

No. 06-010044- -00012-0000

Fecha: 2011-08-29 15:21:35
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 11**Clarke, Modet & C^o**

COLOMBIA

P-750

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 06.010.044

Solicitud de patente a nombre de GRÜNENTHAL GMBH

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **GRÜNENTHAL GMBH.**, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 08909 notificado por fijación en lista el 3 de junio de 2011, relacionado con el concepto técnico de fondo No.1442, me permito manifestar:

1. Nivel inventivo

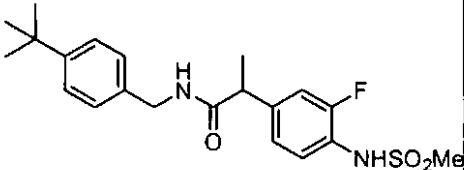
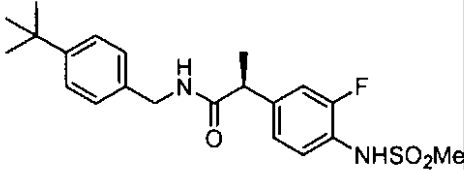
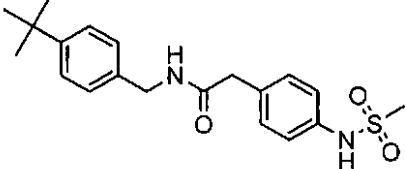
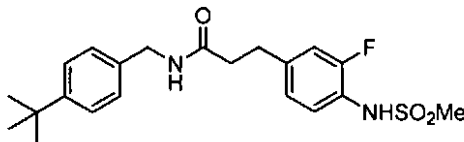
A partir de las observaciones realizadas por el señor examinador en su concepto técnico No. 1442, entendemos que su posición es considerar que la altura inventiva de la solicitud se encontraría aún afectada por el documento WO 02/16319 (D1) y que los resultados presentados por el solicitante no pueden ser extrapolados a todos los compuestos de la invención reivindicada en el último pliego reivindicatorio.

Sobre el particular, respetuosamente nos permitimos manifestar de nuevo que el documento D1 hace referencia a derivados de tiourea como antagonistas y agonistas del receptor vanilloide VR1.

Sin embargo, los compuestos de la presente invención difieren de aquellos compuestos divulgados en D1 por lo menos en que R_5 y R_6 de acuerdo con la fórmula general I de la solicitud en estudio, no pueden denotar de manera simultánea un átomo de hidrógeno, es decir, que no se puede formar junto con el átomo de carbono que los conecta, un grupo CH_2^- , en tanto que los compuestos de acuerdo con la referencia WO02/16319 (D1) soportan un grupo CH_2^- en dicha posición específica.

Ahora bien, en relación con los datos aportados con nuestra anterior respuesta, atentamente nos permitimos adjuntar la siguiente tabla que muestra la comparación que se ha llevado a cabo entre las afinidades de la mezcla racémica de N-(4-tert-butilbenzil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)-fenil]propionamida

(ejemplo inventivo, **Compuesto A**) para el receptor vanilloide humano 1 (receptor VR1/TRPV1) y N-(4-tert-butilbenzil)-2-(4-(metilsulfonamido)fenil)-acetamida como un ejemplo de los compuestos del arte previo (**Compuesto B**) de acuerdo con el documento 02/16319. (véase tabla a continuación, entradas 1 y 3).

Entrada	Compuesto	Estructura	K _i (antagonismo) (TRPV1 Humano)
1	N-(4-tert-butilbenzil)-2-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil] propionamida (<i>compuesto A, inventivo</i>)		44.5 nM
2	N-(4-tert-butilbenzil)-2(S)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil] propionamida (enantiómero (S) <i>inventivo del compuesto A</i>)		20 nM
3	N-(4-tert-butilbenzil)-2-(4-(metilsulfonamido)fenil)acetamida (Ejemplo HCR-811 de WO 02/16319) (<i>compuesto B del arte previo</i>)		> 1000 nM
4	N-(4-tert-butilbenzil)-3-(3-fluoro-4-(metilsulfonamido)-fenil)propanamida (ejemplo 168 de WO 02/16318) (<i>compuesto C del arte previo</i>)		>10 000 nM

Si bien estos datos fueron ya presentados, cabe señalar que los métodos farmacológicos empleados para determinar la afinidad del hTRVP1 también

habían sido ya presentados. En este sentido, dirigimos amablemente la atención del señor examinador sobre el hecho que estos métodos difieren ligeramente de los métodos descritos en el texto de la presente solicitud, lo cual explica en gran medida que los valores de K_i determinados en los experimentos comparativos pueden presentar pequeñas divergencias en los valores de K_i como fueron reportados en la solicitud originalmente presentada.

Como se muestra en la tabla, las entradas 1 y 3, (compuesto A inventivo) demuestran que existe una excelente afinidad hacia el receptor vanilloide 1 (K_i [humano] = 44.5). La afinidad hacia el receptor VR1 del compuesto B del arte previo, es de por lo menos **20 veces menos pronunciada**, lo cual es una diferencia significativa.

Las entradas 1 y 3 de la tabla anteriormente mencionada, muestran por consiguiente que: los compuestos de la presente invención tienen una excelente afinidad hacia el receptor VR1 en tanto que los compuestos respectivos de la técnica anterior, únicamente muestran una afinidad regular.

Como ya se había establecido de manera previa, los compuestos de la presente invención tal como el **compuesto A** se encuentran distinguidos de los compuestos de la técnica anterior, tal como el **compuesto B** en que, los primeros muestran un átomo de carbono quiral al cual los sustituyentes R_5 y R_6 se encuentran unidos, en tanto que en los respectivos compuestos del arte previo, dicho carbono es un **carbono asimétrico con dos átomos de hidrógeno**. Este hecho hace que los compuestos reclamados en la invención, presenten isómeros ópticos con actividad interesante.

Sin embargo, aunque este reemplazo formal de un átomo de hidrógeno con un grupo alquílico parezca, desde el punto de vista del señor examinador, una mera variación estructural del núcleo, dicha variación conlleva a un incremento significativo de la actividad farmacológica como se muestra en los datos reportados en la tabla anterior.

Así las cosas, dicha modificación estructural permite preparar compuestos que muestran una actividad, es decir, una alta afinidad hacia el receptor VR1, la cual es marcadamente superior a la actividad de los compuestos de la técnica anterior. En particular, el reemplazo de hidrógeno por un metilo transforma el **compuesto B** en un compuesto que tiene una afinidad para el receptor VR1 que es de por lo menos **20 veces más pronunciada** hacia dicho receptor.

En consecuencia, los compuestos de la presente solicitud enseñan un efecto mejorado significativo que no había podido ser enseñado o sugerido a partir de la anterioridad D1 (WO 02/16319).

En relación con el hecho que los resultados aportados por el solicitante son únicamente con un solo ejemplo, atentamente nos permitimos decir que en la Decisión 485, no se establece cuál deba ser la cantidad de ejemplos que se deban

presentar en la solicitud. De hecho, el único artículo que hace mención a los mismos es el artículo 28 literal e) donde se establece que: “*una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes;*”. Como se puede apreciar este literal establece que los ejemplos al igual que los dibujos pueden ser **opcionales**. Por consiguiente consideramos que el ejemplo aportado por el solicitante es una muestra representativa de los compuestos cubiertos en el pliego de reivindicaciones y como más adelante se demostrará en este escrito, en la memoria descriptiva se reportan compuestos representativos de las distintas modalidades de la invención.

No obstante lo anterior, el señor examinador podrá notar que experimentos comparativos adicionales se llevaron a cabo con el fin de demostrar que la alta afinidad inesperada de los compuestos de la invención hacia el receptor VR1, se hace extensiva a todos los compuestos reclamados. (Véase por favor las entradas 2 y 4 en la tabla anteriormente presentada).

Además de la forma racémica del **compuesto A** inventivo, también se probó para actividad antagonista contra el receptor vanilloide humano (hTRPV1), su isómero estereoespecífico (S), N-(4-tert-butilbenzil)-2(S)-[3-fluoro-4-(metilsulfonilamino)fenil]propionamida

Como se puede derivar de las **entradas 1 y 2** de la tabla anterior, el isómero (S) estereoespecífico, N-(4-tert-butilbencil)-2(S)-[3-fluoro-4-(metil sulfonil amino)fenil]propionamida, muestra incluso una actividad antagonista, aún mejorada hacia el receptor vanilloide humano **debido a su carbón quiral del grupo -CH(CH₃)**.

Dado que el **compuesto B** de la técnica anterior difiere del **compuesto A** y del (S)-**compuesto A** (entradas 1 y 2), no solo en la carencia del grupo metilo sino también en la carencia del sustituyente flúor sobre el anillo fenílico, se preparó el **compuesto C** adicional del estado de la técnica (entrada 4 en laa tabla) y se comparó su actividad antagonista hacia el receptor vanilloide con la actividad mostrada por el **compuesto A** y el (S)-**compuesto A**.

El **compuesto C** de la técnica anterior es estructuralmente similar al **compuesto A** inventivo y al (S)-**compuesto A** dado que únicamente la parte inventiva -CH(CH₃) del **compuesto A** ha sido reemplazada en el **compuesto C** con un grupo isomérico -CH₂-CH₂.

Los resultados de la prueba experimental muestran que el **compuesto A** inventivo de acuerdo con la presente invención y particularmente su isómero S, manifiestan una actividad antagonista del receptor vanilloide humano excepcionalmente superior con K_s de 44.5 nM y 20 nM, respectivamente. En clara contraposición, el **compuesto D** (isomérico) similar estructuralmente, **no** muestra alguna actividad agonista del receptor vanilloide humano que sea de carácter significativa, es decir, presenta valores de K_i de más de 10,000 nM.

En ese orden de ideas, respetuosamente nos permitimos decir que una persona medianamente versada en la materia técnica relacionada con la química médica esperaría que los compuestos estructuralmente similares mostraran actividades biológicas similares, y claramente como se demostró anteriormente, esto no sucede con los compuestos de la presente invención y aquellos mostrados en la anterioridad.

Por lo tanto y en consecuencia, a la luz de la insignificante actividad antagonista hacia el receptor vanilloide humano del **compuesto D**, la excepcional superioridad de la actividad antagonista hacia dicho receptor de los compuestos de la presente invención, debe ser considerada como un resultado verdaderamente inesperado y sorprendente. Sin lugar a dudas, no existía forma para que una persona medianamente versada en la materia técnica relacionada con la farmacia, hubiera podido esperar o predecir que compuestos como los aquí divulgados presentaran una actividad antagonista sorprendentemente alta hacia el receptor vanilloide humano, únicamente basándose en las enseñanzas del documento D1 (WO02/16319) y en el conocimiento netamente general de dicha persona.

Aunado a lo anterior, también resulta necesario dirigir atentamente la atención del señor examinador sobre el hecho que aún cuando los compuestos ejemplificados de acuerdo con lo mostrado en D1 (WO 02/16319) y en WO02/16318, que son los compuestos más cercanos desde el punto de vista estructural a los compuestos reclamados, muestren una actividad agonista hacia el receptor vanilloide humano significativamente baja en comparación con los compuestos reclamados en esta solicitud, una persona versada en la materia habría llegado a la conclusión de que todos los compuestos adicionales de acuerdo con la técnica anterior, que fueran estructuralmente distintos, incluso más que los compuestos inventivos de la invención, mostrarán una actividad antagonista baja hacia el receptor vanilloide humano.

Dado que se ha demostrado claramente que la actividad antagonista alta hacia el receptor vanilloide humano de los compuestos inventivos, únicamente resulta a partir del átomo de carbono quiral al cual los sustituyentes R_5 y R_6 se encuentran unidos, sin que R_5 y R_6 signifiquen de manera simultánea, un átomo de hidrógeno, es también razonable esperar que todos los compuestos inventivos, es decir, también los compuestos donde B se selecciona de cualquiera de los grupos (I-2), (I-3), (I-4), (I-5) y (I-6) mostrarán igualmente la actividad alta anteriormente dicha.

En ese orden de ideas, hacemos notar que para cada grupo (I-2) a (I-6), se han presentado compuestos representativos, los cuales han sido sometidos a pruebas farmacológicas en relación con su actividad hacia el receptor VR1, véase por ejemplo las páginas 114 a 118 de la memoria descriptiva, en donde se muestra y reporta las potencias de ligandos vanilloides para unirse al VR1 de rata y para inducir un influjo de calcio en células CHO/VR1.

En efecto, para el grupo (I-2), se encuentra por ejemplo el compuesto 5-8 con una constante K_i [nM] de 12.3 (Antagonismo). A continuación se enumeran los ejemplos que sustentan las diferentes modalidades de compuestos dentro de la invención:

Grupo	Compuesto de ejemplo	K_i [nM]	Actividad
(I-2)	Compuesto 5-8	12.3	Antagonismo
(I-3)	Compuesto 4-11	261	Antagonismo
(I-4)	Compuesto 4-22	5859	Afinidad de unión
(I-5)	Compuesto 4-28	121	Antagonismo
(I-6)	Compuesto 4-12	239	Antagonismo

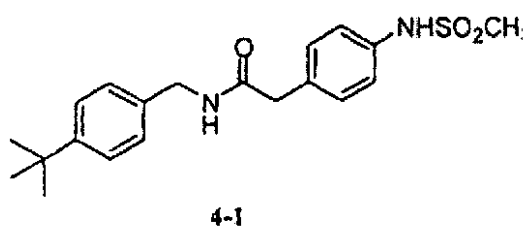
En ese orden de ideas, respetuosamente nos permitimos manifestar que cabalmente queda comprobado que también los compuestos inventivos reclamados se encuentran debidamente sustentados y soportados por la descripción, especialmente, en lo que respecta a la actividad de los grupos (I-2) a (I-6) hacia el receptor VR1.

En resumen, los anteriores argumentos y datos adicionales, muestran que sí existe evidencia de la ventaja técnica debida a la presencia del átomo de carbono quiral al cual se encuentran unidos los sustituyentes R_5 y R_6 , lo cual demuestra también que los compuestos de la solicitud **no** son simples compuestos alternativos a los compuestos divulgados en la técnica anterior, dado que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado ningún indicio en D1(WO02/16319) ni en sus conocimientos básicos, para realizar los compuestos aquí reclamados y esperar que la actividad biológica se incrementara de manera inesperada.

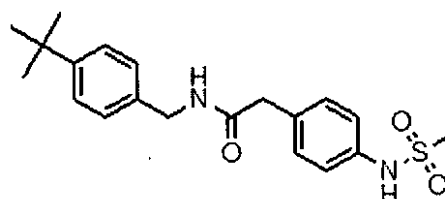
Aún más, como se indicó en nuestra anterior respuesta, “los compuestos de la presente invención muestran un efecto mejorado de manera significativa que no habría podido ser esperado a partir de las enseñanzas de la técnica anterior. En ese orden de ideas, resumiendo, la solicitud en estudio a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio no solo es novedosa sino que también tiene altura inventiva.”

En relación con la sugerencia del señor examinador en cuanto a “*revisar la selección de los radicales del compuesto de fórmula (I) de la anterioridad D2, para obtener el compuesto B ya que no corresponden a lo enseñado por D2, ...*”, amablemente nos permitimos decir que no entendemos a qué se refiere el señor examinador, pues en las páginas 39 y 40 del documento WO 02/16319, que se anexan de nuevo a este escrito, se muestran compuestos 4.1 a 44 donde se encuentra divulgado explícitamente el **compuesto B** con el cual se hace la comparación en la presente invención.

En este orden de ideas, nos permitimos mostrar a continuación la estructura del **compuesto 4.1** mencionado en la página 40 de la solicitud (WO 02/16319) y la estructura del compuesto reportado por el solicitante como el **compuesto B** del arte previo:



Compuesto 4.1 divulgado en
WO 02/16319



Compuesto B empleado por el solicitante para
la comparación

Así las cosas, nos permitimos decir que las anteriores estructuras corresponden al mismo compuesto reportado en la técnica anterior y el compuesto utilizado por el solicitante como referencia para realizar los experimentos comparativos.

En cuanto a la claridad del folio 169 (página 113 de la descripción), atentamente nos permitimos decir que los datos de la tabla 1 están mostrando las potencias de ligandos vanilloides para unirse al VR1 de rata y para inducir un influjo de calcio en células CHO/VR1 de acuerdo con el **ejemplo experimental 2**, en tanto que lo expresado entre las líneas 7 a 12 de dicha página 113 hacen referencia a los resultados de los experimentos que se realizaron para medir la reacción de comportamiento de las ratas en el **ensayo analgésico 3**.

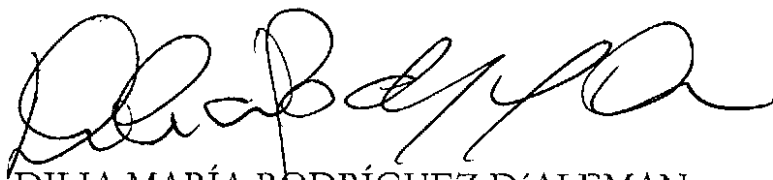
Con respecto a los valores de K_i (rata) y K_i (humano), nos permitimos decir que esos valores corresponden a datos farmacológicos obtenidos de los ensayos de afinidad para los compuestos **A** y **B** por el receptor vanilloide 1 (VR1/TRPV1) como se expuso entre los folios 9 a 13 de nuestro memorial presentado ante esa oficina el 26 de octubre de 2009. Así las cosas, dichos valores son claros y concisos.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro 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).

En consecuencia, pedimos 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

Señor Superintendente,



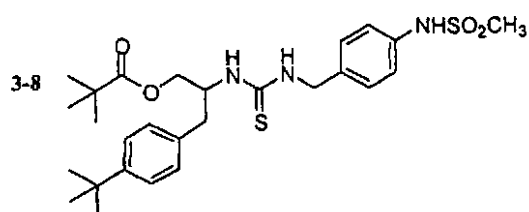
DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ

ANEXO 1

Páginas 39 y 40 del documento D2 (WO 02/16319) donde se reporta el compuesto B empleado en la comparación realizada con el compuesto representativo de la presente invención.

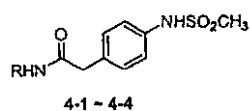
WO 02/16319

PCT/KR01/01408

**Examples 20~23****General method for synthesizing compounds (4-1 ~ 4-4)**

5 A solution of amine compound (0.5 mmol) and (4-methanesulfonylaminophenyl)acetic acid pentafluorophenyl ester (0.5 mmol) in dichloromethane was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate = 1/2) to yield the title

10 compounds 4-1 ~ 4-4.



WO 02/16319

PCT/KR01/01408

Examples	Compound No.	R	Spectral data
20	4-1	4-t-BuPhCH ₂ -	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) : δ 7.1-7.3 (m, 8H), 6.44 (brs, 1H), 5.66 (brs, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.30 (s, 9H);mp=54 °C
21	4-2	3,4-di-Ph(CH ₂) ₂ -	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) : δ 7.1-7.3 (m, 4H), 6.43 (brs, 1H), 5.35 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.00 (d, 4H) 1.56 (s, 2H), 1.26 (s, 22H), 0.88 (t, 3H);mp=134 °C
22	4-3	Oleyl	¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) : δ 7.23 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.38 (brs, 1H), 5.32 (brs, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.77 (t, 2H)
23	4-4		¹ H NMR(300MHz, CDCl ₃) : δ 7.1-7.3 (m, 4H), 6.8-7.1 (m, 3H), 5.90 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 7H), 1.24 (s, 9H);mp=30 °C

