

Clarke, Modet & C°

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-130260-00009-0000

Fecha: 2010-10-13 15:01:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

P-1775

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

Re: Expediente No. **05.130.260**
Solicitud de patente a nombre de **Janssen Pharmaceutica N.V.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad **Janssen Pharmaceutica N.V.** domiciliada en Beerse Bélgica, como lo demuestra el documento de sustitución de poder adjunto, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 7723 notificado por fijación en lista el 1 de junio de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 019, 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 en el cual se subsanan los errores de claridad objetados por el examinador.

En cuanto a esta modificación, me permito decir que la misma no amplía de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realiza con el ánimo de superar la objeción de claridad planteada por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador establece que la reivindicación 25 debería ser renumerada como reivindicación 18, el solicitante acoge la sugerencia del examinador y modifica el capítulo reivindicatorio.

3. Nivel Inventivo

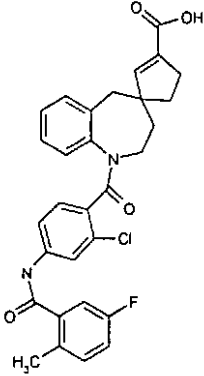
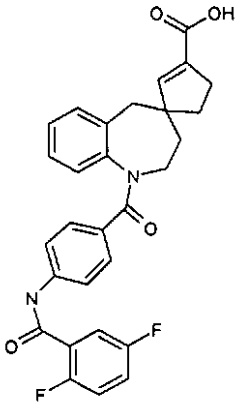
El examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud, a la luz de lo divulgado por la anterioridad WO 02/02531 (en adelante D1). De acuerdo con el examinador, las modificaciones hechas por el solicitante a la fórmula general de D1 no parecen conceder un efecto inesperado o sorprendente a los compuestos reclamados en la presente solicitud. Al respecto, el solicitante quisiera anotar lo

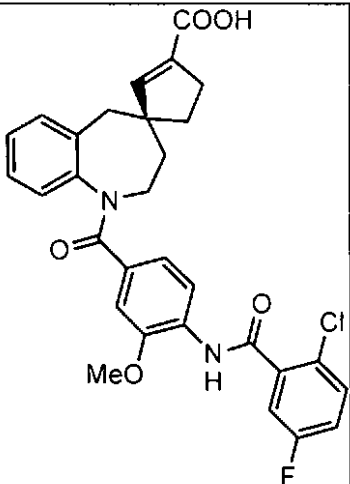
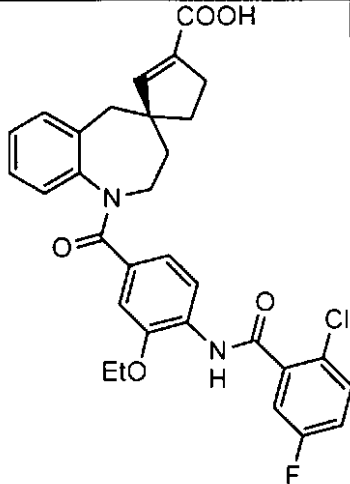
P-1775

siguiente.

En primer lugar, para el solicitante no resulta del todo claro exactamente como puede un experto en la materia sugerir que es factible reemplazar el grupo alquilo y el átomo de flúor de D1, con la esperanza de que el compuesto resultante conservaría la actividad biológica. De hecho, la anterioridad no establece en ningún punto que el sustituyente R3 sea cloro para los compuestos estructuralmente más cercanos a los de la presente solicitud. Por lo tanto, el que se encuentre el cloro como un sustituyente para algunos compuestos, no implica que el experto en la materia pueda extrapolar su aplicación en los compuestos reclamados.

Por otro lado, el solicitante presenta a continuación unos ensayos experimentales comparativos entre los compuestos de D1 estructuralmente más similares a los reclamados en la presente solicitud, y sus contrapartes en la solicitud en estudio.

Compuesto # (Solicitud No.)	Estructura	IC ₅₀ (μM) de enlace V-1a/V-2	IC ₅₀ (μM) Funcional V-1a/V-2
Compuesto 143 (WO 02/02351)		10% @ 0.1/ 67% @ 0.1	ND/ND
Compuesto 219 (WO 02/02351)		48% @ 0.2/ 14% @ 0.2*	2.86*/0.33*

Compuesto 29 (ORT-5002)		0.005/0.030	0.038/0.052
Compuesto 31 (ORT-5002)		0.008/0.071	0.05/0.15

ND = no se determinó.

* Este punto de datos no se incluyó en WO 02/02351.

Como se puede observar, en base a los datos de unión mostrados arriba, resulta inesperado que los compuestos de la presente invención que comprenden (i) una funcionalidad de ácido carboxílico, (ii) una sustitución 2,3 en el anillo aromático central, y (iii) la sustitución doble 2,5 en el anillo aromático final, particularmente cuando el cloro es el sustituyente en la posición 2, mostrarán resultados tan favorables.

Particularmente, resulta inesperado que los compuestos de la presente invención tuvieran una mayor habilidad para bloquear el enlace de la vasopresina a los receptores V-1a y/o V-2 recombinantes, que los compuestos más cercanos identificados por ese Despacho en la anterioridad D1. De hecho, cuando se compara la habilidad de los compuestos de la presente invención para bloquear la unión de la vasopresina a los receptores V-1a y/o V-2 recombinantes contra la de los compuestos de D1 mencionados por ese Despacho, éstos últimos tienen una menor habilidad para prevenir la unión de la vasopresina, como se puede ver con los datos de los compuestos 143 y 219.

De manera similar, resulta inesperado que los compuestos de la presente invención tuvieran una mayor potencia y por lo tanto una habilidad superior para inhibir la movilización intracelular del calcio y la acumulación de cAMP inducida por el AVP en células HEK-293 transfectadas que expresan los receptores V-1a y V-2 humanos, que los compuestos identificados por el examinador. Como se muestra en la tabla anterior, los compuestos de la presente invención demostraron tener una mejor actividad antagonista que los compuestos señalados en la acción oficial.

Más aún, debe notarse que algunos de los mejores datos funcionales y de enlace generados por los compuestos de D1, se obtuvieron con compuestos que tenían una funcionalidad N,N-dimetilaminoetilaminocarbonil en la parte alta del anillo de espirobenzoazepina (por ejemplo los compuestos 9, 13, 20 y 21) como se muestra en la tabla a continuación:

TABLA 1

Compuesto #	IC ₅₀ (μM) Funcional V-1a	IC ₅₀ (μM) de Enlace V-1a	IC ₅₀ (μM) de Enlace V-2
9	0.02**	0.005	0.011
13	0.07	0.005	0.018
20	0.002	0.003	0.016
21	0.008	0.181	0.440

** Este punto se corrigió a partir de los datos puntuales de WO 02/02351, donde es 0.004 μM.

Basados en los datos funcionales y de enlace generados por los compuestos de la Tabla 1, aquel con habilidad en el arte no se vería motivado a escoger los compuestos de la presente invención que contienen (i) una funcionalidad de ácido carboxílico, (ii) una sustitución 2,3 en el anillo aromático central, y (iii) una sustitución doble 2,5 en el anillo aromático terminal, particularmente donde cloro es el sustituyente en la posición 2, y menos podría haber predicho que estos compuestos y no otros tenían un mejor comportamiento que el reportado para los compuestos cercanos divulgados en D1.

En resumen, los datos generados a partir de los compuestos mostrados arriba y ejemplificados en D1, no llevarían al experto en la materia a seleccionar los compuestos de la presente solicitud. Esto, combinado con los datos funcionales y de enlace que se generaron para los compuestos citados por la oficina de patentes, no crearía una expectativa de que la invención reclamada tendría una actividad funcional y de enlace tan favorable respecto a los receptores V-1a y/o V-2. Por lo tanto, los solicitantes respetuosamente declaran que los compuestos actualmente reivindicados son inventivos y no obvios por sobre los compuestos de la anterioridad D1.

En conclusión, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y nivel inventivo respecto la composición expuesta 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.

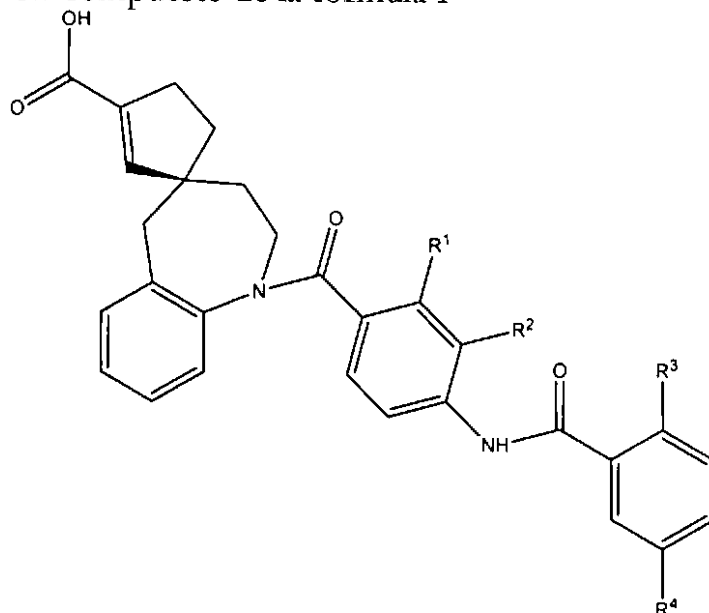
En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones 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,


DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I



en donde uno de R^1 y R^2 es H y el otro es H, NR^5R^6 , C_{1-6} alcoxi, hidroxilo, o halógeno; en donde cada uno de R^5 y R^6 es independientemente H o C_{1-3} alquilo; R^3 es cloro; R^4 es cloro, fluoro, metoxi o metilo; o un C_{1-6} éster, C_{1-6} amida, o di(C_{1-6} alquil)amida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es amino.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es C_{1-4} alcoxi.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi o t-butoxi.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R^2 es metoxi o etoxi.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^4 es fluoro, cloro o metilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^4 es fluoro o cloro.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^4 es fluoro.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R^2 es metoxi, etoxi o isopropoxi.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R¹ es metoxi o etoxi.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque R² es metoxi o etoxi.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es seleccionado de:

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-etoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-isopropoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-fluorobenzoil-2-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metilbenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metilbenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-

[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metilbenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metilbenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metilbenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2-Cloro-5-metoxibenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-metoxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

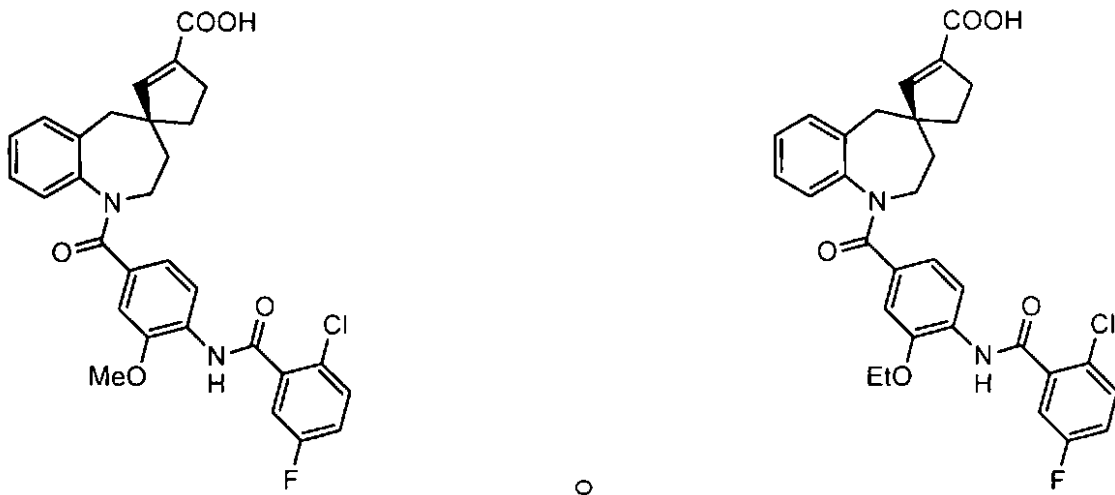
(R)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-hidroxi-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

(R)-4-(2,5-Diclorobenzoil-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno;

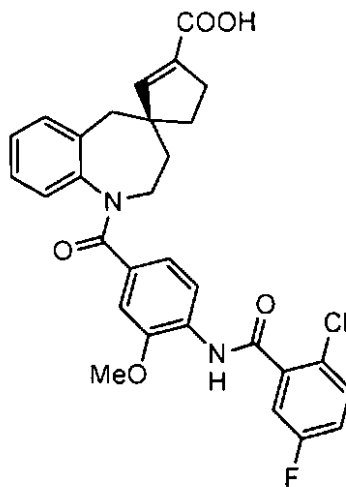
(R)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-amino-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno; y

(R)-4-(2,5-Diclorobenzoil-3-cloro-4-aminobenzoil)-4-aza-3'-(carboxi)-[6,4]-espiro-[5,6]-benzoundec-2'-eno.

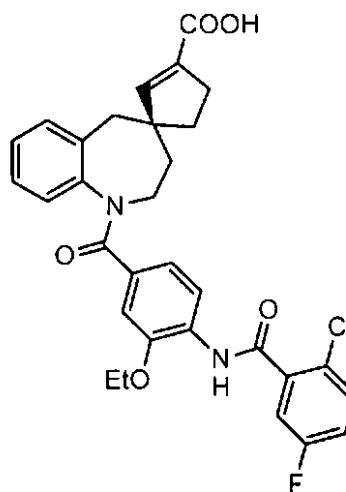
13.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:



14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además es:



15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además es:



16.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente

aceptable.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque dicho compuesto es un compuesto de las reivindicaciones 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15.

18.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualesquiera de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.