

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-041831-00008-0000

Fecha: 2008-04-30 15:10:04 Dep. 2020 NUECREACION
Dir. 11 PATENTELIYII Lva 379 FASENACIONALII
Act 414 RESPUESTAREQUE Folios: 22

Re: Expediente No. 04-41831
Solicitud de patente a nombre de **MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA** domiciliada en Frankfurt, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 1138 notificado por fijación en lista el 01 de febrero de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2639, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizan las modificaciones abajo enunciadas.

1.1 Se eliminan las reivindicaciones 4 a 11 por estar dirigidas a métodos de tratamiento y usos de un compuesto.

En cuanto a estas modificaciones me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de pago con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio.

2. Claridad de la solicitud

Ese Despacho estableció que el capítulo descriptivo no contiene o divulga ejemplos que evidencien la ventaja de la invención con respecto al estado del arte.

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

Con todo respeto nos permitimos hacer énfasis en que las obligaciones mencionadas en el artículo 28, que determina el contenido de la descripción, no establecen que deban presentar evidencias que demuestren la ventaja de la invención con respecto al estado del arte.

Respetuosamente, hacemos énfasis en el hecho que no existe en la Decisión Andina una exigencia o requerimiento que establezca que en la descripción se deban incluir ejemplos de que cada objeto reivindicado ni que deba demostrarse su eficacia. El artículo 28 es claro en determinar: *"La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*
- c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*
- d) una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,*
- f) una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención."*

Dentro del contexto anterior es claro que las obligaciones del solicitante son divulgar invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. El solicitante ha cumplido a cabalidad con este requerimiento.

El solicitante también ha incluido la información requerida en los seis literales

265
264

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

que hacen parte de este artículo. En relación con el literal e), que sería el que el examinador está interpretando, el solicitante reporta en los ejemplos 1 a 17 la mejor manera que él conoce para producir o ejecutar los compuestos más representativos que se originan a partir de la fórmula I definida en la reivindicación 1, los ejemplos 18 a 27 se refieren a la mejor manera de producir las composiciones de la invención, e incluso presenta resultados de estudios en vitro y en vivo de los compuestos y composiciones de la invención pues es lo que exige la norma.

El solicitante entiende que dicho literal solo le exige que reporte la mejor manera conocida para ejecutar y llevar a la práctica la invención. Así lo hizo y utilizó ejemplos para tal fin. En consecuencia, es claro que el solicitante también cumplió con lo establecido en dicho literal.

Respetuosamente, llamamos la atención sobre el hecho que el literal e), no indica que se deba explicar ni presentar ejemplos de la evaluación de cada uno de los objetos reivindicados ni confrontarlos con el estado de la técnica, este literal es claro en señalar que el solicitante solo debe referirse a la mejor manera para ejecutar o llevar a práctica la invención. Siendo de esta manera, la afirmación de que la descripción no es clara no se encuentra justificada en la Decisión 486 y no es acertada, pues de ninguna manera dicho artículo determina que la totalidad de las alternativas de las invenciones mencionadas de las reivindicaciones deben haberse evaluado y demostrado su superioridad sobre el estado de la técnica para que sean objeto de una patente.

En consecuencia, es claro que la exigencia de ese despacho está por fuera de los límites establecidos por la Decisión 486. En este sentido nos permitimos recordar que el objeto de esta solicitud es proporcionar compuestos novedosos que sean una alternativa para el tratamiento de enfermedades tratables mediante un antagonista de NMDA. El solicitante ha inventado unos compuestos que superan esta necesidad y que son un aporte al estado de la técnica.

Llamamos la atención del señor examinado sobre el hecho que su objeción sobre la claridad de la descripción crea una situación que es imposible de superar en cualquiera caso, pues en el momento de la presentación, esto es antes de conocer el resultado del informe de búsqueda, no se incluyó en la solicitud un estudio comparativo entre la invención reivindicada y el documento establecido como estado de la técnica más cercano, puesto que no se había previsto que era relevante para la aceptación de la solicitud.

Ahora que conocemos el documento D1 y su contenido, podemos aportar dicha información a título de evidencias para demostrar el nivel inventivo de la

270
210

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

solicitud. Sin embargo, en virtud del artículo 34 no es posible incluirlas en el contenido de la descripción puesto que ello implicaría una ampliación de la divulgación original.

Solicitamos a ese Despacho tener en cuenta esta situación para reevaluar su posición pues la interpretación errada del artículo 28 ha llevado a exigir un requisito que no solo va más allá de las obligaciones establecidas en el artículo en cuestión sino que resulta imposible de cumplir pues se está pretendiendo que el solicitante establezca una comparación que no fue divulgada originalmente y que en la actualidad podría ser entendida como una ampliación.

3. Excepciones a la patentabilidad y reivindicaciones de uso.

Tal como fue mencionado anteriormente, las reivindicaciones 4 a 10 dirigidas a un método de tratamiento y la reivindicación 11 cuyo objeto era el uso de un compuesto han sido suprimidas del pliego reivindicatorio.

4. Nivel inventivo.

El examinador establece en su concepto técnico que el documento más cercano a la presente solicitud en el estado del arte es US 6.031.134, donde se revelan compuestos con actividad antagonista del receptor NMDA cuya principal diferencia con los compuestos reivindicados radica en que esta invención presenta compuestos con instauración.

En opinión del examinador, la diferencia mencionada anteriormente no representa un avance al estado del arte ni tampoco concede un efecto técnico inesperado toda vez que los compuestos continúan teniendo actividad antagonista al receptor NMDA que había sido reportada en D1. En consecuencia, ese despacho concluye que el problema técnico planteado en la presente solicitud ya se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos. Por esta razón, esa Oficina consideró que las sustituciones del radical R5 son obvias para una persona versada en la materia.

Como bien lo anota examinador el sustituyente R5 en la fórmula de presente invención puede ser alquenilo, o alquinilo, cuando Rp, Rq, Rr y Rs representan metilo y R* representa NH₂. Por consiguiente, el alcance de las reivindicaciones se limita a aquellos compuestos que comprenden al menos un sitio de insaturación ya sea en el anillo representado por U-V-W-X-Y-Z o bien en uno de los sustituyentes anteriormente mencionados.

271
271

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

En consecuencia, mi representado subraya no existe enseñanza en las referencias citadas que revelen aminociclohexanos alquil sustituidos, ni que sugieran actividad farmacológica de los compuestos insaturados de la presente.

Adicionalmente, se permite indicar que en respuesta a la opinión escrita emitida para la solicitud internacional equivalente, se presentaron datos comparativos entre los compuestos de la presente y los revelados en US 6.034.134 que demuestran efectos inesperados asociados con los compuestos de esta solicitud. (Anexamos a este memorial dicha información).

Para comprender el nivel de la invención reivindicada se hace necesario precisar que en la actualidad muchos medicamentos hacen uso del bioisosterismo, una estrategia de la química farmacéutica para el diseño racional de nuevas drogas, aplicándolo a un compuesto líder (LC) como un proceso especial para la modificación molecular. Para hacer uso de esta técnica, la estructura y el mecanismo de acción del LC deberán ser completamente establecidos, de ser posible al nivel de interacción topográfica con el receptor, incluyendo el conocimiento de todos sus grupos farmacofóricos, las rutas de inactivación metabólica, así como de los principales factores estructurales determinantes de las propiedades fisicoquímicas que regulan la biodisponibilidad, y sus efectos laterales. A partir de esta información será posible una amplia predicción de la relación bioisotérica que se va a usar.

El éxito de dicha estrategia para el desarrollo de nuevas sustancias que son terapéuticamente atractivas ha observado un crecimiento significativo en las clases terapéuticas distintivas, siendo estas ampliamente utilizadas por las industrias farmacéuticas para el descubrimiento de nuevos análogos de innovaciones terapéuticas comercialmente atractivas, y también como una herramienta útil en la modificación molecular.

Ahora bien, el conocimiento del compuesto revelado en la patente US 6.034.134 y el uso del bioisosterismo para modificar dicho compuesto hacían que un experto en la materia esperara, a primera vista y antes de la existencia de esta invención, que los cambios que se incluyen en la presente solicitud modificaran de manera sustancial las propiedades de enlace al receptor de los compuestos insaturados, debido a que estos últimos muestran una distribución de densidad electrónica y una geometría diferente que podrían alterar el reconocimiento por parte del receptor.

Opuesto a las indicaciones existentes en el estado de la técnica y las predicciones realizadas mediante bioisosterismo, los datos anexos demuestran que los

272
272

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

compuestos representativos en la presente invención exhiben niveles de unión a [3H]-MK-801 similares a los análogos saturados más cercanos revelados en la patente US 6.034.134. Este hecho es por si mismo sorprendente dado los cambios estereoquímicos que necesariamente acompañaran la introducción de un enlace múltiple planar en la molécula debían afectar a la molécula a nivel de interacción topográfica con el receptor.

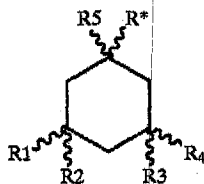
En este orden de ideas, la presente invención rompe los prejuicios técnicos existentes en el estado de la técnica, que enseña que en el campo específico del diseño de medicamentos cualquier modificación estructural, aún una modificación menor en la configuración estereoquímica de un compuesto perturbaría la actividad farmacéutica de la estructura inicial, particularmente cuando la actividad farmacéutica involucra una acción sobre un receptor específico.

El solicitante anexa copia del IPER donde la presentación de estos datos comparativos generó un concepto positivo con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. Adjuntamos los datos comparativos así como las copias de la Opinión Escrita, previa a la entrega de los datos comparativos y el IPER emitido luego de conocer los mencionados datos.

5. Indebida motivación

Adicionalmente, llamamos la atención sobre el hecho que aún cuando el examinador menciona que el documento US6.071.966 afecta el nivel inventivo de la presente solicitud **no existe ningún análisis** sobre dicho documento ni de la manera como su información puede complementar lo establecido en el documento D1 para afirmar que la unión de estos dos documentos hubiera enseñado o sugerido la invención que se reclama en la presente solicitud.

Tenga en cuenta que los documentos D1 y D2 pertenecen a la misma familia y la información que en ellos se reporta y en opinión del examinador, afecta el nivel inventivo es la misma, tan es así que en la tabla del folio 265 lo único que observamos es que tanto D1 como D2 habían reportado un compuesto de la fórmula:



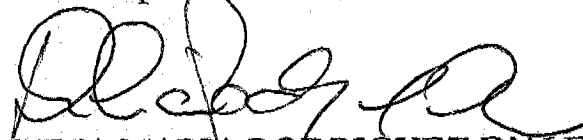
273
A 213

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

Por lo que los argumentos expresados anteriormente en relación con D1 resultan pertinentes para sustentar el nivel inventivo de la invención respecto al documento D2.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y nivel inventivo. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

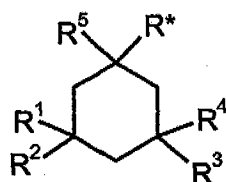
Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

med

27A
27A

COMPARATIVE DATA
MERZ 33 PCT COLOMBIA



MRZ No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R [*]	[3H]-MK-801 Ki (μM)
2/759	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ :CH	NH ₂	1.18
600	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	NH ₂	2.28
2005	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ :CHCH ₂	NH ₂	9.35
601	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	NH ₂	8.09
2021	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ :CH	NHCH ₃	6.54
640	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NHCH ₃	4.83
2026	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NHCH ₂ CH:CH ₂	5.22
639	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	4.17
2053	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₂ :CH	NH ₂	6.03
632	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	NH ₂	2.88
2057	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ :CH	NH ₂	5.51
607	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	NH ₂	7.74
2061	CH ₃	CH ₃	CH ₂ :CH	H	CH ₂ :CH	NH ₂	1.43
632	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	NH ₂	2.88

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Marsden, John C.
FRANK B. DEHN & CO.
179 Queen Victoria Street
London EC4V 4EL
GRANDE BRETAGNE

File 408-79723

28 JAN 2004

Frank B. Dehn & Co.

ANSD

RECEIVED

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

26.01.2004

Applicant's or agent's file reference
408.79723

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCTGB 02/05038

International filing date (day/month/year)
07.11.2002

Priority date (day/month/year)
07.11.2001

Applicant

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Roche, S

Tel. +49 89 2399-8031



276
276

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 408.79723	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)																									
International application No. PCT/GB 02/05038	International filing date (day/month/year) 07.11.2002	Priority date (day/month/year) 07.11.2001																								
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC: C07C211/40																										
Applicant: MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA																										
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.																										
3. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td>Basis of the opinion</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>			I	☒	Basis of the opinion	II	☐	Priority	III	☐	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	IV	☐	Lack of unity of invention	V	☒	Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	VI	☐	Certain documents cited	VII	☐	Certain defects in the international application	VIII	☐	Certain observations on the international application
I	☒	Basis of the opinion																								
II	☐	Priority																								
III	☐	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
IV	☐	Lack of unity of invention																								
V	☒	Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
VI	☐	Certain documents cited																								
VII	☐	Certain defects in the international application																								
VIII	☐	Certain observations on the international application																								
Date of submission of the demand 04.06.2003	Date of completion of this report 26.01.2004																									
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer: Kleidemigg, O Telephone No. +49 89 2399-2143																									



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB 02/05038**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-78 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as originally filed

Drawings, Sheets

1/3-3/3 received on 20.01.2003 with letter of 18.01.2003

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

277
277

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB 02/05038

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	

- 2. Citations and explanations**
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB02/05038

Section V

D1: US-A-6034134

The present application relates to compounds according to formula (I) (cf. claim 1). D1 represents the closest prior art and differs from the subject matter of the present application insofar that compounds in D1 show no unsaturation.

The closest compounds disclosed in D1 show substituents $R_p=R_q=R_r=R_s = \text{Me}$, $R^* = \text{NH}_2$, $R_5 = \text{ethyl, propyl}$ (cf. table 6, entries 600 and 601). The present application claims compounds with $R_5 = \text{allyl or vinyl}$. With the letter dated 5.12.2003 the applicant presented comparative data showing that the unsaturated compounds according to the present application exhibit similar binding to $[^3\text{H}]\text{-MK-801}$ as the corresponding saturated species of D1. This effect is not obvious for the skilled person from D1 due to the fact that the compared compounds show a different electron density distribution and geometry, which could disturb the compound-receptor interaction.

Thus, the subject matter of present claims 1-11 fulfils the requirements of Article 33(2) and (3) PCT.

PATENT COOPERATIVE TREATY

COPY

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: Marsden, John C. FRANK B. DEHN & CO. 179 Queen Victoria Street LONDON EC4V 4EL GRANDE BRETAGNE	File <u>408-79723</u> - 7 AUG 2003 Frank B. Dehn & Co. RECEIVED ANSD	Date of mailing (day/month/year) 05.08.2003
Applicant's or agent's file reference 408.79723		REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
International application No. PCT/GB02/05038	International filing date (day/month/year) 07.11.2002	Priority date (day/month/year) 07.11.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C211/40		
Applicant MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA		

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:

I	☒	Basis of the opinion
II	☐	Priority
III	☐	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	☐	Lack of unity of invention
V	☒	Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI	☐	Certain documents cited
VII	☐	Certain defects in the international application
VIII	☐	Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
 For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
 For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 07.03.2004

**DUE DATES
NOTED**

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office
 D-80298 Munich
 Tel. +49 89 2399-0 Tlx: 523656 epmu d

Authorized Officer

Kleidernigg, O

Formalities officer (incl. extension of time limits)

Roche, S
 Telephone No. +49 89 2399-8031



281
281

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/GB02/05038

1. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*).

Description, Pages

1-78 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as originally filed

Drawings, Sheets

1/3-3/3 received on 20.01.2003 with letter of 18.01.2003

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/GB02/05038**

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this opinion.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	1-11
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB02/05038

Section V

D1: US-A-6034134

The present application relates to compounds according to formula (I) (cf. claim 1). D1 represents the closest prior art and differs from the subject matter of the present application insofar that compounds in D1 show no unsaturation.

However, the closest compounds disclosed in D1 show substituents $R_p=R_q=R_r=R_s =$ Me, $R^*=-NH_2$, $R_5=$ ethyl, propyl (cf. table 6, entries 600 and 601). The present application, however, claims compounds with $R_5=$ allyl or vinyl. The close structural relationship of those compounds and the same application, leads, in absence of any comparative biological data, to the conclusion, that the present application does not involve an inventive step.

Thus, the subject matter of present claims 1-11 does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

283
283

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) SOLICITUD DE:

☐ Corrección de error material

☒ Modificación a una solicitud

2) SOLICITANTE

Nombre: MERZ PHARMA
GMBH & CO.

Dirección: Eckenheimer
Landstrasse 100, 60318
Frankfurt Main, Alemania

Nacionalidad o Domicilio:
Frankfurt Main, Alemania

Lugar de Constitución:
Alemania

Teléfono:

E. Mail:

Fax:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO _____

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DILIA MARÍA
RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-
53 Piso 6 Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 Fax:
6350824

E. Mail:

info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 04041831

5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:

Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio

6) Comprobante de pago No.

7) Anexos:

☒ Comprobante de la tasa

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica

8)

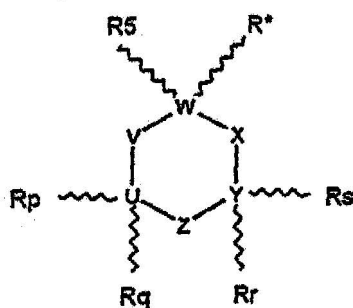
Nombre: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Firma

C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de fórmula I:



donde:

- R^* es $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$,
- $n + m = 0, 1, \text{ o } 2$,
- A se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo inferior lineal o ramificado (C_2-C_6), y alquinilo inferior lineal o ramificado (C_2-C_6),
- R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo inferior lineal o ramificado (C_2-C_6), y alquinilo inferior lineal o ramificado (C_2-C_6),
- R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo inferior lineal o ramificado (C_2-C_6), y alquinilo inferior lineal o ramificado (C_2-C_6), o juntos forman alquileno (C_2-C_{10}) o alquenileno (C_2-C_{10}) o junto con el N forman un azacicloalcano o azacicloalqueno de 3-7 miembros opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo y/o C_{2-6} alquenilo,
- R^5 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo inferior lineal o ramificado (C_1-C_6), alquenilo inferior lineal o ramificado (C_2-C_6), y alquinilo inferior lineal o ramificado (C_2-C_6), o R^5 se combina con el carbono al cual se

encuentra unido y un carbono adyacente para formar una unión doble,

- R_p , R_q , R_r , y R_s se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior lineal o ramificado (C_1-C_6), alqueno inferior lineal o ramificado (C_2-C_6), y alquino inferior lineal o ramificado (C_2-C_6), o R_p , R_q , R_r , y R_s en forma independiente se pueden combinar con el carbono al cual se encuentran unidos y un carbono adyacente para formar una unión doble, o R_p , R_q , R_r , y R_s en forma independiente pueden formar una unión doble con U o con Y al cual se encuentran unidos,

con la salvedad de que U-V-W-X-Y-Z se seleccionan entre ciclohexano,

ciclohex-2-eno, ciclohex-3-eno, ciclohexa-1,4dieno, ciclohexa-1,5-dieno, ciclohexa-2,4dieno, y ciclohexa-2,5-dieno,

y con la salvedad de que al menos uno de R_p y R_q no es hidrógeno y al menos uno de R_r y R_s no es hidrógeno,

y con la salvedad de que cuando U-Z es igual a ciclohexano, luego al menos uno de $-(A)_n-(CR^1R^2)_m--$, R^3 , R^4 , R^5 , R_p , R_q , R_r , y R_s es alqueno inferior lineal o ramificado (C_2-C_6) o alquino inferior lineal o ramificado (C_2-C_6),

y sus isómeros ópticos y sales de adición ácidas o básicas aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, **caracterizado** porque es seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 1-etenil-3,3,5,5-tetrametilciclohexilamina;
- 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexiliden)etanamina;
- 1-amino-3, 3, 5-trimetil-2-ciclohexeno;
- 1,3,5,5-tetrametil-2-ciclohexen-1-amina;
- 1-alil-3,3,5,5-tetrametilciclohexanamina;
- 1-(3,3, 5,5-tetrametilciclohexiliden)-2 -propanamina;

287
285

1-(3,3-dietil-5,5-dimetilciclohexiliden)-2-propanamina;
cis-3-vinil-1,3,trans-5-trimetilciclohexilamina;
2-metil-1-(3,3,5,5-tetrametil-1-ciclohexen-1-il)-2-propanamina;
1-(1-alil-3,3, 5, 5-tetrametilciclohexil)piperidina;
2-(1-vinil-3,3,5,5-tetrametilciclohexil-1)etilamina;
1-[3,3,5,5-tetrametil-1-(3-metil-2-butenil)ciclohexil]piperidina;
1-[3, 3,5, 5-tetrametil-1-(2-propinil) ciclohexil]piperidina;
2-(1,3,3,5,5-pentametilciclohexil) -4-pentenilamina;
3-(3,3,5,5-tetrametilciclohexiliden)propanamina;
2-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexiliden)-2-propanamina;
2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexiliden)propanamina;
N-metil-1-etenil-3,3, 5, 5-tetrametilciclohexilamina;
N-alil-1,3,3,5,5-pentametilciclohexanamina;

y los isómeros ópticos y sales de adición ácidas o básicas aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

3. Una composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2 en combinación con uno o más diluyentes, excipientes y/o vehículos aceptables para uso farmacéutico.

22

288

~~289~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Dilia Rodríguez

ASUNTO

Radicación 04-41831
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 10906
Folios 004

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/GB02/05038
Fecha de Presentación Internal. Noviembre 7 de 2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

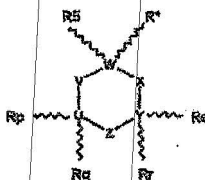
1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 103 a 182 (como se radicó inicialmente)
1.2. Reivindicaciones: Folios : 286 a 288 (como se radicó en 25.04.08)
1.3. Prioridad: US 60/350.974 7 de Noviembre de 2001
US 60/337.858 8 de Noviembre de 2001

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: 1-AMINO-ALQUILCICLOHEXANOS INSATURADOS COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA, 5HT3 Y NICOTINICO NEURAL, folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en 3 reivindicaciones:

Reivindicaciones 1 y 2: compuestos derivados de formula (I)
Reivindicación 3: Composición farmacéutica que contiene los compuestos anteriores.



- El problema técnico planteado en la presente solicitud es la necesidad de compuestos útiles para tratamiento de enfermedades neurodegenerativas crónicas seleccionadas entre enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, y otras.

Como solución se presentan compuestos derivados de la fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los contiene, un método para tratamiento y un proceso para producir dichos compuestos.

- La invención se catalogó en la categoría C07C211/35, A61K31/13 y otras, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria Noviembre 7 de 2001.

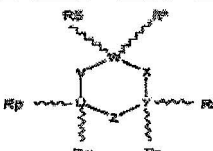
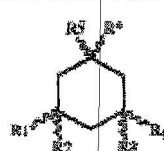
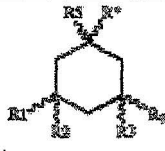
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 6'031.134	1-AMINO- ALKYLCYCLOHEXANE NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS	07.03.2000
D2	US 6'071.966	1-AMINO- ALKYLCYCLOHEXANE NMDA RECEPTOR ANTAGONISTS	06.06.2000

4. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- En la primera reivindicación se presentan compuestos derivados de la fórmula (I), así como en la segunda reivindicación (dependiente de 1), los cuales son usados en formulaciones farmacéuticas (Reivindicación 3).
- El estado de la técnica más cercano está representado en D1, donde se revelan compuestos con actividad antagonista del receptor NMDA según descrito en la tabla a continuación.

SOLICITUD	D1 (US 6'031.134)	D2 (US 6'071.966)
		
Rp=Rq=Rr=Rs=Me. R*=NH2	R1-R5= Me. R*=NH2	R1-R7 son Hidrogeno y alquilo inferior (C1-6)
R5= alquilo, alquenilo o alquinilo.	R5= H o alquilos menores.	

- La principal diferencia radica en que la presente solicitud presenta compuestos con insaturación. Los compuestos más cercanos revelados en D1 muestran sustituyentes según indicado en la tabla anterior.
- La diferencia mencionada no parece conceder un efecto técnico inesperado ya que los compuestos continúan teniendo actividad antagonista al receptor NMDA. Si existe alguna ventaja con respecto al estado de la técnica no se evidencia a través de ejemplos en el capítulo descriptivo.
- El problema técnico planteado en esta solicitud se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que las sustituciones del R5 reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia. Por lo cual no puede reconocerse Nivel Inventivo.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6'071.966	1 y dependientes (2 y 3)	Nivel inventivo
D2	US6'031.134	1 y dependientes (2 y 3)	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante argumenta que no se han reportado enseñanzas que revelen aminociclohexanos alquil sustituidos para la posición R5, ni se sugiere actividad farmacológica para los mismos.
- Se anexan también datos comparativos entre la invención y US3034134 que pretenden demostrar el efecto inesperado de la invención.
- Es evidente en el análisis de la tabla en el análisis de patentabilidad que los compuestos en D1 representan aminociclohexanos con sustituciones de grupos alquilo, representados por los 5 radicales R1-R5, exactamente en las mismas posiciones presentadas en la invención. En cuanto a la actividad farmacológica, D1 claramente enseña en su resumen que los mismos son útiles para aliviar enfermedades resultantes de disturbios de la transmisión mediada por glutamato tales como desordenes del SNC, así como en indicaciones no-NMDA.

- En cuanto a los datos comparativos, en la tabla suministrada " Comparative data, Merz 33 PCT Colombia " el efecto demostrado no es sorprendente, ya que los valores de afinidad reportados se encuentran en el mismo orden de magnitud , y en algunos casos son mayores (2005 / 2021 / 2026 / 2053) y en otros menores (2/759 / 2057 / 2061) que los valores de afinidad de la anterioridad, de manera que no se observa una tendencia que pudiera suponerse extensible a todos los compuestos de la invención.
- De acuerdo con lo anterior la argumentación del solicitante no es aceptable y no puede reconocerse nivel inventivo a la solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

cb

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
29 AGO 2008

CONCEPTO TÉCNICO No.2298	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
------------------------------------	---