

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095022- -00007-0000

Fecha: 2008-06-16 15:24:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 04-095.022

Solicitud de patente de invención titulada: "AMINOÁCIDOS CON AFINIDAD
POR LA PROTEINA $\alpha 2\delta$."

Solicitante: WARNER LAMBERT COMPANY.

N. Ref.: P2004/128

RESPUESTA AL OFICIO No. 3983 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 84,
DE FECHA 14 DE MARZO DE 2008
(EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio modificado presentado el 27 de enero del 2006, del cual se han retirado las Reivindicaciones 10-13. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

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

2. a- El Examinador establece que no es claro si los compuestos en los cuales R^1 y R^2 son hidrógeno, no se unen activamente a $\alpha 2\delta$. De hecho el Examinador argumenta que las reivindicaciones no se han restringido a compuestos en los que R^1 y R^2 son ambos hidrógeno. Por otra parte el Examinador objeta que la Reivindicación 8 no es clara, puesto que R^1 no se incluye en la definición de la Formula IV.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el 27 de enero de 2006, presenté una solicitud de modificaciones voluntarias en las cuales el Capítulo Reivindicatorio se restringió a compuestos de Fórmula IA. En dicho capítulo Reivindicatorio, la Reivindicación 1 contiene la condición que R^1 y R^2 no pueden ser ambos hidrógeno al mismo tiempo.

Ahora bien, vale la pena resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, así como el presentado mediante modificaciones voluntarias el 27 de enero de 2006, no reclama compuestos de Fórmula IV, por lo que la objeción en torno a la Reivindicación 8 resulta improcedente.

3. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 10-13 no son patentables puesto que reclaman métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción puesto que las antiguas Reivindicaciones 10-13 han sido retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial.

4. a- El Examinador argumenta que los siguientes documentos afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

No	Documento	Documento	Fecha
1	WO9840055	Antiepileptogenic agents.	17-09-1998
2	Griffith J. Chromatography Vol.362,1986, pages 345-452	Liquid chromatographic separation of enantiomers of beta aminoacids using a chiral stationary base.	1986
3	US5578606	A and β - aminoacid hydroxyethylamino sulfonil urea derivates useful as retroviral protease inhibitors.	26-11-1996
No	Documento	Documento	Fecha
4	Tetrahedron: Asymetry, vol.7, no.8 pages 345-352	Enantioselective synthesis of beta-aminoacids. 7. Preparation of enantiopure alpha-substituted.	08-1996
5	WO0187821	Branched amino acids	22-11-2001
6	EP0678788	Non corrosive photoresist stripping composition	25-10-1995
7	WO9515684	A novel method to protect plants from fungal infection	15-06-1995
8	WO0076958	Mono and disubstituted 3-propil gamma amino butyric acids.	17-09-1998

El Examinador indica que los compuestos de la presente invención fueron anticipados por los documentos D1-D7. Adicionalmente, el Examinador establece que el arte previo más cercano es D8, el cual revela derivados de γ -aminoácidos con afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$ del canal de calcio. La única diferencia con D8, es que los compuestos de la presente invención presentan un sustituyente R^3 , diferencia que aparentemente no atribuye ninguna ventaja sobre el arte previo a los compuestos reclamados.

b- Subrayo enfáticamente que las Reivindicaciones 1-9 en el Capítulo Reivindicatorio adjunto, son inventivas frente a las referencias citadas por el Examinador por las razones que se exponen a continuación:

i) En primer lugar es importante subrayar que la presente invención está dirigida a compuestos de Formula IA, que corresponden a β -aminoácidos, donde el carbono adyacente al grupo carboxilo (carbono β) está sustituido con una cadena propílica, la cual en el carbono 2 presenta al menos un alquilo opcionalmente sustituido con flúor (R^1 y R^2) y en el carbono 3 está sustituido por R^3 .

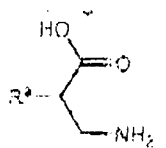
Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de desordenes convulsivos, incluyendo epilepsia, debido a su actividad como: a) bloqueadores de los canales de calcio o sodio; y b) antagonismo del receptor NMDA e inhibición endógena de GABA, preferiblemente mediante unión al sitio de unión de glicina en los receptores NMDA.

489 H

ii) D2 (compuestos tipo I) y D4 consideran la sustitución del carbono β por una cadena saturada correspondiente a C_4H_9 (D2) o C_6H_{13} o $PhCH_2$ (D4), sin embargo, no sugieren el empleo de grupos alquilo ramificados en dicha posición.

iii) D3, por su parte revela β -aminoácidos útiles como inhibidores de la proteasa retroviral. D5, D6 y D7 revelan aminoácidos ramificados usados en la preparación de péptidos no naturales (D5), o en la producción de composiciones foto-resistentes (D6) y en la protección de plantas frente a hongos (D7). Sin embargo, ninguno de los β -aminoácidos divulgados en los documentos mencionados, considera una sustitución del carbono β correspondiente a una cadena de propilo que presenta en el carbono 2 por lo menos un alquilo opcionalmente sustituido por flúor (R^1 y R^2) y en el carbono 3 una sustitución tal como R^3 .

iv) En relación a D1, dicho documento revela compuestos que presentan un sustituyente diferente de hidrógeno (R^a) en el Carbono 2 adyacente al grupo carboxi-terminal del compuesto:



Por el contrario los compuestos reclamados en el capítulo Reivindicatorio Adjunto solo presentan átomos de hidrógeno en el carbono 2. Por lo tanto, D1 no afecta la novedad de la presente invención.

v) D8 describe compuestos que presentan un grupo propano-1,3-diilo sustituido uniendo los grupos carboxilo y amino, mientras que la presente invención describe compuestos que presentan un grupo etano-1,2-diilo uniendo los grupos carboxilo y amino. Así pues, D8 tampoco afecta la novedad de la presente invención.

vi) Teniendo en cuenta todo lo anterior, y que para elevar objeciones de novedad contra una solicitud de patente, el arte previo citado debe mencionar explícitamente la invención incluyendo todas y cada una de sus características esenciales y, siendo que el Examinador no hace referencia a los antecedentes que contienen explícitamente todos los elementos de las reivindicaciones afectadas, indicando los pasajes donde se encuentra cada uno de ellos¹, es evidente que los compuestos de la invención son efectivamente diferentes a los compuestos revelados en D1 a D8, por lo que la materia contenida en el Capítulo Reivindicatorio Modificado es novedosa respecto del arte previo citado por el Examinador.

¹ Manual Andino de Patentes, Sección 9.4.

490

5

vii) En cuanto a la afectación de nivel inventivo, basada en la divulgación de los documentos D1 y D8, me permito dirigir la atención del Examinador a las siguientes Tablas 1 y 2, las cuales demuestran que los compuestos de la presente invención representan un salto cualitativo sobre compuestos previamente conocidos.

La Tabla 1 muestra datos experimentales que se relacionan con la habilidad de un gran número de compuestos reclamados en la Reivindicación 4, para unirse a las subunidad $\alpha 2\delta$ del canal de calcio. La afinidad de cada compuesto es medida en términos de dosis IC_{50} o de la dosis efectiva para la inhibición del 50% de la unión de gabapectina [H^3]. La segunda columna en la Tabla 1, ilustra los datos IC_{50} para cada compuesto en un ensayo de unión de radioligando usando gabapectina [H^3] y $\alpha 2\delta$ derivada de tejidos de cerebro porcino, tal como se describe en N.S. GELL et al., "The novel anticonvulsivant drug, gabapectin (Neurotin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of calcium channel," L.Biol.Chem.271(10):5768-76 (1996). La tercera columna de la Tabla 1 lista los datos IC_{50} para cada compuesto en un ensayo de unión de radioligando usando gabapectina [H^3] y membranas aisladas de una línea celular estable (T1-7) que sobreexpresa $\alpha 2\delta$ -1 porcino (ver WO06/043171, página 10, línea 12 hasta la página 15, línea 16).

Así, tal como se muestra en la Tabla 1, cada uno de los compuestos ilustrados presenta una IC_{50} en los ensayos de unión de $\alpha 2\delta$ y $\alpha 2\delta$ -1 menor a 200nM. En general, los compuestos que exhiben una IC_{50} de $1\mu M$ (10^3 nM) o menos en cualquiera de los ensayos, se considera que poseen actividad farmacológica *in vitro* frente a $\alpha 2\delta$ (ver página 81, línea 18 a página 82, líneas 2, en donde se muestran datos de unión a $\alpha 2\delta$ adicionales para otros compuestos representativos).

Tabla 1

Compuesto	$\alpha 2\delta$ IC_{50} (nM)	$\alpha 2\delta$ -1 IC_{50} (nM)
Acido (3S,5R)3-amino-5-metil-heptanoico.	65	100
Acido (3S,5R)3-amino-5-metil-octanoico.	146	143
Acido (3S,5R)3-amino-5-metil-nonanoico.	58	78
Acido (3S,5R)3-amino-7-ciclopentil-5-metil- heptanoico.	----	15
Acido (3S,5R)3-amino-7-ciclohexil-5-metil- heptanoico.	----	28
Acido (3S,5R)3-amino-7-(2,4 difluorofenil)-5-metil- heptanoico.	----	36

La Tabla 2 provee datos de unión a $\alpha 2\delta$ para análogos estructurales cercanos a los compuestos reivindicados. Uno de estos análogos es el ácido 3-amino-5-metil-hexanoico, descrito en la patente US 5.578.606

Tabla 2

Compuesto	$\alpha 2\delta$ IC ₅₀ (nM)	$\alpha 2\delta$ -1 IC ₅₀ (nM)
Acido 3-amino-5-metil-hexanoico.	3000	-----
Acido (S) 3-amino-5-metil-hexanoico.	730	-----
Acido (R) 3-amino-5-metil-hexanoico.	>1000	-----

Al comparar los valores de IC₅₀ de los compuestos de la Tabla 1 con los valores IC₅₀ de los análogos estructurales en la Tabla 2, se demuestra que los compuestos de la presente invención son sorprendentemente más potentes que sus análogos estructurales, en cuanto a la unión a $\alpha 2\delta$. De hecho, cada uno de los primeros tres compuestos de la Tabla 1, exhiben un valor de IC₅₀ en el ensayo de unión a la subunidad $\alpha 2\delta$, que es de 5 a 12 veces más potente (es decir, más pequeño) que el compuesto más potente de la Tabla 2, ácido (S)-3-amino-5-metil-hexanoico.

En conclusión, una persona medianamente versada en la materia en la terea de desarrollar compuestos útiles en el tratamiento de desordenes neurodegenerativo no hubiera encontrado información útil en ninguno de los documentos D1 a D8, porque:

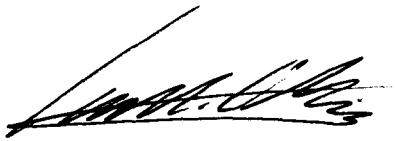
- D2-D7 se refieren a compuestos que presentan una estructura completamente diferente (como se mencionó anteriormente); y
- Aunque D1 y D8 revelan aminoácidos con actividad antiepiléptica, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas contenidas allí, estaría motivada al desarrollo de γ -aminoacidos (como se ilustra en D8) o a lo sumo, β -amino-ácidos sin ramificaciones in el segundo carbono de la cadena sustituyente en el carbono β .
- Ninguno de los documentos citados proporcionó información que permitiera predecir que al sustituir el carbono adyacente al grupo carboxilo (carbono β) con una cadena propílica, la cual en el carbono 2 presenta al menos un alquilo opcionalmente sustituido con flúor

(R¹ y R²) y en el carbono 3 está sustituido por R³, se obtendrían compuestos útiles en el tratamiento de desordenes convulsivos, incluyendo epilepsia.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención son novedosos e inventivos frente a los documentos citados por el Examinador y por lo tanto reúnen todos los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 303 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto que no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

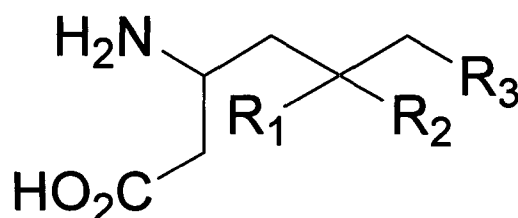
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

493

1. Un compuesto con la siguiente fórmula



IA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

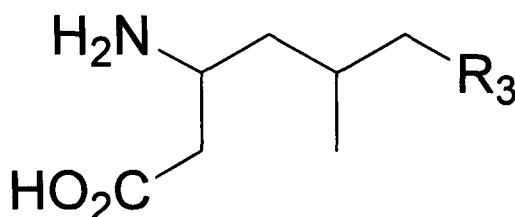
en donde R₁ es hidrógeno o alquilo (C1-C3) opcionalmente sustituido con uno hasta cinco átomos de fluro;

R₂ es hidrógeno o alquilo (C1-C3) opcionalmente sustituido con uno hasta cinco átomos de fluro;

R₃ es alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6), cicloalquilo(C3-C6)- alquilo(C1-C3), fenilo, fenil- alquilo (C1-C3), ó fenil-N(H)-, en donde cada alquilo es opcionalmente sustituido con uno y hasta cinco átomos de fluro, y cada fenilo es opcionalmente sustituido con uno y hasta tres sustitutos seleccionados de manera independiente entre cloro, fluro, amino, nitro, ciano, alquilamino(C1-C3), alquilo(C1-C3) opcionalmente sustituido por uno y hasta tres átomos de fluro, y alcoxilo(C1-C3) opcionalmente sustituido por uno y hasta tres átomos de fluro;

con la condición que cuando R₁ es hidrógeno, R₂ no es hidrógeno.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 con la siguiente fórmula



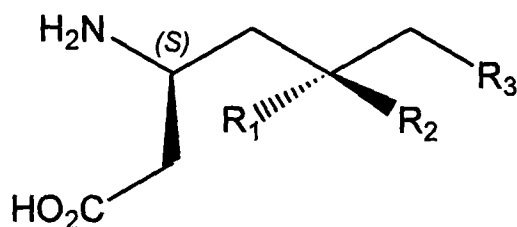
IA-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde R₃ es alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6), cicloalquilo(C3-C6)- alquilo(C1-C3), fenilo, fenil- alquilo (C1-C3), ó fenil-N(H)-, en donde cada alquilo es opcionalmente sustituido con uno y hasta cinco átomos de fluro, y cada fenilo es opcionalmente sustituido con uno y hasta tres sustitutos seleccionados de manera independiente entre cloro, fluro, amino, nitro, ciano, alquilamino(C1-C3), alquilo (C1-C3) opcionalmente sustituido por uno y hasta tres átomos de fluro, y alcoxilo(C1-C3) opcionalmente sustituido por uno y hasta tres átomos de fluro.

494

3. Un compuesto según la reivindicación 1 con la siguiente fórmula



IA-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde R_1 es hidrógeno o alquilo (C1-C3) opcionalmente sustituido con uno hasta cinco átomos de flúoro;

R_2 es hidrógeno o alquilo (C1-C3) opcionalmente sustituido con uno hasta cinco átomos de flúoro;

R_3 es alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C6), cicloalquilo(C3-C6)- alquilo(C1-C3), fenilo, fenil- alquilo (C1-C3), ó fenil-N(H)-, en donde cada alquilo es opcionalmente sustituido con uno y hasta cinco átomos de flúoro, y cada fenilo es opcionalmente sustituido con uno y hasta tres sustitutos seleccionados de manera independiente entre cloro, flúoro, amino, nitro, ciano, alquilamino(C1-C3), alquilo(C1-C3) opcionalmente sustituido por uno y hasta tres átomos de flúoro, y alcoxilo(C1-C3) opcionalmente sustituido por uno y hasta tres átomos de flúoro;

con la condición que cuando R_1 es hidrógeno, R_2 no es hidrógeno.

4. Un compuesto seleccionado a partir de los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

ácido 3-amino-5-metil-heptanóico
ácido 3-amino-5-metil-octanóico;
ácido 3-amino-5-metil-nonanóico;
ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico;
ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico;
ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico;
ácido 3-amino-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;
ácido 3-amino-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico;
ácido (3S,5R)-3-amino-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico;
ácido 3-amino-5-metil-7-fenil-heptanoico;
ácido 3-amino-5-metil-7-(2,4-difluoro-fenil)-heptanoico;
ácido 3-amino-8-(2,3-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico; y
ácido 3-amino-8-(2,4-difluoro-fenil)-5-metil-octanoico.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto seleccionado entre el ácido 3-amino-5-metil-octanoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

496
H

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095022- -00007-0000

Fecha: 2008-06-16 15:24:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 46,745
FECHA : JUNIO 11 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	330816	11/06/2008	10,101,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Biological Activity

Table 2

Example	$[^3\text{H}]$ GBP Binding (IC ₅₀ , μM)	Anxiolytic Activity* % Preg. Act.	Anticonvulsant % Protect*	
			1 h	2 h
Pregabalin	0.218	100		100
1 (3S,4R)3-Aminomethyl- 4,5-dimethyl-hexanoic acid	2.2	12	20	20
2 (3R,4S)3-Aminomethyl- 4,5-dimethyl-hexanoic acid	1.7	58	20	0
3 (3R,4R)3-Aminomethyl- 4,5-dimethyl-hexanoic acid	0.022	204	100	100
4 3-Aminomethyl-5- methylheptanoic acid	0.092	79	60	100
5 3-Aminomethyl-5- methyloctanoic acid	0.019	NT	40	100
6 3-Aminomethyl-5- methyldecanoic acid	0.150	NT	0	0
7 3-Aminomethyl-5- methylnonanoic acid	0.178	NT	40	80
8 3-Aminomethyl-5- methylundecanoic acid	0.163	NT	NT	
9 (3S,5R)-3-Aminomethyl- 5-methyl-heptanoic acid	On test	On test	80	100

-17-

Table 2 (cont)

Example	[³ H] GBP Binding (IC ₅₀ , μM)	Anxiolytic Activity* % Preg. Act.	Anticonvulsant % Protect*	
			1 h	2 h
1 (3S,5R)-3-Aminomethyl- 5-methyl-octanoic acid hydrochloride	0.012	160	100	100
2 (3S,5R)-3-Aminomethyl- 5-methyl-nonanoic acid hydrochloride	0.026	125.94	100	100
(3S,5R)-3-Aminomethyl- 5-methyl-decanoic acid	0.0297	105.59	100	100
(3S,5S)-3-Aminomethyl- 5-methyl-heptanoic acid	On test	On test	0	0
(3S,5S)-3-Aminomethyl- 5-methyl-octanoic acid	1.2	15.6	0	20
(3S,5S)-3-Aminomethyl- 5-methyl-nonanoic acid	On test	On test	0	0
3-Aminomethyl-5- methyl-6-phenyl- hexanoic acid	9.08	NT	0	0
3-Aminomethyl-5,7,7- trimethyl-octanoic acid	>10	NT	NT	
(S)-3-Aminomethyl-5- methyl-octanoic acid	0.0126	135.38	100	100
3-Aminomethyl-5,7- dimethyl-octanoic acid	0.359	NT	NT	

498

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogot3, D.C.,

Abogado
CARLOS R.OLARTE.

ASUNTO	Radicaci3n	04095022
	Tr3mite	002
	Evento	001
	Actuaci3n	430
	Oficio	- 10756
	Folios	011

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
V3a Nacional	☐		
V3a PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/IB03/00976
Fecha de Presentaci3n Internal.	17 de Marzo de 2003.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripci3n: Folios: 6 a 127 (como se radic3 inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 231 a 244 (como se radic3 inicialmente).
493 a 495 primera modificaci3n.
- 1.3. Prioridad: Folio 1 (28 de Marzo de 2002, US60/368,413
- 1.4 . Respuesta del solicitante: Folios 486 a 492.

2. Objeto de la invenci3n

T3tulo de la solicitud: Amino3cidos con afinidad por la prote3na α 2 δ .
El objeto de la presente solicitud de patente de invenci3n consiste en:
B-amino3cidos.

Reivindicaciones 1- 4, 6, 8: Compuesto de fórmula IA.



Reivindicaciones 5,7,9, : Una composición farmacéutica que los contiene.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer compuestos caracterizados por unirse a la subunidad alfa -2-delta ($\alpha 2\delta$) de un canal de calcio, útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos craneales, sofocos, adicciones al alcohol, migraña , artritis, síndrome de intestino irritable, dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor de cabeza vascular, cefalea del seno, trastornos inflamatorios , trastornos neurodegenerativos (apoplejía, traumatismo cerebral y afixia), Parkinson, Alzheimer, demencia entre otros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : C07C229/08; A61K31/195; A61P1/00; A61P25/00; C07C229/28.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 28 de Marzo de 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9840055	ANTI-EPILEPTOGENIC AGENTS	17 de Septiembre de 1998.
D5	WO0187821	BRANCHED AMINO ACIDS	22 de Noviembre de 2001.
D6	EP0678788	NON-CORROSIVE PHOTORESIST STRIPPING COMPOSITION	25 de Octubre de 1995.
D8	WO0076958	MONO-AND DISUBSTITUTED 3-PROPYL GAMMA-AMINO BUTYRIC ACIDS.	21 de Diciembre del 2000.

sol

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

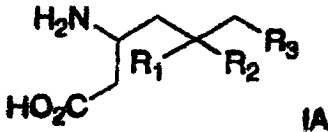
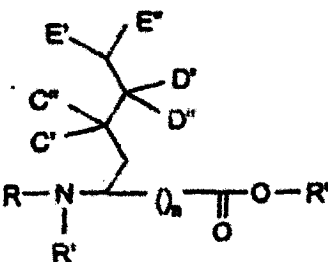
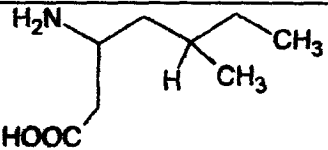
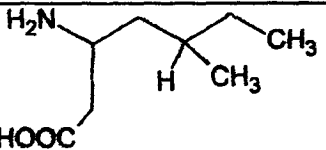
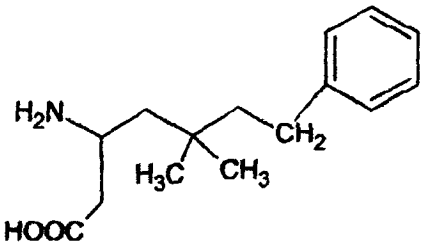
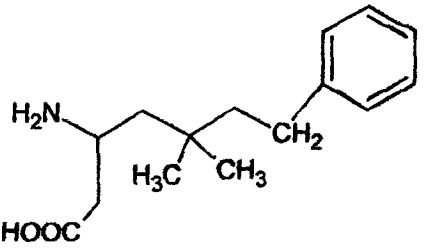
4.1. Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 04089532, se refiere a:
Compuestos de fórmula general (I)

Para las reivindicaciones 1- 4, 6, 8.

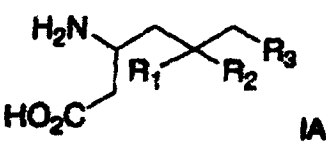
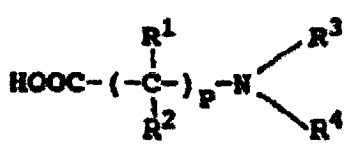
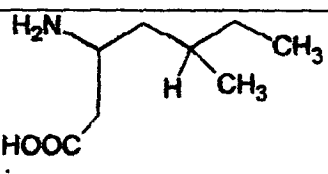
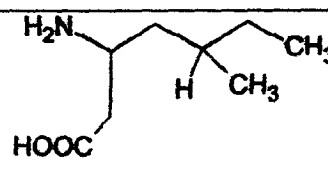
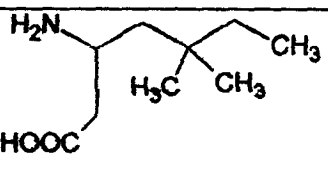
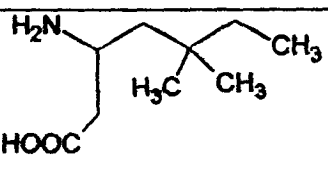
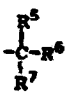
D5 (folios 445-450) enseña aminoácidos utilizados para la preparación de péptidos no naturales y peptidimiméticos.

SOLICITUD	D5
 IA	 D5
 En donde : R1 es hidrógeno. R2 es alquilo de C1-3 y R3 es alquilo C1-6	 En donde : R,R',R'' son hidrógeno. C'' es alquilo de C1-6 C', D', D'', E', E'' son hidrógeno () es un grupo metileno y n es 1.
 En donde : R3 es fenil- alquilo de C1-3 R1 y R2 son alquilo C1-3.	 En donde : R,R',R'' son hidrógeno. C' y C'' son alquilo de C1-6 D', D'', E', son hidrógeno E'' es Ar alquil C0-6 () es un grupo metileno y n es 1.

Estos compuestos específicos de la anterioridad D5 (Folio 447, líneas 9-23 , folio 448 líneas 7-15) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes. Si se mira el aparte descriptivo de dicha anterioridad, se puede apreciar que puede haber más compuestos idénticos a compuestos de la actual solicitud, al hacer los correspondientes reemplazos de grupos sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1-4,6,8 era conocido en D5 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de novedad.

D6 (folios 451-453) enseña aminoácidos utilizados en composiciones fotoresistentes no corrosivas.

SOLICITUD	D6
 IA	
 En donde : R₁ es hidrógeno. R₂ y R₃ son alquilo	 En donde : R³ y R⁴ son hidrógeno. p es 2.  En el p1, R¹ es hidrógeno y R² es donde : R⁵ y R⁷ son hidrógeno y R⁶ alquilo en en el p2 R¹ y R² son hidrógeno.
 En donde : R₁, R₂ y R₃ son alquilo	 En donde : R³ y R⁴ son hidrógeno. p es 2.  En el p1, R¹ es hidrógeno y R² es donde R⁵ y : R⁷ son hidrógeno y R⁶ es alquilo en en el p2 R¹ y R² son hidrógeno.

Estos compuestos específicos de la anterioridad D6 (Folio 453, líneas 35-50) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1-4,6,8 era conocido en D6 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de novedad.

4.2 Nivel inventivo.

El documento del estado de la técnica más cercano es D8 (Folios 459-466) que enseña derivados de gamma aminoácidos que muestran afinidad por la subunidad

($\alpha 2\delta$) útiles en el tratamiento de desórdenes neurodegenerativos como Alzheimer, Parkinson, afixia, enfermedad cerebrovascular, pánico crónico, depresión, insomnio, Artritis, epilepsia entre otros.

La diferencia con D8 es que en esta solicitud los compuestos son derivados de β -aminoácidos.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano; porque estos compuestos no presentan una mayor afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$.

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud que consiste en necesidad de proveer compuestos caracterizados por unirse a la subunidad alfa -2-delta ($\alpha 2\delta$) de un canal de calcio, útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos craneales, sofocos, adicciones al alcohol, migraña, artritis, síndrome de intestino irritable, dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor de cabeza vascular, cefalea del seno, trastornos inflamatorios, trastornos neurodegenerativos (apoplejía, traumatismo cerebral y afixia), Parkinson, Alzheimer, demencia entre otros, se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares de derivados de aminoácidos es decir gamma aminoácidos. De manera que los nuevos compuestos son una alternativa a los compuestos conocidos porque no presentan una mayor afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$.

El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D8 y D1 (Folios 416-439, que enseña compuestos derivados de β -aminoácidos útiles en la inhibición de desórdenes convulsivos como la epilepsia), hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar los derivados de gamma aminoácidos de D8 por los derivados de β -aminoácidos de D1 y así lograr los compuestos reivindicados que no parecen presentar una mayor afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$.

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

La composición farmacéutica que contienen el compuesto reivindicado (reivindicaciones 5,7,9), carece de nivel inventivo porque el componente que los caracteriza no es inventivo.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- En cuanto a los argumentos enunciados por el señor solicitante en cuanto al análisis de patentabilidad y se habla de los documentos más específicamente en este caso D5 y D6 *"ninguno de los β -aminoácidos divulgados en los documentos mencionados, considera una sustitución del carbono β correspondiente a una cadena de propilo que presenta en el carbono 2 por lo menos un alquilo opcionalmente sustituido por fluor (R1 Y R2) y en el carbono 3 una sustitución tal como R3"* esta dependencia se declara lo siguiente.

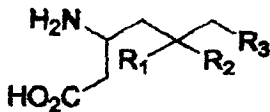
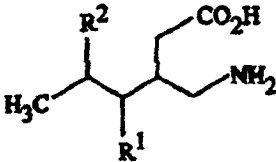
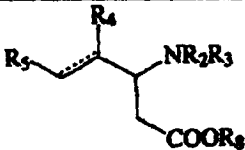
Según el artículo 16 la decisión 486 en donde se enuncia:

Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

"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"

Como es declarado por la decisión 486, los documentos D5 y D6 según el análisis de patentabilidad realizado muestra claramente que dichos documentos si afectan la novedad de la presente solicitud. Si se mira la reivindicación 1 y el aparte descriptivo de cada documento, al hacer las sustituciones respectivas sobre las fórmulas enunciadas en cada uno (como se ve en el análisis de novedad en el numeral 5.1), se obtienen los compuestos con las características que se encuentran dentro del alcance de la presente solicitud.

En cuanto al análisis de nivel inventivo se realizará los siguientes cuadros comparativos.

SOLICITUD	D2	D1
 REIVINDICACION 1. R1 y R2 son hidrógeno o alquilo (C1-3) opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de carbono. R3 Es alquilo C1-3, cicloalquilo C3-6, cicloalquilo C3-6- alquilo C1-3, fenilo, fenil-alquilo C1-3 o fenil-NH-, en donde cada alquilo y fenilo es opcionalmente sustituido. Los compuestos de la actual solicitud se caracterizan por unirse a la subunidad alfa -2-delta (α2δ) de un canal de calcio, útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, , epilepsia, trastornos craneales, sofocos, adicciones al alcohol, migraña, artritis, síndrome de intestino irritable, dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor de cabeza vascular, cefalea del seno, trastornos inflamatorios, trastornos neurodegenerativos (apoplejía, traumatismo cerebral y afexia), Parkinson, Alzheimer, demencia entre otros	 REIVINDICACION 1. R1 es hidrógeno. R2 es alquilo de C1-8, fenilalquil, cicloalquilalquil. Los compuestos que se caracterizan por unirse a la subunidad alfa -2-delta (α2δ) de un canal de calcio, útiles en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, , epilepsia, trastornos craneales, sofocos, adicciones al alcohol, migraña, artritis, síndrome de intestino irritable, dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor de cabeza vascular, cefalea del seno, trastornos inflamatorios, trastornos neurodegenerativos (apoplejía, traumatismo cerebral y afexia), Parkinson, Alzheimer, demencia entre otros	 REIVINDICACION 50y Folio 422. Beta aminoácidos de fórmula VI. R2, R3, R4 Y R8 son hidrógeno. R1 es alquilo, según la definición para alquilo de los folios 426-427 para alquilo, este incluye cicloalquilalquil, aralquilo, arilamino.

Haciendo sustituciones correspondientes tenemos:

SOLICITUD	D2	D1
En donde R3 y R1 son alquilo (metilo) y R2 es hidrógeno Acido (3S,5R)- 3-amino-5-metil heptanoico	En donde R2 es alquilo (etilo) y R1 es hidrógeno Diferencia con la actual solicitud Acido heptanoico 3-(amino-metil)-5-metil	R2 , R3, R4 Y R8 son hidrógeno.R5 es alquilo (etilo) Diferencia con la actual solicitud Acido -3-amino-heptanoico
En donde R3 y R1 son alquilo (etilo) y R2 es hidrógeno Acido (3S,5R)- 3-amino-5-metil-octanoico.	En donde R2 es alquilo (propilo) y R1 es hidrógeno Diferencia con la actual solicitud Acido (3S,5R)- 3-(amino-metil)-5-metil octanoico.	R2 , R3, R4 Y R8 son hidrógeno.R5 es alquilo (propilo) Diferencia con la actual solicitud Acido -3-amino-octanoico
En donde R3 y R1 son alquilo (propilo) y R2 es hidrógeno Acido (3S,5R)- 3-amino-5-metil-nonanoico.	En donde R2 es alquilo (butilo) y R1 es hidrógeno Diferencia con la actual solicitud Acido (3S,5R)- 3-(amino-metil)-5-metil nonanoico	R2 , R3, R4 Y R8 son hidrógeno.R5 es alquilo (butilo) Diferencia con la actual solicitud Acido -3-amino-nonanoico.

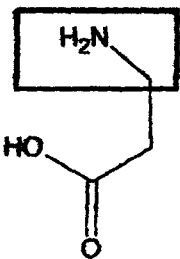
Comparación de datos.

SOLICITUD	D2	
Acido (3S,5R)- 3-amino-5-metil heptanoico $\alpha 25$ IC ₅₀ (nM) <u>65</u>	Acido 3-(amino-metil)-5-metil heptanoico $\alpha 25$ IC ₅₀ (nM) <u>0.092</u> (tabla 1, folio 464, último compuesto)	
Acido (3S,5R)- 3-amino-5-metil octanoico. $\alpha 25$ IC ₅₀ (nM) <u>146</u>	Acido (3S,5R)- 3-(amino-metil)-5-metil octanoico clorhidrato $\alpha 25$ IC ₅₀ (nM) <u>12</u> (tabla 2, folio 498, compuesto # 1)	Acido 3-(amino-metil)-5-metil octanoico $\alpha 25$ IC ₅₀ (nM) <u>19</u> (tabla 2, folio 497, compuesto # 5)
Acido (3S,5R)- 3-amino-5-metil nonanoico. $\alpha 25$ IC ₅₀ (nM) <u>58</u>	Acido (3S,5R)- 3-(amino metil)-5-metil nonanoico. clorhidrato $\alpha 25$ IC ₅₀ (nM) <u>26</u> (tabla 2, folio 496, compuesto # 2)	Acido- 3-amino-5-metil nonanoico. $\alpha 25$ IC ₅₀ (nM) <u>178</u> (tabla 2, folio 497, compuesto 7)

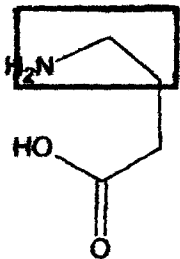
Como es declarado en la decisión 486 en cuanto a la evaluación de nivel inventivo,

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.

Como se puede ver claramente la diferencia de D8 con la actual solicitud es la resaltada en el recuadro.



Solicitud



D8

Comparando los resultados obtenidos y aportados por el solicitante en el folio 490 para la actual solicitud con los datos reportados en D8, se demuestra que la solución al problema técnico ya se había solucionado con los aminoácidos conocidos en el estado del arte e incluso para la mayoría de los casos específicos reseñados aquí, los gamma aminoácidos , estructuralmente similares a los beta aminóácidos reivindicados presentan una mejor actividad con respecto a estos y adicionalmente se encuentra dentro de los rangos establecidos por el solicitante (IC50 <1000nm)

En este sentido el análisis de nivel inventivo es válido a la falta de un resultado sorprendente o inesperado, ya que para el experto en la materia sería obvio combinar las enseñanzas de los documentos de D8 y D1, para obtener más compuestos derivados de aminoácidos que cumplan una misma función.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9840055	1-9	Nivel inventivo
D5	WO0187821	1-4,6,8	Novedad
D6	EP0678788	1-4,6,8	Novedad
D8	WO0076958	1-9	Nivel inventivo

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

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 1861	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
-------------------------------------	--