones que se caracterizan por los compuestos de fórmula I (donde el grupo indoil no se encuentra presente) sean más activas que las composiciones que se caracterizan por los compuestos que si lo tienen. Además si tenemos en cuenta que las composiciones conocidas del estado del arte son también afines por el receptor D4 y/o D3 ,estas actividades combinadas les confiere una mayor ventaja sobre las composiciones reclamadas en la actual solicitud, en el tratamiento de múltiples patologías. Por lo cual no hay evidencia que los compuestos sean inventivos.

- En cuanto a la discusión del señor solicitante en relación a que D1 no sugiere o enseña sustituir el oxígeno en la fracción fenoxi por un azufre para obtener compuestos fenilsulfanil, esta oficina difiere nuevamente en esta observación ya que claramente a la luz de la reivindicación 1 y el aparte descriptivo de D1, X puede ser S ò O (folio 106,página 4, línea 20, folio 108 compuestos de fórmula III), por lo que se concluye que D1 si divulga los compuestos fenilsulfanil reclamados en la actual solicitud.