

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 4 N
BOGOTA 8, CC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NO 06-088178-0000000000

Fecha 2010-09-19 10:46:19 Doc: 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra 11 PATENTADOY Cve 379 ASUNTO: CUALI
AL 434 RESOLUCION REQUE Folios: 1

111
50
14
60

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.088.178
Asunto : Solicitud de patente para **DERIVADOS DE (INDOL-3IL)-HETEROCICLO COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE C1**
Solicitante : **N.V. ORGANON**
Clase : A61K 031/4245, C07D 403/004, C07D 409/004, C07D 413/004
Fecha de Solicitud: 04 de septiembre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **2219** notificado por fijación en lista del 19 de febrero de 2010. Para atender a la mencionada providencia solicité un plazo de treinta (30) días mediante memorial radicado el 18 de mayo de 2010.

2. Mediante el Oficio No. **2219** se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Reivindicaciones

El Examinador considera necesario limitar los compuestos de fórmula (I) solicitados acorde con los compuestos que evidentemente

correspondan a la invención y demuestren tener la actividad agonista del receptor cannabinoide CB1 mencionada en la descripción.

Adicionalmente, señala que las reivindicaciones 9 y 10 debe ser retiradas del nuevo pliego reivindicatorio, ya que hacen referencia a materia no patentable.

2.2 Nivel Inventivo

El Examinador afirma que "debido a D1 y D2 divulgaban derivados de indol 3-sustituidos de estructura similar y con las mismas propiedades farmacológicas, el técnico medio, motivado por sus enseñanzas, modificaría en la estructura principal divulgada en D1 el sustituyente de la posición 3 del anillo de indol como lo sugiere D2 y lograría obtener de manera obvia los compuestos de la presente invención, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo".

3. Modificación a una Solicitud en Trámite

De conformidad con lo establecido en los artículos 34 y 36 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones y divisiones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 8 reivindicaciones.

En relación con las objeciones formuladas con respecto a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud queden superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- La reivindicación 1 ha sido redactada nuevamente, con el fin de definir claramente los sustituyentes correspondientes a la invención de acuerdo a lo señalado expresamente en los ejemplos de la descripción.

CAVELIER

ABOGADOS

- Las reivindicaciones 9 y 10 han sido retiradas, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Examinador.

Finalmente deseamos poner de presente, que a pesar de la materia de las reivindicaciones 9 y 10 no ha sido incluida en el nuevo pliego reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

Con respecto a la falta de soporte de los significados de A, R₆ y R₇, y teniendo en cuenta que el Examinador ha encontrado soporte en la descripción para el caso en que A es 1,2,4 oxadiazol, 1,2,4 tiadiazol, 1,3,4 tiadiazol, 1,3 tiazol, 1,3 oxazol e isotiazol; deseamos poner de presente que existe soporte adicional en los Ejemplos 34 y 35 de que A puede ser a su vez isoxazol, tal como se ha limitado la nueva reivindicación 1.

De la misma manera, el Examinador menciona que solo se encuentra soportado para el caso de R₆ el H, a este respecto deseamos llamar la atención del Examinador en cuanto a que el Ejemplo 19A provee el soporte de que R₆ puede ser F (halogeno). Para el caso de R₇ deseamos poner de presente que la descripción de la presente solicitud provee el soporte necesario para que R₇ sea etilo en los ejemplos 12 y 21 y para que sea ciano en el Ejemplo 40.

De esta manera, no se ha adicionado materia nueva y la materia revelada en el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra debidamente soportada en la presente solicitud.

4. Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

Con respecto al análisis efectuado por su Despacho, mi representada respetuosamente expresa su total desacuerdo con respecto a que la presente solicitud carece de nivel inventivo. Cabe resaltar los siguientes puntos que claramente demuestran que la materia divulgada en la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

En primer lugar, deseamos poner de presente que los compuestos de la presente invención tienen un sustituyente aminometilo en la posición 3 del anillo heterocíclico aromático de 5 miembros (A), así como también un anillo característico saturado neutro de 5 a 8 miembros en la posición 1 del grupo indol.

De esta manera, al considerar las enseñanzas de la anterioridad D1, no se encuentra sugerencia alguna con respecto a reemplazar el sustituyente (piperazinil-carbonilo) en la posición 3 del grupo indol, con un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros (A) sustituido con 3-aminometilo, con la expectativa de mejorar la actividad agonista del receptor CB-1.

Igualmente, deseamos poner de presente que no estamos de acuerdo con la afirmación del Examinador, en cuanto a que las enseñanzas de la anterioridad D2, en donde se afirma que los derivados de indol tienen una actividad cannabinoide y que dichos derivados se encuentran caracterizados porque presentan un sustituyente heterociclo de 5 miembros como pirrolidinil en la posición 3 del anillo de indol, habrían sugerido a una persona versada en la materia a intercambiar el grupo CO-piperazinil de los compuestos de D1 por el sustituyente sugerido en D2 (anillo heterocíclico aromático de 5 miembros), para obtener los compuestos revelados en la presente invención.

Lo anterior, debido a que los sustituyentes de D2 (anillo heterocíclico aromático de 5 miembros) corresponden a sistemas de anillos saturados, como el pirrolidinil; por lo tanto, la aplicación de dichos

CAVELIER

ABOGADOS

12/182

sustituyentes en la posición 3 de los compuestos de D1, no resultaría en la obtención de los compuestos de la presente invención, los cuales tienen un anillo aromático heterocíclico de 5 miembros.

Adicionalmente, los compuestos de D2 se diferencian (en contraste a los compuestos de D1) de los compuestos de la presente invención en que dichos compuestos tienen un sustituyente diferente en la posición 1. De la misma manera, los compuestos de D2 poseen siempre un grupo arilcarbonilo en la posición 1, a diferencia del grupo saturado cicloalquilmetilo de los compuestos de la presente invención.

En consecuencia, no puede existir pista o sugerencia alguna, teniendo en cuenta las enseñanzas de D2, para llevar a cabo el intercambio en la posición 3 de los compuestos de D1, con la expectativa de obtener los compuestos reclamados en la presente solicitud.

Así las cosas, una persona técnica versada en la materia no habría podido preparar derivados de indol 3-sustituídos agonistas del receptor CB1 de acuerdo con la presente invención, a partir de las enseñanzas de D1, aún en combinación con las enseñanzas de D2. Por lo anterior, resulta evidente que los compuestos reivindicados en la presente solicitud **NO pueden ser derivados de forma obvia a partir de las anterioridades citadas.**

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

CAVELIER

ABOGADOS

5. Anexos.

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Señora Directora,

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. No. 23.555

CC. 35.456.344 de Usaquén

COLO-00299-843-025-6

COLO-11214-841-041-1

DVF\DVF\ID-173458\WPCL0299

No. M-2010-173458\DVF

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:☐ Corrección de Error Material☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** N. V. ORGANON

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de los Países Bajos.

Dirección: Kloosterstraat 6,
5349 AB Oss,
Países Bajos**Domicilio:** AB Oss,
Países Bajos**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70**E-mail:** clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**Dirección:** Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11**Fax:** 211 86 50**E-mail:** clientes@cavelier.com**Domicilio:** Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 06.088.178

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ **Fecha:** _____

7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

185 x85

8

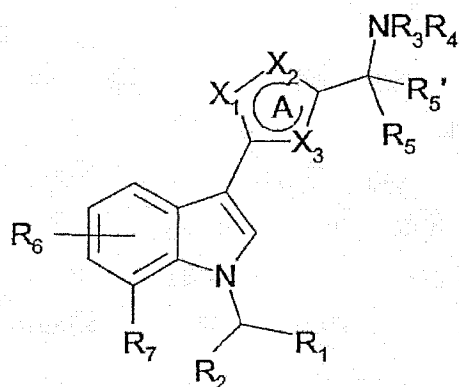
NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ FIRMA: Luz Clemencia De Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

DVF

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de (indol-3-il)-heterociclo que tiene la formula general I



Formula I

Donde

A representa un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros.

Donde X_1 , X_2 y X_3 son seleccionados independientemente de N, O, S y CR; con la condición de que A se seleccione entre 1,2,4 oxadiazol, 1,2,4 tiadiazol, 1,3 tiazol, 1,3 oxazol, isotiazol y isoxazol

R es H o $C_{(1-4)}$ alquil; o

R_1 , cuando esta presente en X_2 o X_3 , puede formar conjuntamente con R_3 un anillo de 5 - 8 miembros;

R_1 es un anillo carbocíclico saturado de 5 a 8 miembros, opcionalmente conteniendo un heteroátomo seleccionado de O y S;

R_2 es H, CH_3 o CH_2-CH_3 ; o

R_2 esta unido con R_7 para formar una anillo de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de O y S, heteroátomo que esta fijado al posición 7 del anillo de indol;

R_3 y R_4 son independientemente H, $C_{(1-6)}$ alquil o $C_{(3-7)}$ cicloalquil, los grupos alquil están opcionalmente sustituidos con OH, $C_{(1-4)}$ alquiloxi $C_{(1-4)}$ alquitio, $C_{(1-4)}$ alquilsulfonil, CN o halógeno; o

R_3 conjuntamente con R_4 y el N al cual ellos están pegados forman

187 x 87

opcionalmente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquiloxi, C₍₁₋₄₎alquiloxi-C₍₁₋₄₎alquil, o halógeno; o

R₃ junto con R₅ forma un anillo de 4 - 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, y que es opcional mente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquiloxi, C₍₁₋₄₎alquiloxi-C₍₁₋₄₎alquil, o halógeno; o

R₃ junto con R, cuando esta presente en X₂ o X₃, forman un anillo de 5-8 miembros;

R₅ es H o C₍₁₋₄₎alquil; o

R₅ junto con R₃ forma un anillo de 4 -8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, y el cual es opcionalmente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquiloxi, C₍₁₋₄₎alquiloxi-C₍₁₋₄₎alquil, o halógeno;

R₅ es H o (C₁₋₄)alquil;

R₆ representa H o halógeno;

R₇ es H, C₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquiloxi, CN o halógeno; o

R₇ es unida conjuntamente con R₂ para formar un anillo de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, heteroátomo que esta pegado a la posición 7 del anillo de indol; o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

2. El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de la reivindicación 1, donde R₂ es H o esta unida con R₇ para formar una anillo de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de O y S, átomo que esta pegado a la posición 7 del anillo de indol.

3. El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de las reivindicaciones 1 o 2, donde R, R₅, R₅' y R₆ son H.

4. El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 donde

188

5. El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 donde el heterociclo A es 1,2,4-oxadiazola (X_1 es N, X_2 es O, X_3 es N), 1,2,4-tiadiazola (X_1 es N, X_2 es S, X_3 es N) y tiazola (X_1 es S, X_2 es CR, X_3 es N).

6. El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de la reivindicación 1 es seleccionado de

-7-cloro-3-(5-{[N-etil-N-(2-metoxietil)amino]metil})-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol:

-7-cloro-3-(5-{[pirrolidin-1-il]metil})-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol;

-7-cloro-3-(5-{[N-etil-N-(2-hidroxietil)amino]metil})-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol;

-7-cloro-3-(4-{[N-etil-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino]metil})-[1,3]-tiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol;

-7-cloro-3-(5-{[N-etil-N-(2-hidroxietil)amino]metil})-[1,2,4]-tiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol;

-7-cloro-3-(4-{[N-etil-N-(2-metoxietil)-N-metilamino]metil})-[1,3]-tiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol;

-7-cloro-3-(5-{[(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)metil})-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol;

o sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

7. El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 para usar en terapias.

8. Un compuesto farmacéutico que incluye derivado de (indol-3-il)-heterociclo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 con auxiliares farmacéuticos aceptables.

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

100-2

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	Cap. II
		☐	☒

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2005/050833</u>
Fecha de Presentación Internacional	28/02/2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 40 a 119 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 186 a 188 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 US 60/560.563 del 05/03/2004

Respuesta del solicitante: Folios 178 a 188.

2. Objeto de la invención

Título: DERIVADOS DE (INDOL 3-IL)-HETEROCICLO COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE CB1.

Objeto: La solicitud consiste en compuestos derivados de indol de fórmula (I) agonistas del receptor cannabinoide CB1 y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado es proveer nuevos compuestos agonistas del receptor cannabinoide CB1 que sean útiles en el tratamiento del dolor.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud proporciona nuevos compuestos derivados indol de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas.