

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Dincón

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-073055-00008-0000

Fecha: 2013-11-29 16:57:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERC

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Re: Expediente N°. 12-073.055

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPUESTOS DE 1-((1-(PIRIDIN-2-IL)-1H-PIRAZOL-4-IL)METIL)-4',5'-DIHIDROSPIRO[PIPERIDINA-4,7'-TIENO[2,3-C]-PIRANO] ACTIVOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ORL-1"

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref: P2012/000047

RESPUESTA AL OFICIO No. 13298, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 030
DE FECHA 30 DE JULIO 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 16 de julio del 2012, del cual, en la Reivindicación 1, el término "una porción" fue cambiado por el término "un grupo" y se modificó el término "imidizol" por "imidazol".

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

2. a- La Examinadora solicita que el título sea modificado de manera que defina de forma más precisa el objeto de la invención.

b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“COMPUESTOS DE 1-((1-(PIRIDIN-2-IL)-1H-PIRAZOL-4-IL)METIL)-4’,5’-
DIHIDROSPIRO[PIPERIDINA-4,7’-TIENO[2,3-C]-PIRANO] ACTIVOS COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ORL-1”

3. a- La Examinadora argumenta que el término “una porción” no es claro, refiriéndose a sustituyentes. De otra parte, la Examinadora indica que el Capítulo Reivindicatorio no es claro, porque la definición de R⁴ no es concisa y no está enteramente reflejada en los ejemplos de la Descripción.

b- i) En primer lugar, considero superada la objeción de la Examinadora respecto al término “una porción”, pues éste fue eliminado y remplazado por el término “un grupo”, tal y como se explica en el punto 1 del presente memorial.

ii) De otra parte, me permito resaltar que las diferentes definiciones de R⁴ se encuentran enteramente sustentadas en el Capítulo Descriptivo de la presente invención. Específicamente, los grupos R⁴ se encuentran ejemplificados de la siguiente manera:

Modalidades de R ⁴	Ejemplos	Modalidades de R ⁴	Ejemplos
Flúor	5, 9, 11, 12, 17, 53, 64	metilaminocarboniloximetilo	52
Cloro	55,60	aminocarbonilo	49, 50
Cianometilo	28	aminocarbonilmetilo	51
Alquilo (C ₁ -C ₃)	22,61	-CH ₂ -NR ⁵ R ⁶	6, 7, 39 – 44, 48
ciclopropilo	56	hidroxiimina	45
hidroximetilo	1, 62, 63	metoxiimina	46, 47
metoxi	33, 36	morfolin-4-ilo	13
aminocarbonilmetoxi	29	Ar ¹	2, 3, 4, 37, 54
alcoximetilo (C ₁ -C ₃)	8, 10, 14, 18, 19, 21	-CH ₂ Ar ¹	23 – 27, 30 – 32
ciclopropiloximetilo	15	tetrahidrofuran-2-ilo	16
ciclopropilmetoximetilo	20, 34, 35	3-oxomorfolin-4-ilmetilo	57
1-hidroxi-1-metiletilo	38	2-oxopirrolidin-1-ilmetilo	58
		2-oxopiperidin-1-ilmetilo	59

Adicionalmente, cabe resaltar que en la Página 18 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, se establece claramente que *“Las siguientes Preparaciones y Ejemplos son ilustrativos de métodos útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención”* (mi énfasis), por lo que los ejemplos de la presente invención únicamente representan algunas de las modalidades de la invención, mas no involucran un carácter limitativo de la materia que se desea reclamar. Por tal razón llamo la atención sobre las disposiciones de la Guía para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, en donde se establece que si una reivindicación comprende un número muy grande de alternativas, se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una razonable generalización de la materia que ha sido desarrollada o probada, **pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos**.¹ En el presente caso, la Examinadora argumenta que las modalidades de R⁴ no se encuentran debidamente reflejadas en los ejemplos de la presente invención, sugiriendo al solicitante a limitar **únicamente** a la materia ejemplificada, lo cual va en contravía de las disposiciones de la guía anteriormente citada.

Asimismo, no puede olvidarse que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la **totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste**, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

De nuevo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como la Examinadora debe saberlo, una patente de invención **no se limita a una única modalidad**, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

En atención a lo anterior, y como ya lo mencioné, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las variaciones de R⁴ que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.3.4.1 Página 160. (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Vale la pena recordarle a la Examinadora que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada y el cual corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo.

4. a- La Examinadora indica que las patentes EP2020414 (D1) y WO2005/066183 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora afirma que D1 divulga derivados de espiro[piperidin-4-4'-tieno[3,2-c]pirano] útiles como inhibidores del receptor sigma para el tratamiento de psicosis, obesidad, depresión, migraña, entre otras enfermedades, y establece que la diferencia entre esta anterioridad y la presente invención radica en la posición del átomo de azufre del tienopirano y los sustituyentes del heterociclo correspondiente a R¹ en D1.

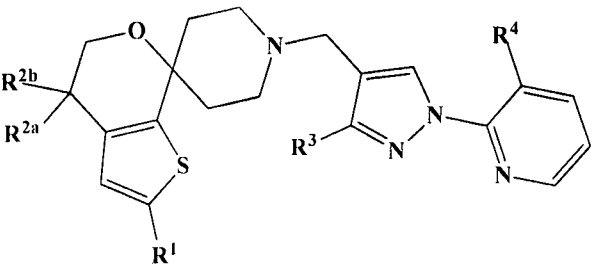
De manera similar, la Examinadora establece que D2 divulga derivados de espiro dihidro-tienopirano antagonistas del receptor ORL-1, y argumenta que la diferencia entre dicha anterioridad y la presente invención consiste en los derivados de espiro ciclohexilo mencionados por D2, el dihidro-tienopirano y el patrón de sustituciones sobre el sistema espiro.

A pesar de las diferencias mencionadas, la Examinadora no encuentra un efecto sorprendente debido a las mismas, y establece que la presente invención pretende modificar los compuestos divulgados en D1 para obtener compuestos alternativos antagonistas del ORL-1, a lo cual encuentra obvia solución, pues D2 enseña que se pueden usar los compuestos derivados de espirotienopirano como antagonistas del receptor ORL-1, por lo que la persona medianamente versada en la materia se encontraría en capacidad de establecer el grupo central de la presente invención y un patrón específico de sustituyentes a la luz del arte previo citado, derivando de manera obvia la materia aquí reclamada.

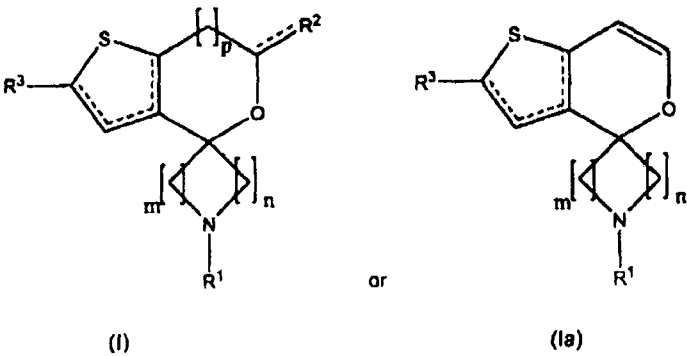
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención reclama específicamente compuestos derivados de 1-((1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-4',5'-dihidrospiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano], útiles como antagonistas del receptor ORL-1, los cuales presentan la siguiente fórmula:



ii) Ahora bien, D1 divulga compuestos derivados de las Fórmulas (I) o (Ia) como inhibidores del receptor sigma:



Sin embargo, los compuestos de esta anterioridad más cercanos a la presente invención, los cuales son de la Fórmula (I) con $p = 1$ y $m=n=2$, presentan el átomo de azufre en **una posición distinta** a los compuestos reclamados por la presente invención, donde el átomo de azufre se encuentra **a dos átomos de distancia** del átomo de oxígeno del anillo pirano, **y en una zona de mayor impedimento estérico**, cercano al anillo de piperidina, en comparación con el arte previo, como me permito mostrar a continuación:

Presente invención	D1
Proximidad con el anillo de piperidina	No hay proximidad con el anillo de piperidina

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

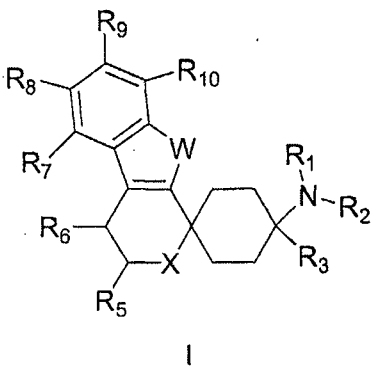
Así, la persona medianamente versada en la materia entendería que la diferencia de la ubicación del átomo de azufre implica variaciones de distribución electrónica, polaridad e impedimento estérico, propiedades que afectan significativamente la reactividad o el comportamiento de un compuesto, especialmente en aplicaciones biológicas.

Adicionalmente, la definición más amplia de los sustituyentes de R³ en D1 **no hace referencia alguna** a que este sustituyente pueda ser seleccionado entre flúor o cloro, como en el caso de R¹ de la presente invención (ver D1, página 3, líneas 42 a 53). De manera similar, **nada en el contenido específico** de D1 ni en **ninguno de sus ejemplos** enseña o sugiere que el anillo de piperidina se encuentre N-sustituido por un grupo (1-(piridin-2-il)-pirazol-4-il)metilo como en la presente invención. Por el contrario, D1 enseña a **utilizar y ensayar diferentes sustituyentes sobre el grupo piperidina**, derivados de grupos alifáticos y aromáticos, distintos a grupos pirazol sustituidos por piridinas.

Además, los compuestos de D1 son utilizados como **inhibidores del receptor sigma**, una clase de proteínas “*relacionada con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardiacos de los opioides*” y “*puede ser útil en el tratamiento de la psicosis y desórdenes del movimiento (...) y perturbaciones motoras*” (D1, página 2, líneas 14-18). Por el contrario, los compuestos de la presente invención son utilizados como **antagonistas del receptor ORL-1**, perteneciente a la clase de receptores acoplados a la proteína G. Así las cosas, es evidente para la persona medianamente versada en la materia que los receptores a los que están dirigidos los compuestos de D1 corresponden a **proteínas de clases diferentes a las de la presente invención**, lo que implica actividades biológicas completamente diferentes ante una misma clase de compuestos.

Por todo lo anterior, la persona medianamente versada en la materia, bajo las divulgaciones y enseñanzas de D1, no encontraría motivación alguna para sintetizar los compuestos derivados de 1-((1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-4',5'-dihidrospiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] reclamados por la presente invención, y mucho menos que demuestren actividad como antagonistas del receptor ORL-1. Por el contrario, esta persona se vería motivada a desarrollar derivados de 5',7'-dihidrospiro[piperidina-4,4'-tieno[2,3-c]pirano] de Fórmula (I), **sin** incluir sustituyentes tipo halógeno sobre el anillo de tiofeno ni un grupo (1-(piridin-2-il)-pirazol-4-il)metilo sobre el anillo de piperidina, y evaluar su actividad de inhibición del receptor sigma, correspondiente a una clase de proteína **diferentes** a las de la presente invención.

iii) Por su parte, D2 divulga derivados de espirociclohexano de la Formula (I) que presentan afinidad por el receptor ORL-1:



No obstante que presentan una actividad biológica similar a la de los compuestos aquí reclamados, los compuestos de D2 difieren de los de la presente invención, en tanto los primeros presentan un sistema de 3 anillos fusionados y un grupo 4-amino sustituido-ciclohexilo enlazado al sistema de tres anillos de manera espiro, como se muestra a continuación:

Presente invención	D2
Grupo bicíclico definido No está sugerido por D2 anillo N-metil-piperidinilo	Grupo amino-ciclohexilo Grupo de 3 anillos fusionados

Como se desprende de lo anterior, donde, adicionalmente, se evidencia que el grupo (1-(piridin-2-il)-pirazol-4-il)metilo no se encuentra sugerido por el contenido específico de D2 ni en ninguno de sus ejemplos, es evidente que la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación suficiente en D2 para, específicamente, desarrollar derivados de 1-((1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-4',5'-dihidrospiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano], como los reclamados en la presente invención. Por el contrario, esta persona se vería motivada a desarrollar compuestos con un sistema de 3 anillos fusionados con un anillo amino-ciclohexilo,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

lo cual se encuentra alejado de las características estructurales reclamadas en la presente invención.

A la luz de lo anterior, me permito señalar que para objetar el nivel inventivo de la presente invención no basta con encontrar documentos en el estado del arte que contengan de manera aislada los elementos de la invención y citarlos como si de armar un rompecabezas se tratara. Así, aunque D2 enseñe compuestos que presenten una actividad similar a la de los compuestos reclamados, es claro que existen grandes diferencias estructurales entre dichos compuestos, lo cual no es suficiente para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención. Por tanto, no existe motivación alguna en D2 para que la persona medianamente versada en la materia se viera motivada a derivar de manera obvia la materia aquí reclamada.

iv) Asimismo y con el ánimo de brindar mayor evidencia del nivel inventivo de la presente solicitud, me permito llamar la atención sobre los resultados *in vitro* de la presente invención resumidos en la Tabla 3, páginas 138-139 del Capítulo Descriptivo, de la cual se evidencia que los compuestos de la presente invención presentan una afinidad por el receptor ORL-1 **menor a 2nM**. Específicamente, los Ejemplos 23, 53 y 62 de la presente invención muestran una afinidad de **0.79, 0.45 y 0.18nM, respectivamente**. Adicionalmente, estos ejemplos, que ilustran la materia reclamada, presentan una baja afinidad a otros grupos de proteínas, por lo que se espera que no interactúen sustancialmente con estos sitios *in vivo*, y de este modo, se eviten efectos indeseados asociados con tales actividades. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención presentan resultados inesperados que no se encontraban sugeridos ni motivados por el arte previo, en tanto la persona medianamente versada en la materia, a partir de las enseñanzas de D1 y/o D2, no habría esperado que los compuestos específicamente reclamados aquí pudieran presentar tal actividad.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos². Además, el Manual Andino de Patentes también establece que 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) o cuando presentan un **efecto técnico**

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

inesperado o mejorado impredecible del arte previo³. Por tal razón, **nada** en el arte previo citado por el Despacho sugiere ni enseña los compuestos aquí reclamados, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con su actividad inhibitoria sobre ORL-1.

v) En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación suficiente en D1 y/o D2 para desarrollar específicamente compuestos derivados de 1-((1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-4',5'-dihidrospiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] reclamados en la presente invención, y mucho menos haber esperado una actividad *in vitro* sobre ORL-1 y otros grupos proteínicos como los descritos en la Tabla 3, páginas 138-139 de la presente invención. Por el contrario, esta persona se habría visto motivada a desarrollar compuestos derivados de espiro amino-ciclohexilo con un sistema de 3 anillos fusionados (como en D2), o bien compuestos derivados de 6',7'-dihidrospiro[piperidina-4,4'-tieno[3,2-c]piran] sin sustituyentes piridinil-pirazol ni halógenos (como en D1), con el fin de evaluar su inhibición sobre ORL-1, con una alta probabilidad de que éstos presenten, simultáneamente, actividad inhibitoria sobre los receptores sigma. Por lo tanto, los compuestos reclamados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto revisten nivel inventivo.

5. 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

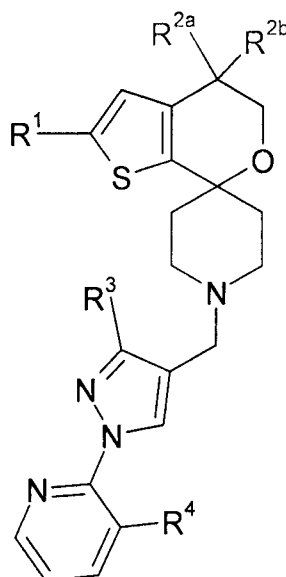
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula



caracterizado porque:

R¹ es flúor o cloro;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno o son cada uno flúor;

R³ es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o alcoximetilo (C₁-C₃);

R⁴ se selecciona a partir del grupo que consiste de flúor, cloro, ciano, cianometilo, alquilo(C₁-C₃), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, alcoximetilo (C₁-C₃), ciclopropiloximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, -CH₂-NR⁵R⁶, hidroxiiimina, metoxiiimina, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar¹, -CH₂Ar¹, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-oxomorfolin-4-ilmetilo, 2-oxopirrolidin-1-ilmetilo, y 2-oxopiperidin-1-ilmetilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cianometilo, -C(O)CH₃, o aminocarbonilmetilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo; y

Ar¹ es un grupo seleccionado a partir del grupo que consiste de imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo; 1,2,3-triazol-2-ilo; 1,2,4-triazol-1-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-5-ilo, y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es cloro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R^{2a} y R^{2b} son cada uno flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es flúor y R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^3 es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado porque R^4 es flúor, hidroximetilo, metoximetilo, o pirazol-1-ilmetilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es
[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol;
2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(pirazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]; o
[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque es [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
