



No. 11-177208- -00012-0000

Fecha: 2013-11-12 17:23:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 23

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas

Re: Expediente No. 11-177.208

Solicitud de Patente de Invención titulada: “SULFONAMIDAS HETEROCÍCLICAS,
USOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS”

Solicitante: PFIZER INC

Nuestra Ref.: P2011/000219

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 56764, notificada por edicto desfijado el 01 de noviembre de 2013.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio con 14 reivindicaciones (capítulo reivindicatorio radicado el 22 de agosto de 2013, en respuesta al primer examen de fondo expedido el 23 de abril de 2011). Según la Resolución No. 56764, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

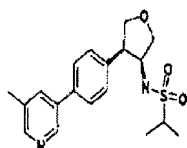
2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o aquellas que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

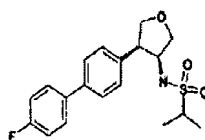
3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

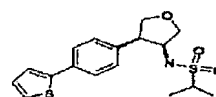
3.1. a- En general, la SIC insiste en que la solicitud de patente W02007090840 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención toda vez que dicho documento ya había divulgado la existencia de compuestos derivados de 3-(2- propilsulfonilamino) tetrahidrofurano, moduladores de receptores de glutamato, correspondientes a las fórmulas:



(Ej. 6)



(Ej. 7)



(Ej. 12)

o sus sales y composiciones que los incluyen.

De acuerdo con el contenido de la Resolución N°56764, la diferencia entre la invención de la Reivindicación 1 y la composición de D1, consiste en que este último documento no divulga la presencia del grupo enlazante Z.

Según el Despacho, el efecto que se logra al incluir el enlazante Z correspondiente a un grupo -O- es que proporcionan compuestos alternativos como moduladores de receptores de glutamato inotrópicos subtipo AMPA. En vista del efecto antes mencionado, el Despacho concluye que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para proporcionar compuestos alternativos como moduladores de receptores de glutamato inotrópicos subtipo AMPA?

En opinión del Despacho, la solución planteada en la presente solicitud, que se basa en la presencia del grupo -O- como enlazante Z, no conlleva un efecto técnico sorprendente, por lo que la SIC concluye que una persona normalmente versada en la materia, esperaría que al incluir un grupo enlazante poco voluminoso en los compuestos conocidos de la anterioridad D1, se obtendrían compuestos que podrían mantener el efecto modulador sobre los receptores de glutamato tipo AMPA, que ya era proporcionado por los compuestos conocidos según el documento D1.

b- Adicionalmente, en referencia mis argumentos de la solicitante, según los cuales ninguno de los compuestos del documento D1 menciona un puente de oxígeno entre el anillo de fenilo y el de tetrahidrofurano y que por lo tanto requiere que *“se indique cómo una persona medianamente versada en la materia habría incluido tal puente de oxígeno a partir de D1”* referenciando además que los datos de EC_{50} para los compuestos del documento D1 corresponden a valores iguales o menores a 100 μM según los resultados del flujo de fluorescencia de calcio, mientras que los compuestos de la invención reportan para el ensayo AMPA valores menores a 10 μM , la SIC responde que si bien el documento D1 no presenta ninguna sugerencia que indique a una persona normalmente versada la inclusión de un puente de oxígeno entre los anillos de fenilo y tetrahidrofurano, no se presenta evidencia que bajo las mismas condiciones los compuestos de la presente invención presenten un efecto técnico sorprendente con respecto a los compuestos ya conocidos en el estado de la técnica. Lo anterior teniendo en cuenta que la solicitud establece que para los compuestos reclamados se determinaron valores de EC_{50} (ver págs. 120 a 123 de la descripción; radicado N° 11-177208-00000-0000) y el documento D1 establece valores de pEC_{50} iguales o mayores a 4.0 (EC_{50} menor o igual a 100 μM). Sin embargo D1 establece que el límite de detección para pEC_{50} en esta prueba se encuentra entre 3.5 y 4.0; y tal como lo señala la solicitante, no es posible comparar dichas pruebas.

En conclusión, no se incluye una prueba comparativa realizada bajo las mismas condiciones para los compuestos de la invención y los compuestos del estado de la técnica, por lo que no es posible establecer que los compuestos conocidos en el estado de la técnica (que presentan valores de EC_{50} menores o iguales a 100 μM) no presentan igualmente valores de EC_{50} para inhibición de receptores de glutamato inotrópicos subtipo AMPA menores a 10 μM . De manera que el nivel de actividad de los compuestos de la solicitud estudiada no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz de lo enseñado en el documento D1.

En vista de los argumentos expuestos, el Despacho afirma que los argumentos no desvirtúan de manera alguna las objeciones de patentabilidad.

3.2. En primer lugar, deseo aclarar que la afirmación: *“Los compuestos de la presente invención muestran valores de EC_{50} en el ensayo AMPA **menores a 10 μM** (Tabla 3, páginas 120 a 123), que no es posible comparar con los resultados de D1, pues en dicho documento se muestran resultados EC_{50} en el ensayo de fluorescencia de flujo de calcio”*, contenida en mi respuesta al primer examen de fondo, ha sido interpretada de manera incorrecta por la SIC, pues tal aseveración no surge del hecho que las condiciones del ensayo empleado para analizar la capacidad de los compuestos de la presente invención sean diferentes a las condiciones del ensayo empleado para probar los compuestos de D1, como al parecer entiende el Despacho.

El significado de mi argumento se refiere a que los valores de EC_{50} iguales o menores a $100\mu M$ reportados para los 12 ejemplos ilustrados en D1, no son comparables con los resultados sorprendentes obtenidos con los compuestos de la presente invención, los cuales son 10 veces menores a los obtenidos con los compuestos de D1 e incluso, en algunos casos el EC_{50} es inferior a $1\mu M$, lo que llevaría a establecer que el EC_{50} es 100 veces menor a los valores establecidos para los compuestos de D1. Estos resultados sorprendentes e inesperadamente bajos exigieron que el solicitante tuviera que realizar un ensayo con un límite de efectividad de detección más bajo, es decir más sensible que el empleado en el ensayo de D1.

Ahora bien, el estudio detallado de D1 y de la presente solicitud debería evidenciar al Despacho que las condiciones de dichos ensayos NO son diferentes y de hecho, los datos son comparables entre sí, como lo demuestro a continuación:

a- De nuevo, es incorrecta la afirmación que las condiciones de prueba de los compuestos de D1 y los de la presente invención son diferentes. Como lo podría entender cualquier persona medianamente versada en la materia, los dos ensayos miden la capacidad de los compuestos para potenciar la respuesta de glutamato mediante la inhibición de receptores de glutamato inotrópicos subtipo AMPA y se determinan de los valores pEC_{50} o EC_{50} mediante el uso de colorantes fluorescentes indicadores de calcio, tales como Fluo4.

En ambos documentos el ensayo de fluorescencia de flujo de calcio fue realizado en placas de 384 pozos, preparadas con monocapas confluentes de células; el tapón de ensayo y el medio de cultivo comprenden los mismos componentes y las placas con las células son incubadas por 60 minutos con FLUO-4M, que es entonces convertido a FLUO-4 por las esterasas intracelulares, que son incapaces de salir de la célula. Tanto en el ensayo de D1 como en el de la presente invención los compuestos de la invención (o compuestos de referencia tales como ciclotiazida) se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración madre y los resultados son obtenidos mediante el uso de un dispositivo FLIPR y se analizan empleando los mismos controles positivos y negativos.

Ahora bien, aunque D1 se refiere a valores pEC_{50} y la presente solicitud mide valores EC_{50} , esto no marca una diferencia al momento de comparar los resultados, pues cualquier persona versada en la materia sabe que los valores pEC_{50} son el logaritmo negativo de EC_{50} . Por tanto, si EC_{50} es $1\mu M$ ($10^{-6} M$), el $\log(EC_{50})$ es -6 y el pEC_{50} es 6. Así las cosas, para el caso que nos ocupa, si el valor de pEC_{50} reportado en D1 es igual o mayor a 4, el EC_{50} es menor o igual a $100\mu M$.

b- Evidentemente, la SIC se equivoca cuando afirma que:

“el solicitante no presenta evidencia que bajo las mismas condiciones los compuestos de la presente invención presenten un efecto técnico sorprendente con respecto a los compuestos ya conocidos en el estado de la técnica. Lo anterior teniendo en cuenta que la solicitud establece que para los compuestos reclamados se determinaron valores de EC_{50} (Ver págs. 120 a 123 de la descripción; radicado N° 11-177208-00000-0000). El documento D1 establece valores de pEC_{50} iguales o mayores a 4.0 (EC_{50} menor o igual a $100\mu M$). Sin embargo dicho documento establece que el límite de detección para pEC_{50} en esta prueba se encuentra entre 3,5 y 4,0; y tal como lo señala la solicitante no es posible comparar dichas pruebas. Motivo por el cual al no presentarse una prueba comparativa realizada bajo las mismas condiciones para los compuestos de la invención y los compuestos del estado de la técnica, no es posible establecer que los compuestos conocidos en el estado de la técnica (que presentan valores de EC_{50} menores o iguales a $100\mu M$), no presentan igualmente valores de EC_{50} para inhibición de receptores de glutamato inotrópicos subtipo AMPA menores a $10\mu M$. De manera que el nivel de actividad de los compuestos de la solicitud estudiada no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz de lo enseñado en el documento D1.” (Mi énfasis)

Llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre el hecho que tanto la prueba de D1 como la realizada por el solicitante evalúan la concentración media eficaz máxima (CE_{50}) para inhibición de receptores de glutamato inotrópico subtipo AMPA y el que se aumente la sensibilidad de la prueba no haría que un compuesto cambie su comportamiento y presente unos valores de EC_{50} menores. Los compuestos de D1 no muestran valores de pEC_{50} en el ensayo AMPA mayores a 5, por lo que la confiabilidad de los resultados era adecuada empleando un límite de detección de un pEC_{50} en la región de 3,5 a 4. Por el contrario, y dado los bajos valores de EC_{50} alcanzados por los compuestos de la presente solicitud, si los ensayos de la presente solicitud se realizaran empleando un límite de detección entre 3,5 y 4, el grado sensibilidad de la prueba no permitiría detectar el valor correcto de EC_{50} para los compuestos de la presente invención, pues las magnitudes requeridas del pEC_{50} para establecer el valor de EC_{50} de los compuestos reivindicados son mayores, del orden de 5 a 7. Por lo tanto, no es acertado asegurar, como lo realiza la SIC, que las condiciones de los ensayos realizados para evaluar los compuestos de D1 sean tan diferentes y que no sea posible efectuar una comparación entre los valores EC_{50} de los compuestos de D1 y los valores EC_{50} de los compuestos de la presente invención.

c- Sumado a lo anterior, D1 indica que el ensayo “se cree que tiene un límite de detección efectiva de pCE_{50} en la región de 3,5-4,0 debido a las limitaciones de solubilidad del compuesto.” (D1, página 32, líneas 6-7, -mi traducción, mi énfasis-).

De lo anterior es evidente que los compuestos de D1 presentan unas limitaciones de solubilidad que son superadas por los compuestos de la presente invención, cuyos resultados demuestran que no tienen limitaciones para ser evaluados con un límite de detección entre 6 y 8, pues se reportan valores de EC₅₀ de 6,15 µM (compuesto 9) a <0,010 µM (compuesto 16).

d- Así las cosas, para los compuestos de la presente invención, emplear un ensayo menos sensible para evaluar el EC₅₀ llevaría a imprecisiones inevitables por falta de una magnitud adecuada, mientras que el uso de un ensayo muy sensible para evaluar los compuestos de D1 no sería posible por las limitaciones de solubilidad que menciona D1 y sería poco práctico.

Con el fin de hacer evidente lo improcedente de los argumentos de la SIC, se aclara que utilizar un límite de detección entre 3.5 y 4.0 para medir los resultados de los compuestos reivindicados es como usar un cinta métrica de 100cm para medir un objeto cuya longitud es menor al milímetro, como el Despacho debería comprenderlo, dicha cinta no permitiría determinar la longitud de dicho objeto, por lo que será necesario utilizar un instrumento que tenga mayor sensibilidad.

En vista de los argumentos ya mencionados y retomando lo dicho en ocasión a la respuesta a la acción de fondo, se reitera que el documento D1 solamente ilustra 12 ejemplos de compuestos derivados de *N*-(4-feniltetrahydrofuran-3-il)propano-2-sulfonamidas (los cuales sólo se diferencian entre sí por la naturaleza del grupo Ar), y ninguno de los ejemplos o modalidades de D1 mencionan un puente de oxígeno entre el grupo fenilo y el grupo tetrahydrofurano sustituido.

Así entonces, de ninguna manera el arte previo sugiere o enseña a la persona medianamente versada en la materia que podía o debía incluir un puente de oxígeno entre el anillo B y el anillo que contiene el grupo X para obtener compuestos con mejor solubilidad y mayor capacidad para potenciar la respuesta de glutamato.

Dado que las únicas modificaciones previstas por D1 se encuentran en el grupo Ar, las enseñanzas y sugerencias de este documento habrían guiado a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar compuestos derivados de la Fórmula (I) manteniendo el grupo *N*-(4-feniltetrahydrofuran-3-il)propano-2-sulfonamida, haciendo imposible el desarrollo de la presente invención.

Considerando lo establecido en los párrafos previos vale la pena preguntarse ¿cómo o por qué, a partir de las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia incluiría un puente de oxígeno entre los grupos fenilo y tetrahydrofurano? Es más, ¿qué información de D1 permite al Despacho llegar a tal conclusión? La razón es sólo una, el Despacho está haciendo un análisis retrospectivo, partiendo de las enseñanzas que divulga la solicitud bajo análisis y la totalidad

de los argumentos expuestos a lo largo de la Resolución N°56764 son el resultado de un examen retrospectivo (“hindsight” ó “a posteriori”) y de afirmaciones erradas como se demuestra a continuación:

i) En primer lugar, el problema objetivo de la presente invención no era modificar compuestos divulgado en D1 para lograr compuestos alternativos como moduladores de receptores de glutamato inotrópicos subtipo AMPA, como equivocada y subjetivamente afirma el Despacho.

Teniendo en cuenta los valores de EC₅₀ de los compuestos de D1, el problema técnico debería ser entendido de la siguiente manera: “¿Cómo proporcionar compuestos **con alta solubilidad y mayor capacidad de modulación de los receptores glutamato inotrópicos subtipo AMPA?**”

Basándonos en dicho problema, es evidente que D1 no enseña de ninguna manera cómo obtener compuestos con mayor capacidad de los que precisamente éste mismo documento divulga. Además, D1 no sugiere que las moléculas que allí se divulgan deban ser modificadas, ni aporta enseñanzas o sugerencias que lleven a pensar que dicha modificación debía ser la inclusión de un puente de oxígeno entre los grupos fenilo y tetrahidrofurano y aún menos permitía derivar de manera obvia que justo dicha inclusión de oxígeno permitiría obtener compuestos **con una mayor capacidad de modulación de los receptores glutamato inotrópicos subtipo AMPA que la mostrada por los compuestos divulgados en D1.**

ii) En vista de los argumentos señalados anteriormente, resulta oportuno recordarle al Despacho que la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio señala:

*“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, **a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva.** Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. **El Despacho de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.***

*Es decir, el estado de la técnica se debe examinar **sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada.** La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.*

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, el Despacho de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante.”¹ (Mi énfasis).

iii) Considerando los lineamientos citados de la misma SIC y aplicándolos al caso que nos ocupa, es un hecho que sin el beneficio de la enseñanza de la presente solicitud, es decir sin haber conocido la información divulgada en la presente solicitud, el experto en la materia que buscara desarrollar un compuesto con mayor capacidad moduladora de los receptores glutamato inotrópicos subtipo AMPA, habría podido pensar en miles de modificaciones posibles, pero siguiendo las enseñanzas allí descritas, habría tratado de dejar intacto el grupo *N*-(4-feniltetrahidrofuran-3-il)propano-2-sulfonamida, pues en D1 la sugerencia directa es que tal sistema no debería ser cambiado.

Sumado al hecho que la modificación de por sí no era obvia, menos aún era obvio suponer que precisamente la inclusión de un puente de oxígeno entre los grupos fenilo y tetrahidrofuranilo y no otro cambio de la estructura de D1, sería el que daría origen a compuestos con mejor capacidad moduladora que los compuestos de D1.

iv) Por lo tanto, resulta absolutamente sorprendente que el compuesto de la fórmula definida en la reivindicación 1 presente la ventaja de tener un valor de EC₅₀ al menos 10 veces menor que la capacidad mostrada por los compuestos de D1, cuyo cálculo de los valores de EC₅₀ son del orden de igual o menor a 100µM.

En conclusión, las Reivindicaciones 1 a 14 son inventivas, pues una persona del oficio normalmente versada en la materia no habría estado motivada a partir de la información de D1, a incluir un puente de oxígeno entre los grupos fenilo y tetrahidrofuranilo de los compuestos reportados en D1 y esperar que exista la probabilidad razonable de mejorar exitosamente la capacidad moduladora del compuesto de D1, como resultado de tal cambio.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.6.3 Página 76. Relativo al Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

v) Carece de razones técnicas la posición de la SIC cuando concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia habría incluido tal puente, **sin razón ni motivación técnica alguna.**

Dado que a la fecha el Despacho no ha explicado por qué un técnico versado en la materia tomaría los documentos de D1 y entre todas las posibles modificaciones que podrían realizarse al compuesto de D1 habría optado por la estructura de la fórmula I de la presente solicitud, **el solicitante insiste en requerir que el Despacho indique por qué razón una persona medianamente versada en la materia habría incluido tal puente de oxígeno a partir de D1.**

Adicionalmente, **se solicita a ese Despacho explicar** a partir de qué información o conocimiento aportado por D1 era obvio que al incluir el puente de oxígeno en la posición que se precisa en el compuesto de fórmula I de la presente solicitud, se esperaría que dicho compuesto tuviera un mejor comportamiento en relación con la capacidad moduladora del receptor AMPA.

Igualmente, **se solicita a ese Despacho que explique** por qué razón la disminución de 10 veces o más del valor de EC_{50} y la alta solubilidad de los compuestos de la presente invención, no son considerados efectos inesperados, sorprendentes y una evidencia suficiente de nivel inventivo.

Respecto a los argumentos del Despacho, señalando que **los datos comparativos que indican un efecto sorprendente no son comparables**, pues los ensayos efectuados son distintos, el solicitante ha demostrado que **tal afirmación no es correcta**, pues en D1 y en la presente invención se efectúa el ensayo de fluorescencia de flujo de calcio para establecer la capacidad moduladora de los compuestos. Aunque en D1 se mida el pEC_{50} y en la presente invención se registren valores de EC_{50} , tal diferencia no impide que se efectúe una comparación, pues cualquier persona versada en la materia está en la capacidad de convertir valores pEC_{50} a valores EC_{50} . Indudablemente, una mejora en los valores de EC_{50} que se reducen de $100\mu M$ a $10\mu M$ o menos, por la presencia de un puente de oxígeno entre el anillo de fenilo y el de tetrahidrofurano, resulta un efecto absolutamente sorprendente, inesperado e impredecible para cualquier persona versada en la materia.

f- Complementando los argumentos antes expuestos, el solicitante desea presentar a consideración de ese Despacho el Reporte de Examen Preliminar Internacional Capítulo I (ANEXO 1), realizado para las reivindicaciones con las que originalmente se presentó la solicitud, el cual se basa en la opinión escrita emitida por la Oficina Europea de Patentes, y que establece en la página 7, en relación con el nivel inventivo, que:

“El documento D1, que pueden ser considerado como la técnica anterior más cercana a la presente solicitud, describe derivados de 3-(2-propilsulfonilamino) tetrahydrofurano útiles para el tratamiento de la esquizofrenia. Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente solicitud se diferencian de los compuestos de D1 a través de la presencia de grupo Z entre el anillo de cojinete grupo X y el anillo B.

Por lo tanto, el problema a ser resuelto por la presente solicitud podría ser considerado como la provisión de otros derivados de 3-(2-propilsulfonilamino) tetrahydrofurano útiles para el tratamiento de la esquizofrenia.

Los resultados biológicos proporcionados en la Tabla 3 de la presente solicitud parecen indicar que algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula I en realidad solucionan el problema técnico antes mencionado.

Además, nada en la técnica anterior llevaba a una persona versada en la técnica a introducir el grupo espaciador Z entre el anillo del grupo X y el anillo B.

Sin embargo, se recuerda que la amplitud de las reivindicaciones debe ser tal que represente una generalización razonable de los ejemplos descritos y ser especialmente de tal manera, que cada compuesto que caiga dentro del alcance de las reivindicaciones en realidad proporcione una solución al problema subyacente de la invención. Un rápido vistazo a los compuestos ejemplificados y probados de la fórmula I revela que todos ellos tienen las siguientes características: $-Y-(C(R^7)_2)_q-$ es un enlace, Z es oxígeno, B es fenilo o piridina, R4 es hidrógeno, y R6 es $-SO_2^iPr$.

Si estas características son esenciales para el perfil de la actividad específica en la que se basa el reconocimiento de una actividad inventiva, las reivindicaciones deben limitarse consecuentemente...” (mi traducción, mi énfasis).

En vista de lo anterior, es evidente que la Oficina Europea considera que la invención tienen nivel inventivo, pero persistía en tal momento un inconveniente de amplitud de las reivindicaciones. Sin embargo, tal impedimento fue superado, puesto que las reivindicaciones fueron drásticamente limitadas mediante el Capítulo Reivindicatorio modificado de 14 reivindicaciones presentado el 22 de agosto de 2013, para restringir el alcance de la invención a los compuestos mencionados en la Tabla 3, que sin duda solucionan el problema técnico antes mencionado y son inventivos puesto

que nada en D1 llevaba a una persona versada en la técnica a introducir el grupo espaciador Z entre el anillo del grupo X y el anillo B.

Partiendo de las afirmaciones del Despacho europeo que reconoce el nivel inventivo de los compuestos que tienen el grupo espaciador Z y los datos de la Tabla 3, no se entiende por qué ante la misma información el Despacho colombiano considera que la introducción de dicho grupo era obvio y que los datos de la Tabla 3 no son comparables con los datos reportados en D1.

3.3. En conclusión y a la luz de los argumentos expuestos a lo largo de este memorial, es evidente que la SIC malinterpreta las enseñanzas del arte previo, como quedó demostrado, pero además, pasa malinterpreta las evidencias que comprueban el efecto técnico inesperado que se logra con los compuestos de la presente solicitud, además realizando un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada, sin ubicarse en el tiempo y el momento en que la presente invención fue desarrollada.

En conclusión, la SIC fundamenta la Resolución aquí recurrida en conclusiones equivocadas y apreciaciones subjetivas:

- el problema planteado por el Despacho no es el correcto, pues ignora las mejoras en la modulación que se logran con el compuesto aquí reivindicado;
- los resultados del ensayo efectuado en D1 no son comparables con los obtenidos en el ensayo realizado por el solicitante pues las condiciones del ensayo son distintas, lo cual no es cierto pues ambos ensayos de fluorescencia de flujo de calcio establecen la capacidad moduladora de los compuestos;
- como resultado de la percepción errada sobre los ensayos que establecen la EC_{50} de los compuestos de D1 y los compuestos de la invención, el Despacho ignora las evidencias que demuestran el efecto sorprendente e inesperado logrado y no reconoce que una reducción de 10 veces el valor de EC_{50} sea un evento sorprendente, inesperado y no obvio;
- el Examinador pasa por alto las limitaciones de solubilidad de los compuesto de D1, explícitamente mencionadas en el texto de dicha solicitud,
- se realiza un examen post facto o retrospectivo donde sin fundamento alguno se afirma que entre todos los posibles cambios que se podían realizar sobre los compuestos de D1, sería obvio, de la nada, incluir un puente de oxígeno entre el grupo fenilo y el grupo tetrahidrofurano;
- no se considera la información de los ejemplos, específicamente de la Tabla 3 (tenida en cuenta por el Despacho europeo), donde se evidencia la superioridad de la presente invención sobre los compuestos que se divulgan en D1.

Considerando los errores expuestos, resulta preocupante que la SIC aplique los criterios anteriormente señalados, pues contrario a las apreciaciones de la SIC, las invenciones en el campo farmacéutico corresponden a un “arte impredecible”, de tal forma que una persona del oficio normalmente versada en la materia no puede esperar o predecir razonablemente los efectos mejorados que surgen al incluir un puente de oxígeno entre el grupo fenilo y el grupo tetrahidrofurano, tal como ocurre en la fórmula I de la Reivindicación 1. Dichos efectos no pueden ser predichos a simple vista y sin que exista ninguna enseñanza en las anterioridades que motiven o indiquen, que justo esa variación, podría generar compuestos cuya concentración media eficaz máxima (CE₅₀) fuera 10 veces menor a la reportada para los compuestos de D1.

Si la SIC hubiera realizado un análisis acertado de las enseñanzas del arte previo y de los datos e información demostrando los efectos sorprendentes y mejorados señalados anteriormente, habría concluido que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado en D1 la información relevante para desarrollar inequívocamente los compuestos aquí reivindicados. Una conclusión contraria, como la que realiza la SIC, sólo evidencia un análisis donde la aplicación de método problema-solución no ha sido correcta, pues se han menospreciado las pruebas que demuestran la existencia de efectos técnicos inesperados, como se señaló anteriormente.

Si la SIC insiste en mantener su afirmación en cuanto a que las anteriores características son una derivación del estado del arte, **solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa** los hechos incluidos en el arte previo que conducirían inequívocamente a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar los compuestos que se precisan en la Reivindicación 1 de la presente invención y esperar que **se reduzca en al menos 10 veces la concentración media eficaz máxima (CE₅₀) de dichos compuesto.**

3.4. Finalmente, me permito señalar nuevamente que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado en Estados Unidos (US8278457) y Japón (JP5079933B).

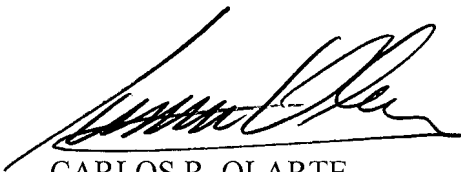
Aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones **sugieren el cumplimiento de dichos requisitos**, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad **y nivel inventivo** resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXOS:

- ANEXO 1: Reporte de Examen Preliminar Internacional Capítulo I.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SISTEMATIZADO

COPIA

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177208- 00009-0000

Fecha: 2013-08-22 16:35:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Zaava Ravid
Miguel R. Porras

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas

Re.: Expediente No. 11-177.208

Solicitud de Patente de Invención titulada: "SULFONAMIDAS HETEROCÍCLICAS,
USOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS"

Solicitante: PFIZER INC

Nuestra Ref.: P2011/000219

RESPUESTA AL OFICIO No. 6909, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 016

DE FECHA 23 DE ABRIL DE 2013

(PRIMER 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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 25 de mayo del 2012.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 4, 10 y 11;
- en la Reivindicación 1 se limitó el significado de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, m, p, q, A, B, Y y Z, y se eliminaron los sustituyentes w, R⁷ y R¹¹;
- se limitaron las definiciones de los grupos R¹ y R² en las nuevas Reivindicaciones 5 a 8 (antiguas Reivindicaciones 6 a 9) de acuerdo con las limitaciones efectuadas en la Reivindicación 1;
- se eliminaron los 10 compuestos específicos que se reclamaban en la antigua Reivindicación 13, y se introdujeron los compuestos de los Ejemplos 1 a 7, 10, 11, 16, 17, 19, 23, 24, 28, 30 a 32, 35 a 38, y 40 a 42 del en la nueva Reivindicación 10;

- en la nueva Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 14) se modificó el nombre IUPAC del compuesto reclamado, pues en lugar de llamarse “{(3S,4S)-4-[4-(5-ciano-tiofen-2-il)-fenoxi]-tetrahidro-furan-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico”, ahora se llama “N-{(3S,4S)-4-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida”, y presentan la misma estructura;
- la nueva Reivindicación 13 corresponde a la antigua Reivindicación 15, en la que se ha incluido la referencia al número de reivindicaciones de la cual es dependiente;
- las nuevas Reivindicaciones 12 y 14 reclaman específicamente el compuesto del Ejemplo 4, y una composición farmacéutica que lo contiene.

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. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 contiene definiciones imprecisas como heteroarilo C₁₋₉ y heterocicloalquilo C₁₋₉, porque no existen grupos heteroarilo de 1 a 4 miembros ni grupos heterocicloalquilo de 1 o 2 miembros además no se especifica el tipo ni la cantidad de heteroátomos. Adicionalmente, las definiciones de los anillos A y B como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo abarcan un sinnúmero de compuestos que no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo;
- las definiciones de diferentes sustituyentes no están soportadas por el Capítulo Descriptivo. Únicamente se encuentra soporte para R¹= H, F, CN, OH, metilo, COOH, metoxi, etoxi, O-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -CF₃, dimetilamino, NHC(O)Me, -C(O)N(R⁸), R⁸= H, Me, ciclopropilo o alquil-C₁₋₄-S(O)₂-Me; n= 0, 1 o 2; A= fenilo, pirrolidino, tiofenilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo o quinolinilo; Y-(C(R⁷))₂= enlace; B= fenilo o piridinilo; m= 0; R² está ausente; Z= O; R³= H; X= O o CH; p= 0; R⁴ está ausente; R⁵= H; R⁶= -S(O)₂-isopropilo; t y s= 1 o uno de s o t es 1 y el otro 2. La Examinadora solicita limitar la definición de dichos sustituyentes a una generalización razonable de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo;

b- Llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como se explican en el punto 1 del presente memorial. Específicamente, en la Reivindicación 1 se limitaron las definiciones de los sustituyentes del compuesto de Fórmula I a lo reclamado en las antiguas Reivindicaciones 4, 10 y

11, así como, cada R¹ y cada R² es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(CO)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -N(R⁸)₂, -SO₂-N(R⁸)₂, o alquilo (C₁-C₆); R³ es hidrógeno; cada R⁴ es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno; R⁶ es alquil(C₁-C₆)-SO₂; R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o cicloalquilo (C₃-C₁₀); en los que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos halógeno; el anillo "A" es arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉) o heterocicloalquilo (C₁-C₉) de acuerdo a las páginas 9 a 11 del Capítulo Descriptivo; el anillo "B" es fenilo o piridilo; "X" es -O- o C(R⁴)₂; m es cero o uno; n es cero, uno, dos o tres; p es cero; y s es uno y t es uno; o uno de s o t es uno y el otro de s o t es dos. En particular, los grupos arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉) o heterocicloalquilo (C₁-C₉) están definidos como los grupos arilo C₆-C₁₀ es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o indanilo, heteroarilo (C₁-C₉) es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolinil, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofurilo o indolilo; y donde el heterocicloalquilo (C₁-C₉) es azetidínilo, tetrahydrofuranilo, imidazolidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, pirazolidínilo, tiomorfolinilo, tetrahydrotiazinilo, tetrahydro-tiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahydrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidínilo, cromanilo, isocromanilo o benzoxazinilo, por lo que su alcance es completamente claro para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

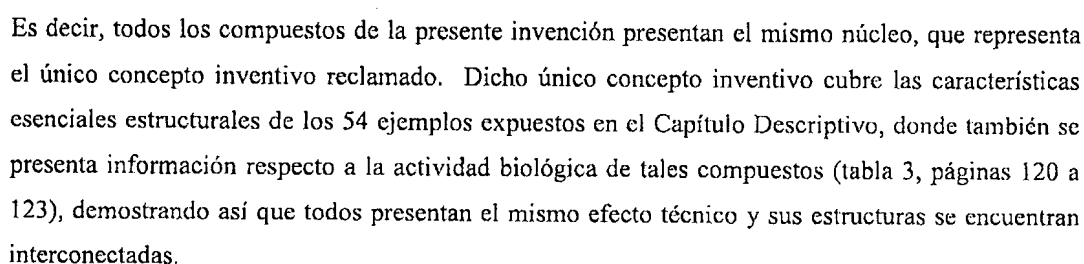
3. a- La Examinadora señala que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, pues se refiere a por lo menos a los siguientes cuatro grupos inventivos:

Grupo inventivo	A	B	Y-(C(R ³)) ₂ q	Z	t y s	R ⁶	X
1	Fenilo o tiofenilo	fenilo	enlace	O	1	-S(O) ₂ -isopropilo	O
2	Fenilo o tiofenilo	piridinilo	enlace	O	1	-S(O) ₂ -isopropilo	O
3	Fenilo o tiofenilo	fenilo	enlace	O	Uno de t y s es 1 y el otro es 2	-S(O) ₂ -isopropilo	CH
4	Fenilo o tiofenilo	piridinilo	enlace	O	Uno de t y s es 1 y el otro es 2	-S(O) ₂ -isopropilo	CH

Asimismo, la Examinadora argumenta que de acuerdo con lo reclamado en la Reivindicación 1, se encuentra un número indeterminado de grupos inventivos, los cuales me permito resumir en la siguiente tabla:

Grupo inventivo	A	B	Y	Z	t y s	X
5	Arilo o heteroarilo	arilo	ausente	O	1	O

b- Me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y las limitaciones que se realizaron sobre éste como se explican en los puntos 1 y 2.b del presente memorial. Así, la presente invención reclama específicamente compuestos derivados de la siguiente fórmula estructural:



Página 4 de 7

de fórmulas Markush consiste en que las estructuras derivadas de ésta compartan una estructura similar y un efecto técnico similar¹.

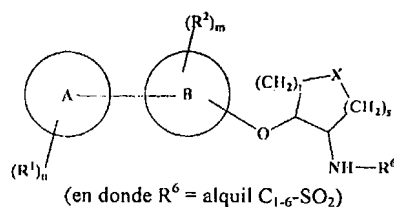
Adicionalmente, cabe resaltar en este punto que de insistirse en la falta de unidad inventiva de la presente invención, la Examinadora se verá en la obligación de demostrar mediante el suministro de información técnica que, por lo menos, la Fórmula Markush, con sus limitaciones resaltadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, incluye compuestos que no corresponden a la contribución técnica de la presente invención.

4. a- La Examinadora afirma que la patente WO2007/090840 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 divulga derivados de 3-(2-propilsulfonilamino)tetrahydrofurano útiles como moduladores de receptores. De manera similar, la Examinadora señala que la diferencia entre la presente invención y D1 es que la primera incluye el grupo Z en medio del anillo B y el anillo que incluye el grupo X mientras que la última no. Sin embargo, la Examinadora no encuentra que este grupo conceda un efecto técnico sorprendente o inesperado a los compuestos de la presente invención.

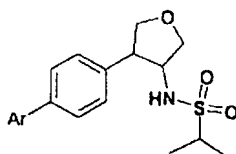
En consecuencia, la Examinadora deduce que el problema técnico que se desea resolver con la presente invención es la búsqueda de compuestos alternativos de D1 como moduladores de receptores glutamato. Finalmente, la Examinadora encuentra obvia la presente invención, pues la persona versada en la materia no tendría dificultad en incluir un grupo espaciador poco voluminoso en medio del anillo B y el anillo que incluye el grupo X y obtener el mismo efecto biológico.

b- En primer lugar, me permito resaltar la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que consiste específicamente en compuestos de la siguiente Fórmula, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus composiciones farmacéuticas, útiles como moduladores de receptores glutamato:



De otra parte, D1 divulga compuestos, sales o solvatos derivados de *N*-(4-feniltetrahydrofuran-3-il)propano-2-sulfonamidas, útiles para el tratamiento de la esquizofrenia de Fórmula (I):

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.3.4.3. Página 87. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_usuario/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf).



(I)

Tal y como se desprende de la Fórmula (I) de D1, y como se demuestra en los 12 Ejemplos ilustrados (los cuales sólo se diferencian entre sí por la naturaleza del grupo Ar), ninguno de los ejemplos o modalidades de D1 mencionan un puente de oxígeno entre el grupo fenilo y el grupo tetrahidrofurano sustituido. Es decir, el arte previo en ninguna parte de su contenido sugiere o enseña a la persona medianamente versada en la materia a incluir un puente de oxígeno entre el anillo B y el anillo que contiene el grupo X. Por el contrario, las enseñanzas y sugerencias de D1 habrían guiado a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar compuestos derivados de la Fórmula (I) manteniendo el grupo *N*-(4-feniltetrahidrofuran-3-il)propano-2-sulfonamida, haciendo imposible el desarrollo de la presente invención.

A la luz de las anteriores diferencias, vale la pena preguntarse ¿cómo a partir de las enseñanzas de D1 se le ocurriría a la persona medianamente versada en la materia incluir un puente de oxígeno entre los grupos fenilo y tetrahidrofuranilo? De hecho, ¿qué información de D1 le permite a la Examinadora llegar a tal conclusión? Así como la Examinadora concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia habría incluido tal puente, sin razón técnica alguna, la misma persona habría podido incluir cualquier otra modificación al núcleo que se muestra en D1, modificación que no enseña dicho documento. De continuar con tal posición, solicito respetuosamente a la Examinadora que indique cómo una persona medianamente versada en la materia habría incluido tal puente de oxígeno a partir de D1.

Adicionalmente, los ensayos de potenciador AMPA desarrollados en D1 no revelan ningún resultado de EC₅₀ que le sugiera a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar los compuestos de la presente invención para obtener una mayor modulación de los receptores glutamato. Tan es así, qué vale la pena preguntarse ¿cómo la persona medianamente versada en la materia sabría que al incluir el puente de oxígeno entre los grupos fenilo y tetrahidrofuranilo tendría alguna expectativa de éxito de que la actividad farmacológica en el mejor de los casos se mantendría?

Los resultados de fluorescencia de flujo de calcio de D1 muestran valores de EC₅₀ iguales o menores a 100µM para los 12 ejemplos ilustrados en dicho documento.

Los compuestos de la presente invención muestran valores de EC₅₀ en el ensayo AMPA menores a 10µM (páginas Tabla 3, páginas 120 a 123), que no es posible comparar con los resultados de D1,

pues en dicho documento se muestran resultados EC₅₀ en el ensayo de fluorescencia de flujo de calcio. Sin embargo, y como lo señalé anteriormente, a partir de las diferencias estructurales una persona medianamente versada en la materia no habría podido prever tal actividad en el ensayo AMPA al incluir el puente oxígeno entre los dos anillos, lo cual representa un efecto técnico inesperado a la luz de D1.

En este punto vale la pena señalar que, tal y como lo establece el MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia a partir del arte previo) y cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible.² En conclusión, nada en D1 sugiere o guía a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar los compuestos reclamados en la presente invención y mucho menos a esperar una modulación de receptores glutamato mejorada.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por las Oficinas de Patentes de Estados Unidos (US8278457) y Japón (JP5079933B).

Si bien las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

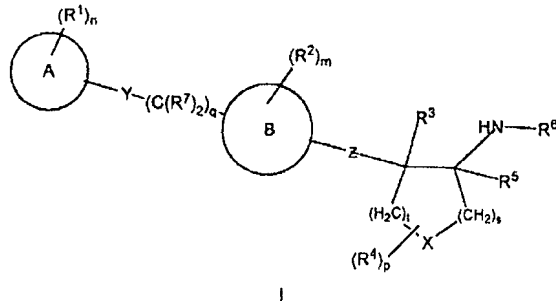
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

² Manual Andino de Patentes (2004). Sección 10.8. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que cada R^1 y cada R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{NR}^8)-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{CO})-\text{OR}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^8)_2$, o alquilo C_1-C_6 ; en donde dicho alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 ;

m es cero o uno;

n es cero, uno, dos o tres;

p es cero;

q es cero;

s es uno y t es uno; o uno de s o t es uno y el otro de s o t es dos;

R^3 es hidrógeno;

cada R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es alquil $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{SO}_2$;

R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_{10} ; en donde dicho alquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo;

cada R^9 es independientemente halógeno o $-(\text{NR}^{10})-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$;

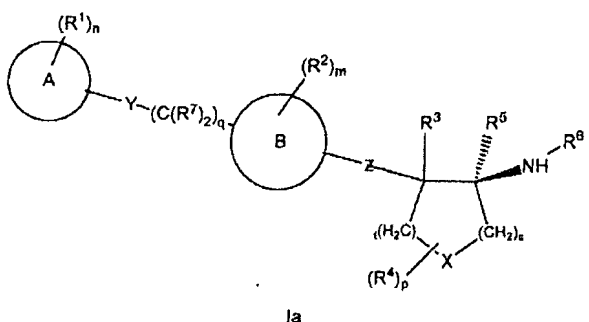
R^{10} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

el anillo "A" es arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_1-C_9 o heterocicloalquilo C_1-C_9 ; en los que dos de dichos sustituyentes R^1 sobre dicho heterocicloalquilo C_1-C_9 pueden estar unidos opcionalmente al mismo átomo de carbono y pueden tomarse opcionalmente juntos para que sean oxo; en donde el arilo C_6-C_{10} es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo o indanilo; donde el heteroarilo (C_1-C_9) es piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolinil, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofurilo o indolilo; y donde el heterocicloalquilo (C_1-C_9) es azetidinilo, tetrahydrofuranilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo,

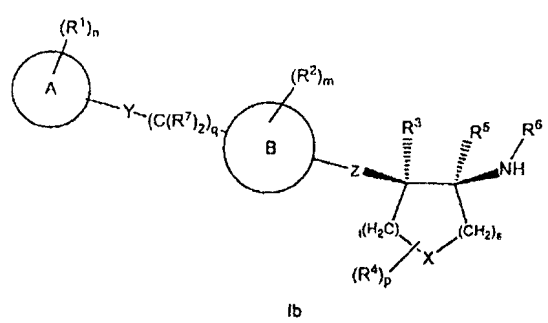
piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidro-tiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo o benzoxazinilo;

- el anillo "B" es fenilo o piridilo;
- "X" es -O- o C(R⁴)₂;
- "Y" está ausente; y
- "Z" es -O-.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es de Fórmula 1a:



3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que dicho compuesto es de Fórmula 1b:



- 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -O-.
- 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo "A" es fenilo; n es cero, uno o dos; R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸,

-N(R⁸)₂, -SO₂-N(R⁸)₂ o alquilo C₁-C₆; en los que dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁹.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo "A" es heteroarilo C₁-C₉; n es cero, uno o dos; y en el que R¹ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -OR⁸, -N(R⁸)₂ o alquilo C₁-C₆.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo "B" es fenilo; n es cero o uno, y R² es hidrógeno o halógeno.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es hidrógeno.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es alquil C₁-C₅-SO₂-.

10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es:

N-{1-[4-*trans*-({4-[(isopropilsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)fenil]pyrrolidin-3-yl}acetamida;
N-[(3*S*,4*S*)-4-(bifenil-4-iloxy)tetrahydrofuran-3-yl]propano-2-sulfonamida;
N-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-cianobifenil-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propano-2-sulfonamida;
N-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]tetrahydrofuran-3-yl}propano-2-sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cianobifenil-4-yl)oxy]ciclopentil}propano-2-sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]ciclopentil}propano-2-sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cianobifenil-4-yl)oxy]ciclohexil}propano-2-sulfonamida;
cis-N-[4-(4-piridin-3-ylfenoxi)tetrahydrofuran-3-yl]propano-2-sulfonamida;
cis-N-{4-[4-(2-tienil)fenoxi]tetrahydrofuran-3-yl}propano-2-sulfonamida;
N-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-ciano-4'-fluorobifenil-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propano-2-sulfonamida;
N-{(3*S*,4*S*)-4-[(4'-fluorobifenil-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propano-2-sulfonamida;
N-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-etoxi-4'-fluorobifenil-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propano-2-sulfonamida;
cis-N-[4-{[6-(5-ciano-2-tienil)piridin-3-yl]oxy}tetrahydrofuran-3-yl]propano-2-sulfonamida;

cis-N-{4-[4-(3-tienil)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida;
ácido 2-ciano-4'-{(1*R*,2*S*)-2-[(isopropilsulfonyl)amino]ciclopentil}oxi)bifenil-4-
carboxílico;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-ciano-2,4'-difluorobifenil-4-il)oxi]ciclopentil}propano-2-
sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-etoxi-2-fluorobifenil-4-il)oxi]ciclopentil}propano-2-sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-ciano-2-tienil)-3-fluorofenoxi]ciclopentil}propano-2-
sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)oxi]ciclohexil}propano-2-sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-ciano-2,4'-difluorobifenil-4-il)oxi]ciclohexil}propano-2-
sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-ciano-2-tienil)-3-fluorofenoxi]ciclohexil}propano-2-
sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-(4-pirrolidin-1-ilfenoxi)ciclohexil}propano-2-sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)oxi]ciclohexil}propano-
2-sulfonamida;
N-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il)oxi]ciclohexil}propano-2-
sulfonamida; o
N-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-(5-ciano-2-tienil)piridin-3-il)oxi]ciclohexil}propano-2-
sulfonamida.

11. Un compuesto que es *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la Reivindicación 11, que es *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

cis-N-{4-[4-(3-tienil)fenoxi]tetrahydrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida;
ácido 2-ciano-4'-({(*IR,2S*)-2-[(isopropilsulfonyl)amino]cyclopentil}oxi)bifenil-4-carboxílico;
N-{(*IS,2R*)-2-[(2'-ciano-2,4'-difluorobifenil-4-il)oxi]cyclopentil}propano-2-sulfonamida;
N-{(*IS,2R*)-2-[(2'-etoxi-2-fluorobifenil-4-il)oxi]cyclopentil}propano-2-sulfonamida;
N-{(*IS,2R*)-2-[4-(5-ciano-2-tienil)-3-fluorofenoxi]cyclopentil}propano-2-sulfonamida;
N-{(*IS,2R*)-2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)oxi]cyclohexil}propano-2-sulfonamida;
N-{(*IS,2R*)-2-[(2'-ciano-2,4'-difluorobifenil-4-il)oxi]cyclohexil}propano-2-sulfonamida;
N-{(*IS,2R*)-2-[4-(5-ciano-2-tienil)-3-fluorofenoxi]cyclohexil}propano-2-sulfonamida;
N-{(*IS,2R*)-2-(4-pirrolidin-1-ilfenoxi)cyclohexil}propano-2-sulfonamida;
N-{(*IS,2R*)-2-({6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}oxi)cyclohexil}propano-2-sulfonamida;
N-{(*IS,2R*)-2-({6-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il}oxi)cyclohexil}propano-2-sulfonamida; o
N-{(*IS,2R*)-2-({6-(5-ciano-2-tienil)piridin-3-il}oxi)cyclohexil}propano-2-sulfonamida.

11. Un compuesto que es *N*-{(*3S,4S*)-4-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]tetrahydrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la Reivindicación 11, que es *N*-{(*3S,4S*)-4-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]tetrahydrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference PC33867A	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/IB2010/052827	International filing date (day/month/year) 22 June 2010 (22.06.2010)	Priority date (day/month/year) 26 June 2009 (26.06.2009)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant PFIZER INC.			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒

Box No. I

Basis of the report

☒

Box No. II

Priority

☐

Box No. III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

☐

Box No. IV

Lack of unity of invention

☒

Box No. V

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

☒

Box No. VI

Certain documents cited

☐

Box No. VII

Certain defects in the international application

☐

Box No. VIII

Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 04 January 2012 (04.01.2012)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cécile Chatel
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: ro.ib@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/B2010/052827

International filing date (day/month/year)
22.06.2010

Priority date (day/month/year)
26.06.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

INV. C07D213/65 C07D307/22 C07D307/42 C07D333/38 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/14 C07D295/096
C07C311/07 A61K31/341 A61K31/381 A61K31/402 A61K31/443 A61K31/4453 A61K31/4709 A61K31/4725

Applicant
PFIZER INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Moriggi, J

Telephone No. +49 89 2399-2692



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2010/052827

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2010/052827

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Item V.

Claim 14 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment. Nevertheless, claim 14 is dealt with in the present written opinion.

1. Reference

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2007/090840

D2: EP 1 101 755

D3: US 2003/0073708

2. Novelty

Document D1 discloses compounds of formula (I) that differ from the compounds of formula I of current claim 1 through the absence of group Z.

Document D2 discloses compound 64 that differs from the compounds of formula I of current claim 1 through the presence of a carboxylic acid. In the corresponding compounds of the present application, when a substituent R¹⁰ is a phenyl (i.e. a C₆ aryl), it can not bear such a carboxylic acid moiety.

Document D3 discloses compounds 612 and 613 that differ from the compounds of formula I of current claim 1 through the nature of group Z, which is nitrogen in D3 but can only be O, S, S(O) or SO₂ in the present application.

No compounds falling within formula I of current claim 1 could be retrieved from the available prior art. The present application appears to be novel in the sense of Article 33(2) PCT.

3. Inventive Step

Document D1, which can be regarded as the closest prior art to the present application, discloses 3-(2-propylsulfonylamino)tetrahydrofuran derivatives useful for the treatment of schizophrenia. As previously mentioned, the compounds of formula I of the present application differ from the compounds of D1 through the presence of

group Z between the ring bearing group X and ring B.

Thus, the problem to be solved by the present application could be regarded as the provision of further 3-(2-propylsulfonylamino)tetrahydrofuran derivatives useful for the treatment of schizophrenia.

The biological results provided in Table 3 of the present application seem to indicate that at least some of the compounds according to formula I actually solve the aforementioned technical problem.

In addition, nothing in the prior art would have prompted the person skilled in the art to introduce the spacing group Z between the ring bearing group X and ring B.

It is however reminded that the breadth of the claims should be such that it represents a reasonable generalisation of the disclosed examples and be especially such that every compound falling within the scope of the claims actually provides a solution to the problem underlying the invention. A quick glance at the exemplified and tested compounds of formula I reveals that they all have the following characteristics:

-Y-(C(R⁷)₂)_q- is a bond,

Z is oxygen,

B is phenyl or pyridine,

R⁴ is hydrogen, and

R⁶ is -SO₂Pr

If those characteristics are essential to the specific activity profile on which the acknowledgement of an inventive step is based, the claims should be restricted accordingly. Thus, the applicant should justify the breadth of the claims and in particular insure that the claims cover only compounds which actually exhibit the claimed physiological activity. In fact, the person skilled in the art who judges inventive to modify the link between ring B and the the ring bearing group X (i.e. from a single bond in D1 to the current group Z of the present application, Z being O, S, S(O) or SO₂) would also consider equally inventive within claim 1 for example to replace the bond -Y-(C(R⁷)₂)_q- found in all the exemplified compounds of the present application with any other numerous structural variations that -Y-(C(R⁷)₂)_q- could take but are not exemplified.

For the time being, bearing in mind the exemplified compounds and in the absence of a justification of the scope of current claim 1, an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT cannot be acknowledged.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2010/052827

Item VI.

The documents designated with the letters P,Y in the international search report could become relevant at a later stage if it turns out that the present application does not enjoy the claimed priority date.

Item VI.

The documents designated with the letters P,Y in the international search report could become relevant at a later stage if it turns out that the present application does not enjoy the claimed priority date.