



No. 12-004130- -00009-0000

Fecha: 2013-10-08 14:30:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

1

P-3201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **12-004130**
Solicitud de patente a nombre de **THERAVANCE, INC.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de **THERAVANCE, INC.**, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13536 notificado por fijación en lista el 30 de julio de 2013, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 28 de agosto de 2013, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 1 a 27 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo anterior.

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

No se incluye un recibo de tasas porque el nuevo capítulo tiene menor número de reivindicaciones que el presentado originalmente.

2. Excepciones a la patentabilidad

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual quedan subsanadas las objeciones presentadas a la patentabilidad del mismo a eliminar las reivindicaciones 30 y 31.

3. Reivindicaciones de uso

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual quedan subsanadas las objeciones presentadas a la patentabilidad del mismo a eliminar la reivindicación 29.

P-3201

1/11

4. Claridad de la solicitud

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual quedan subsanadas las objeciones presentadas a la claridad del mismo a eliminar la reivindicación 28.

Así mismo, el solicitante ha corregido la reivindicación 1 para enmendar un error tipográfico, reemplazando el sustituyente “-C₃₋₆alquinilo” por “-C₂₋₆alquinilo” y la reivindicación 5 para reemplazar el “prop-2-inilo” por “-C≡CH” ya que los compuestos en los ejemplos 26 y 27, si bien recitan un grupo prop-2-inilo en su nombre, se describen con mayor precisión con -C≡CH.

5. Falta de Nivel Inventivo

El examinador objeta la presente solicitud, afirmando que la misma carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas combinadas de las anterioridades D1 y D2. Específicamente, el examinador establece que:

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D1 consiste en el grupo piridina de la anterioridad en la posición de R1 de la presente solicitud que significa alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo.

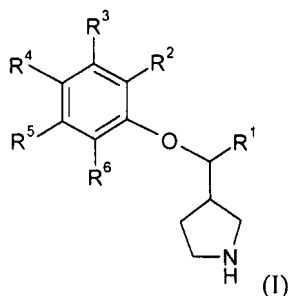
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D2 consiste en que en esta anterioridad hay un grupo piperidin-3-il en lugar de pirrolidin-3-il como está en la presente solicitud.

El efecto que confiere la diferencia no fue demostrado a lo largo de la solicitud.”

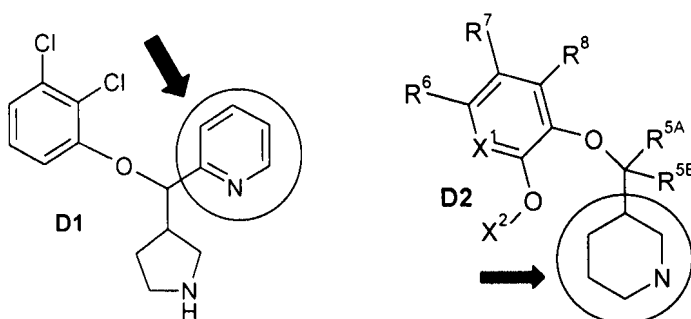
Tras lo cual, el examinador concluye que *“La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer los compuestos 3-fenoximetilpirrolidina con la actividad deseada puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 los compuestos con una sustitución en el grupo fenoximetil y un patrón específico de sustitución sobre los anillos de la molécula, tendrían la misma actividad. De acuerdo con el documento D2 un grupo piridil es bioequivalente con un grupo alquilo (Reivindicación 1, definición para R5A y R5B; Ejs. 86, 86, 100, 107, 109, 112 y 114- 117).”*

Al respecto, el solicitante quisiera hacer las siguientes observaciones:

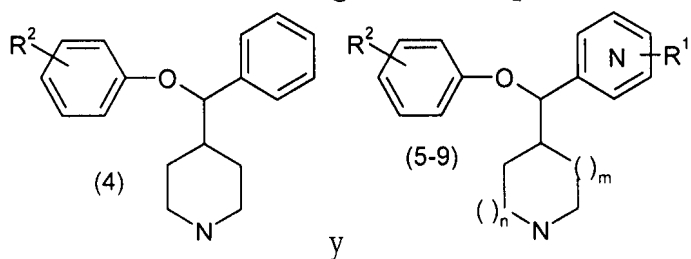
En primer lugar, el solicitante resalta el que la presente solicitud tiene **tres componentes principales**: un grupo fenoxi con múltiples sustituciones, un núcleo de pirrolidina único y un grupo lateral de alquilo/cicloalquilo/alquenilo/alquinilo (R¹):



El compuesto 9 de D1 tiene un piridinilo en el lugar de R¹ y los compuestos de D2 tienen una piperidina en lugar de una pirrolidona:



Por otro lado, la anterioridad D1 se dirige a los compuestos de fórmulas (4)-(9):



En donde:

- La fórmula 5 es 4-piperidinas (m=1; n=1; 3-piridina)
- La fórmula 6 es 4-piperidinas (m=1; n=1; 2-piridina)
- La fórmula 7 es 4-piperidinas (m=1; n=1; 4-piridina)
- La fórmula 8 es 3-piperidinas (m=2; n=0; 3-piridina)
- La fórmula 9 es 3-pirrolidinas (m=1; n=0; 2-piridina)

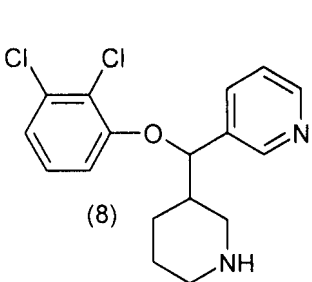
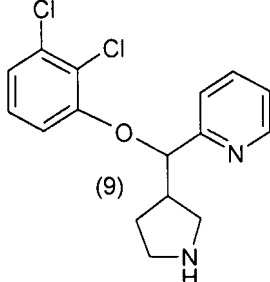
El compuesto 9 de D1 es el único que comprende una pirrolidina como la de los compuestos reclamados, aún así se debe observar que el compuesto 9 tiene un anillo de piperidina en lugar del grupo lateral alquilo/cicloalquilo/alquenilo/alquinilo (R¹) de los compuestos reclamados.

En vista de lo anterior, se puede concluir que el oficio no se encuentra debidamente motivado, ya que es evidente que se realizó un estudio superfluo de la invención y se comparó el estado del arte buscando las similitudes, sin tener en cuenta las diferencias más que evidentes para cualquier experto con habilidad ordinaria en la materia. Este tipo de análisis deja entrever un estudio retrospectivo de la solicitud, ya que si se hubiera hecho un estudio apropiado el examinador habría observados las diferencias indicadas arriba.

En segundo lugar, para el solicitante es claro que el examinador tampoco reconoció el problema a resolver; ya que, en vista de las diferencias mencionadas, la presente solicitud busca más que simplemente una forma de “*cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para lograr compuestos alternativos para el tratamiento del dolor*”. Los SNRIs son compuestos de acción doble que inhibe la retoma de tanto la serotonina (5-HT) como de la norepinefrina (NE) al unirse a los transportadores de serotonina y norepinefrina (SERT y NET, respectivamente). Tales compuestos son bien conocidos en el estado del arte, como se detalla en la sección “Estado del arte” de la solicitud en estudio. El problema a resolver **no es** simplemente descubrir nuevos SNRIs sino, más bien, como se plantea en la página 3 de la presente solicitud, el problema es encontrar SNRIs que tienen efectos secundarios reducidos, tal como náuseas. Se cree que esto se logra al encontrar compuestos que tienen una inhibición de SERT y NET más balanceada.

La Duloxetina y la Venlafaxina, dos SNRIs comunes, tienen mayor afinidad por el SERT relativo al NET. Mientras que los estudios demuestran que tanto la inhibición del SERT como del NET puede usarse para tratar el dolor, la inhibición del SERT ha sido asociada con la náusea y otros efectos secundarios. Por lo tanto, los agentes terapéuticos que tienen una afinidad más balanceada por el SERT y el NET, o incluso se esperaría que una afinidad más alta por el NET, tendrían una utilidad particular para tratar el dolor crónico produciendo menos efectos secundarios, tal como la náusea.

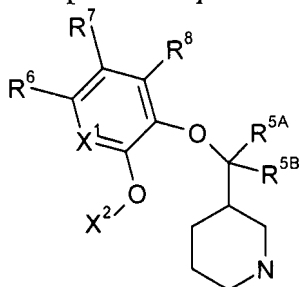
D1 solo describe una pirrolidona (compuesto 9), la cual tiene cuatro enantiómeros. Este compuesto se compara al lado de la versión de piperidina (compuesto 8) de la página 2832:

		
	(8)	(9)
Compuesto	SERT IC ₅₀ (nM)	NET IC ₅₀ (nM)
8a	4	9
8b	16	35
8c	54	3
8d	3	13
9a	18	44
9b	17	9
9c	36	14
9d	13	43

Al revisar la tabla, un experto con habilidad en la materia no saltaría de piperidina a pirrolidina si estuviera tratando de resolver el problema asociado con los compuestos altamente atraídos por el SERT. Los compuestos 8a y 8b son dos veces más potentes hacia el SERT, en tanto que el compuesto 8d es cuatro veces más potente hacia el SERT. Solamente el compuesto 8c es más potente hacia el NET. Para el caso del compuesto 9, 9a es 3 veces más potente hacia el SERT y el 9d es 4 veces más potente hacia el SERT, mientras que el 9b es 2 veces más potente hacia el NET y el 9c es 3 veces más potente hacia el NET. Los números varían significativamente dependiendo de la estereoquímica. No parece haber un patrón ni tampoco parece haber una apreciación por los compuestos que tienen una afinidad balanceada por SERT y NET, o incluso una afinidad más alta por NET.

El anillo de pirrolidina no es funcionalmente equivalente al anillo de piperidina. Esto solo es cierto para compuestos con actividad SERT o NET simple, sin ninguna calificación relacionada con las potencias relativas. Puede decirse que un anillo de pirrolidina tiene una funcionalidad equivalente al anillo de piperidina para una actividad SERT/NET "balanceada".

La anterioridad D2 se dirige a compuestos que tienen un anillo de piperidina:



El examinador argumenta que el grupo R^{5A} de D2 corresponde al grupo R¹ de la presente solicitud. Es importante resaltar que el alquilo de R^{5A} sobre un núcleo de piperidina no necesariamente puede lograr la actividad SERT/NET balanceada que se desea en la presente solicitud. El problema a resolver por la presente invención era el de encontrar compuestos novedosos con actividad doble que inhiban tanto el SERTS como el NET con una alta afinidad (por ejemplo, un $pIC_{50} \geq 8,0$ o un $K_i \leq 10$ nM) y una inhibición balanceada (por ejemplo, una relación K_i de unión a SERT/NET de 0,1 a 100), como se anota en la página 3 de la presente solicitud.

Los datos para los compuestos de D2 que tienen un alquilo en R^{5A} (metilo) y en donde X¹ es carbono, se muestra en la tabla 13, páginas 94-96:

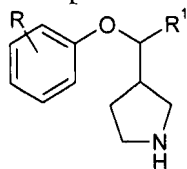
Ejemplo	R ^{5A}	NET Ki (nM)	SERT Ki (nM)	SERT/NET K _i ratio
107	metilo	7	2700	386
108	metilo	3	730	243
109	metilo	3	1200	400
110	metilo	3	420	140

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

111	metilo	5	1800	360
112	metilo	16	790	49
113	metilo	17	3600	212

Nótese que solo el un compuesto, el 12, tiene una relación de K_i dentro del rango especificado en la presente solicitud. Todos los demás son mayores que la relación máxima deseada de 100. Por lo tanto, alguien que esté buscando compuestos balanceados no buscaría estas enseñanzas.

De hecho, D2 no muestra cadenas de alquilo más largas para aquellos compuestos donde X^1 es carbono. Es importante anotar que **el metilo se encuentra específicamente excluido** del capítulo reivindicatorio y la solicitud. Los inventores encontraron que no todos los grupos alquilo son iguales y, de hecho, el metilo no proporciona la actividad deseada que se busca en la presente solicitud. La tabla a continuación proporciona datos para los compuestos de la invención, comparados con la versión que contiene metilo (preparada solo en forma racémica ya que los resultados son tan pobres que no se justificaba realizar estudios más profundos, tal como la separación)



P-231 Ej.	Estereo	R ¹	R	SERT pKi	NET pKi
THR-X-185607	racémico	Me	2-metoxi	≥5.0	≥6.0
2-67	SS	Et	2- metoxi	≥7.0	≥8.0
10-4	SS	<i>t</i> -Bu	2- metoxi	≥8.0	≥8.0
THR-X-256350	racémico	Me	2,4,6-trifluoro	≥6.0	≥6.0
2-55	SS	Et	2,4,6-trifluoro	≥8.0	≥8.0
THR-X-107333	racémico	Me	2,6-dicloro	≥6.0	≥7.0
4-33	SS	Pr	2,6-dicloro	≥8.0	≥8.0
4-34	SR	Pr	2,6-dicloro	≥7.0	≥8.0
4-35	RS	Pr	2,6-dicloro	≥7.0	≥7.0
4-36	RR	Pr	2,6-dicloro	≥7.0	≥7.0

La tabla muestra que el compuesto 2-metoxi donde R^1 =metilo, THR-X-185607, no exhibe valores de pKi para SERT o NET muy elevados. Por otro lado, los compuestos 2-metoxi donde R^1 =etilo, ejemplo 2-55, exhiben valores pKi para SERT y NET significativamente mejores. De manera similar, la tabla muestra que los compuestos de 2,6-dicloro donde $R1$ =propilo, ejemplos 4-33 a 4-36, exhiben valores de pKi para SERT más elevados.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad, claridad y nivel inventivo respecto a los compuestos expuestos en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

✓

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”,* respectivamente (el subrayado es nuestro)

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P. 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

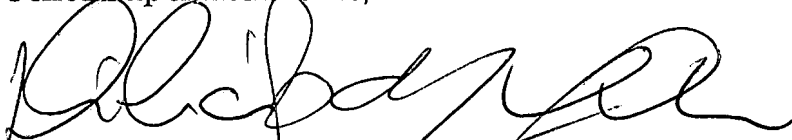
P-3201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 12-004.130
Solicitud de patente a nombre de THERAVANCE, INC.

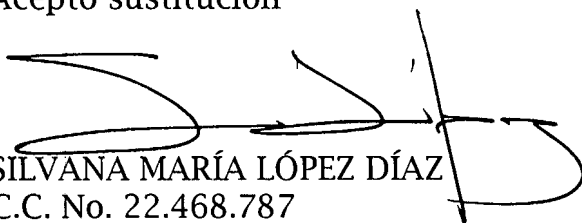
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogota
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por Dña. RODRIGUEZ

D. ALFONSO

quien exhibió la c.c. 41654882

y Tarjeta Profesional No. 20024 C.S.J.

Fecha

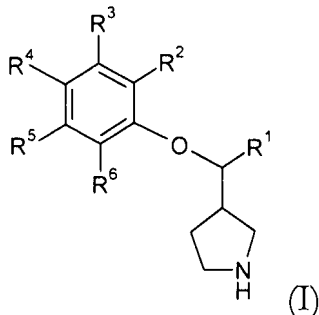
17 SEP 2013

Guillermo Chavez Cristancho

[Handwritten signature]
REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE JUSTICIA
SECRETARIA DE JUSTICIA
CIRCULO DE BOGOTA

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



donde:

R^1 se selecciona entre $-C_{2-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor, $-C_{2-6}$ alquenilo, y $-C_{3-6}$ alquinilo;

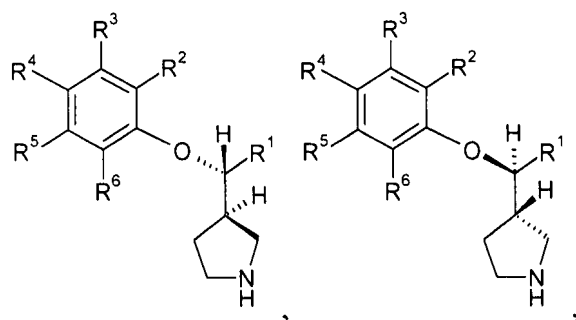
R^2 a R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-CN$, $-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, y $-NO_2$; o R^4 y R^5 se toman juntos para formar $-CH=CH-CH=CH-$; o R^5 y R^6 se toman juntos para formar $-CH-CH=CH-CH-$;

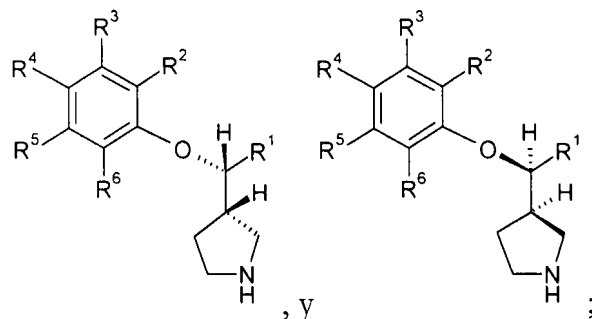
con la salvedad de que cuando R^1 es etilo, R^2 es fluoro, R^4 es cloro, R^5 es hidrógeno, y R^6 es hidrógeno, luego R^3 no es fluoro o cloro;

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es $-C_{2-6}$ alquilo seleccionado entre etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y 3-pentilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es $-C_{3-8}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de flúor, seleccionado entre ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y 4,4-difluorociclohexilo.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es but-3-enilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es $-C\equiv CH$.
6. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^2 es hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-8}$ cicloalquilo, o $-NO_2$.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R^2 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-C(O)-CH_3$, $-S-CH_3$, ciclohexilo, o $-NO_2$.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, o $-S-C_{1-6}$ alquilo.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^3 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, $-O-CH_3$, o $-S-CH_3$.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 es hidrógeno, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-CF_3$, o $-O-C_{1-6}$ alquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^4 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, o $-\text{O}-\text{CH}_3$.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^5 es hidrógeno, halo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, o $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^5 es hidrógeno, fluoro, cloro, $-\text{CH}_3$, o $-\text{O}-\text{CH}_3$.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^6 es hidrógeno, halo, o $-\text{C}_{1-6}$ alquilo.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R^6 es hidrógeno, fluoro, cloro, o $-\text{CH}_3$.
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^5 y R^6 se toman juntos para formar $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 y R^3 son unidades no hidrógeno, y R^4 , R^5 , y R^6 son hidrógeno.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 y R^4 son unidades no hidrógeno, y R^3 , R^5 , y R^6 son hidrógeno.
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 y R^4 son unidades no hidrógeno, y R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno.
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 , R^3 , y R^4 son unidades no hidrógeno, y R^5 y R^6 son hidrógeno.
21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 , R^4 , y R^6 son unidades no hidrógeno, y R^3 y R^5 son hidrógeno.
22. El compuesto de la reivindicación 1, en donde es 3-[1-(4-cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina.
23. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una configuración seleccionada entre:

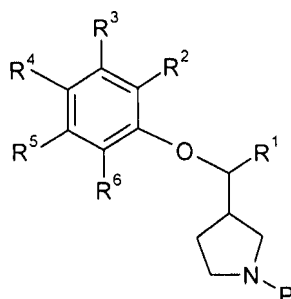




o está enriquecido en una forma estereoisomérica que tiene dicha configuración.

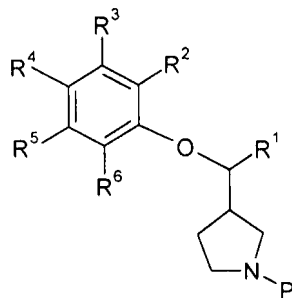
24. El compuesto de la reivindicación 23, que se selecciona entre *(R)*-3-[(*R*)-1-(4-cloro-fenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina, *(S)*-3-[(*S*)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina, *(S)*-3-[(*R*)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina, y *(R)*-3-[(*S*)-1-(4-clorofenoxi)-2-metilpropil]pirrolidina.

25. Un método para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, cuyo proceso comprende desproteger un compuesto de la fórmula:



donde P representa un grupo protector de amino, para dar un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo.

26. Un intermediario útil en la síntesis de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, que tiene la fórmula:



donde P representa un grupo protector de amino.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.