

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-014969- -00007-0000

Fecha: 2014-10-10 16:19:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 36

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. Sierra
Gina A. Árias

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 13-014.969

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DERIVADOS DE CIS-
TETRAHIDRO-ESPIRO(CICLOHEXAN-1.1-PIRIDO[3.4-b]INDOL)4-
AMINA”

Solicitante: GRUNENTHAL GMBH

Nuestra Ref.: P2012/000161

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 49818, notificada por edicto desfijado el 26 de septiembre de 2014.

1. ANTECEDENTES

1.1 La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 28 de enero de 2013, con un Capítulo Reivindicatorio original de 16 reivindicaciones.

1.2 La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) emitió el primer examen de fondo notificado por fijación en la lista No. 14 del 08 de abril de 2014, correspondiente al Oficio No. 4293, objetando la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

1.3 En respuesta al primer examen de fondo, el 07 de julio de 2014 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 7 reivindicaciones, y proporcioné argumentos en favor de la novedad y el nivel inventivo de la materia limitada.

1.4 La SIC por medio de la Resolución No. 49818, notificada por edicto desfijado el 26 de septiembre de 2014, niega las Reivindicaciones 1 a 7 por supuesta falta de novedad y nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el **Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto** al presente Recurso de Reposición, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 7 en la Resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- i) La SIC insiste en que la patente WO2006/108565 (D1) afecta la novedad de la presente invención reclamada en las Reivindicaciones 1-7 radicadas en respuesta al primer y único examen de fondo.

Una vez más, la SIC argumenta que D1 divulga el compuesto del Ejemplo 50, el cual anticipa todas las características esenciales de la presente invención, particularmente cuando en la presente invención R_1 es CH_3 , R_3 es halógeno (flúor), y R_4 y R_5 son hidrógeno.

ii) En respuesta a mis argumentos contenidos en mi respuesta al primer y único examen de fondo, el Despacho señala, respecto a la novedad de los compuestos reclamados, que

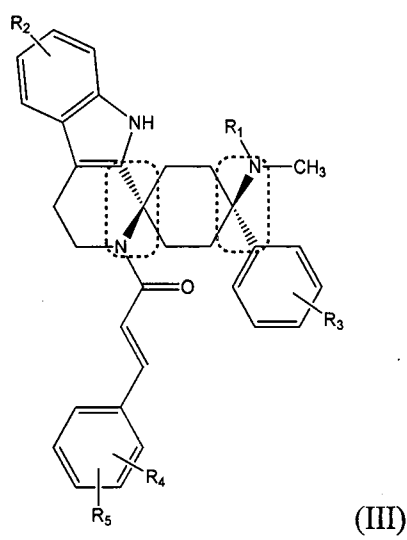
- la estereoquímica de los compuestos reclamados no es considerada como una característica esencial de la invención;
- al comparar los niveles de actividad del compuesto del Ejemplo 50 de D1 con los de la presente invención, se observa que éstos son similares, por lo que se deduce que la estereoquímica de los compuestos reclamados no corresponden a una característica relevante de la materia reclamada;

- la solicitud no proporciona evidencia donde se compare la relación estructura actividad cuando se modifica la estereoquímica de los centros quirales para los compuestos reivindicados.

b- En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 07 de julio de 2014 en respuesta al primer y único examen de fondo, donde se incluyó la estructura de Formula (III), la orientación estereoquímica de los carbonos 1 y 4 del anillos ciclohexano y la orientación espacial del doble enlace del grupo cinamilo en la parte caracterizante de la Reivindicación 1.

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. Por el contrario, dichas modificaciones corresponden a una limitación de la materia reclamada.

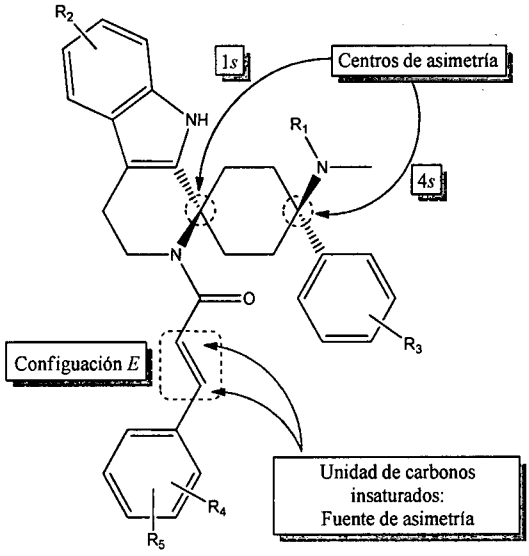
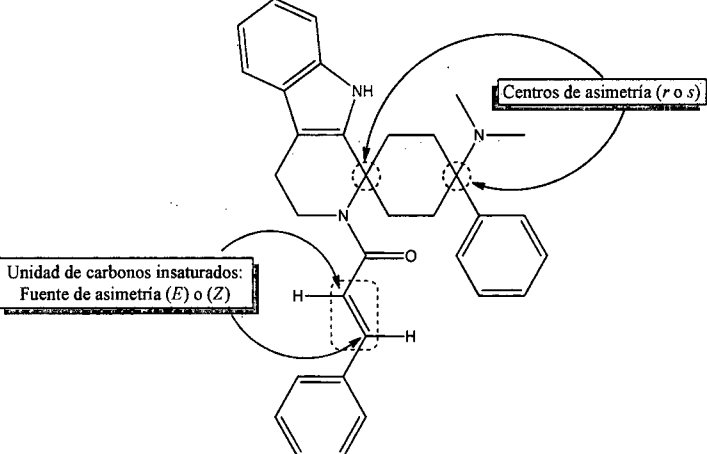
c- i) Ahora bien, en cuanto a la novedad de la presente invención, me permito resaltar nuevamente que el Compuesto 50 de D1 señalado por el Despacho difiere de los compuestos de Fórmula III reclamados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado puesto que la estereoquímica particular de los compuestos de la invención no fue divulgada en tal documento del arte previo. Es decir, la característica particular y esencial de los compuestos de la presente invención es la estereoquímica definida en la Fórmula Markush III:



El análisis de novedad se debe realizar comparando las características técnicas estructurales de los compuestos reclamados con aquellas características estructurales del arte previo. En el presente caso, una característica técnica esencial de los compuestos reclamados es la estereoquímica de la

Fórmula Markush por lo que ésta debe tenerse en cuenta al momento de su comparación con los compuestos de D1.

En particular, y analizando la estereoquímica del Compuesto 50 de D1, se encuentra que dicho compuesto no divulga explícitamente ninguna estereoquímica específica, y por el contrario, por sus características estructurales, dicho compuesto posee **8 configuraciones espaciales diferentes** derivadas de las distintas posibilidades de combinación de la estereoquímica de los carbonos 1 y 4 del anillo ciclohexano y la orientación del doble enlace del grupo cinámico. Por el contrario, la presente invención reclama compuestos de Fórmula III con una única configuración espacial específica, como se ilustra en la siguiente tabla:

Presente invención – Fórmula III	Compuesto 50 de D1
 Centros de asimetría Centros de asimetría (r o s) Unidad de carbonos insaturados: Fuente de asimetría (E) o (Z) Configuración E Unidad de carbonos insaturados: Fuente de asimetría	 1,1-(3-dimetilamino-3-(3-fluorofenil)pentametileno)-2-(cinamoil-1,3,4,9-tetrahidro-2,9-diazafluoreno) El Compuesto 50 de D1 posee 8 posibles isómeros provenientes de tres centros de asimetría: los dos centros quirales del núcleo del espirocompuesto (flechas en rojo) y el doble enlace del fragmento cinámico (flechas en azul).

Por consiguiente, D1 divulga múltiples alternativas del Compuesto 50, particularmente 8 diferentes compuestos, sin que información alguna en dicho documento especifique o describa de manera precisa los compuestos de Fórmula (III) con la estereoquímica particular involucrada en los mismos. Es decir, comparando los compuestos a partir de su estereoquímica, encontramos que el Ejemplo 50 de D1 comprende 8 posibles isómeros sin que ninguno particular o específico esté explícitamente ilustrado o divulgado. Esto es, la estereoquímica particular de los compuestos aquí reclamados NO fue divulgada por el Ejemplo 50 de D1.

En este punto me permito llamar la atención sobre el hecho que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar **explícitamente todas y cada**

cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.²

Asimismo, aún si la estereoquímica reclamada en la presente invención se viera como una selección del arte previo, me permito resaltar que D1 no afectaría la novedad, puesto que la persona medianamente versada en la materia se vería obligada a seleccionar la configuración espacial de 3 listas diferentes (la orientación de cada carbono quiral en el ciclohexano y la isomería del doble enlace del grupo cinamilo), cada lista con 2 valores diferentes, resultando en 8 posibles combinaciones, donde D1 enseña una preferencia particular por la configuración opuesta a la aquí reclamada (como lo demostraré más adelante).

Al respecto, cabe mencionar que la Guía de Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC) explica que una invención de selección es “una patente que reivindica un solo elemento, o un grupo pequeño de elementos, que pertenece a un grupo extenso de elementos ya conocido”³ (énfasis fuera de texto). La Guía de la SIC establece que las divulgaciones generales contenidas en un documento del arte previo no afectan de manera alguna la novedad de los compuestos reclamados⁴, esto es “si el grupo específico reivindicado no está descrito explícitamente en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica y de los extremos, el examinador considerará que tal grupo específico es nuevo (selección)”⁵ (énfasis fuera de texto). De hecho, la misma Guía establece cuándo la selección realizada no es novedosa cuando señala que “si las características esenciales del grupo reivindicado habían sido divulgadas de manera específica en un solo documento del estado de la técnica, el examinador considerará que la reivindicación no es nueva”⁶ (énfasis fuera de texto).

En adición a lo anterior, al momento de analizar la novedad de una invención de selección, la SIC establece que “un producto reivindicado formado por la selección de dos o más elementos, a partir de dos o más listas de elementos de un producto del estado de la técnica, es nuevo. En tal caso, el

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2014. Sección 2.12.3, páginas 120-122.

⁴ Ibídem.

⁵ Ibídem.

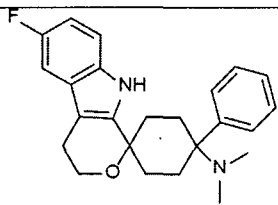
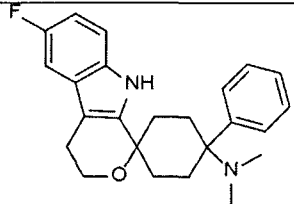
⁶ Ibídem.

examinador considerará que la patente de selección es nueva, dado que “una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que se reivindica y que está incluido dentro de tal expresión general”⁷ (énfasis fuera de texto).

En conclusión, puesto que **D1 no divulga explícitamente** la configuración espacial de los compuestos reclamados en la presente invención, ni tampoco una guía específica que conduzca a la persona medianamente versada en la materia seleccionar las características estereoquímicas a partir de una lista de posibilidades como máximo (de hecho D1 sugiere una orientación espacial opuesta a los compuestos de la presente invención como lo demostraré a continuación), entonces la novedad de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto debe ser reconocida.

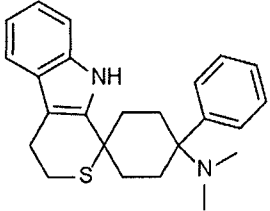
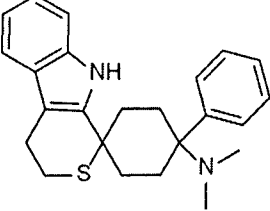
ii) Ahora bien, me permito resaltar que el Despacho se equivoca al afirmar en la Resolución aquí recurrida que “no [se] *proporciona evidencia donde se compare la relación estructura actividad (SAR) cuando se modifica la estereoquímica de los centros quirales para los compuestos de la solicitud*”⁸, pues en respuesta al primer examen de fondo se presentó la declaración jurada del Doctor Saskia Zemolka, que anexo nuevamente al presente Recurso (ANEXO 1), en la cual claramente **se realiza un análisis de estructura-actividad** sobre los diferentes compuestos de D1 con el fin de determinar la configuración espacial del compuesto del Ejemplo 50 de dicha anterioridad. Particularmente, en dicho análisis se resalta lo siguiente:

- al revisar los valores de Ki de pares de diastereoisómeros polares y no polares, como los Compuestos 3/42 y 28/34, se observa que **el diastereoisómero no polar** presenta valores más altos de afinidad que los **diastereoisómeros polares**, con una diferencia más pronunciada sobre los receptores ORL1:

Compuesto	Anotaciones	Ki ORL1 (µM)	Ki µ (µM)
	Hemihidrato del diastereoisómero no polar	0.0026	0.006
	Citrato del diastereoisómero polar	0.02	0.009

⁷ Ibidem.

⁸ Resolución No. 49818, notificada por edicto desfijado el 26 de septiembre de 2014, página 7, primer párrafo

 28	Hemihidrato del diastereoisómero no polar	0.0037	0.0031
 34	Citrato del diastereoisómero polar	0.13	0.08

- de manera similar, el Compuesto 14 de D1, que está catalogado como diastereoisómero no polar, presenta valores de afinidad de 0.0029µM sobre el receptor ORL1;
- a su vez, los Compuestos 19 y 37 de D1, que están mencionados como una mezcla de los diastereoisómeros polares y no polares, presentan valores de Ki sobre ORL1 de 0.0011 y 0.006µM, respectivamente.

Por lo tanto, considerando que los diastereoisómeros no polares son aquellos de mayor actividad en D1, y considerando también los valores de actividad de los Compuestos 14, 19 y 37, es altamente probable que el compuesto del Ejemplo 50 de tal anterioridad corresponda al diastereoisómero no polar, o a una mezcla de isómeros en la que predomina el diastereoisómero no polar.

Con base en la declaración del Doctor Zemolka (ANEXO 1), el análisis estructura-actividad desarrollado sobre los compuestos de D1 permite concluir que el arte previo no divulga de manera explícita los compuestos reclamados en la presente invención, porque D1 no solamente no especifica una orientación espacial particular del compuesto del Ejemplo 50, sino que tampoco menciona si los diastereoisómeros polares y/o no polares corresponden a la orientación *cis* o *trans* de los centros quirales del anillo de ciclohexano. Así, la persona medianamente versada en la materia se vería forzada a realizar experimentación adicional con el fin de determinar dicha configuración.

De hecho, esta experimentación adicional se llevó a cabo en la presente invención, y se explica en la declaración jurada del Doctor Carsten Griebel (ANEXO 2), adjunta también a mi respuesta al primer y único examen de fondo como Anexo 3, y que el Despacho ignora nuevamente en la Resolución aquí recurrida, donde se menciona que, a partir de los experimentos de cromatografía en capa delgada desarrollados de acuerdo con lo divulgado en D1 (columna 20, líneas 24-42), con el fin de determinar la polaridad de los compuestos AMD-5^{cis} y AMD-5^{trans}, se concluyó que el compuesto de orientación *cis* es más polar que el compuesto de orientación *trans*.

Por consiguiente, D1 no divulga los compuestos reclamados en la presente invención, donde la orientación de los carbonos quirales del grupo ciclohexano corresponde a una orientación cis, mientras que en D1, considerando el análisis estructura-actividad de la declaración del Doctor Zemolka (ANEXO 1) junto con el análisis de polaridad del Doctor Griebel (ANEXO 2), el compuesto de Ejemplo 50 de D1 corresponde al compuesto menos polar o a una mezcla de isómeros en la que éste predomina, es decir, D1 divulga la configuración trans, lo cual es completamente opuesto a los compuestos aquí reclamados que como se demostró, presentan una orientación cis.

Si la SIC hubiese tenido en cuenta la información proporcionada por las declaraciones juradas de los doctores Zemolka y Griebel tal y como la aporté en mi respuesta al examen de fondo, habría llegado a una conclusión contraria a la que expresa en la Resolución aquí recurrida, como se demostró anteriormente. De hecho, no se explica cómo se aportan dos declaraciones juradas que demuestran el análisis estructural realizado mediante evidencia científica y la SIC no se pronuncia al respecto, como si aparentemente la ignorara. Contrario al análisis de la SIC, y aplicando no solo los requisitos de novedad, se puede concluir sin lugar a dudas que los compuestos reclamados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto comprendidos en la Fórmula (III) son novedosos respecto a la materia divulgada en D1.

d- Ahora bien, respecto a la composición farmacéutica reclamada en las Reivindicaciones 5 a 7 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, me permito resaltar que éstas son a todas luces patentables, en tanto los compuestos de las Reivindicaciones 1 a 4 son novedosos, tal y como lo argumenté previamente. Asimismo, y como lo reconoce el Despacho, la Guía de la SIC establece que “Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto”⁹ (énfasis fuera del texto), por lo que la materia reclamada en las Reivindicaciones 5 a 7 es a todas luces patentable.

3.3. a- i) El Despacho insiste en que los documentos US2010/0048554 (D2) y US2010/0048553 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

Específicamente, la SIC sostiene que D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la presente invención, en tanto éste divulga el compuesto 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-

⁹ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, 2014, sección 2.7.3, página 94

(3,4-feniletencarbonil)espiro[ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]4-amina (Compuestos AA-51 y AA-52), que presenta actividad sobre el receptor ORL1 para tratar el dolor crónico y neuropático, diferenciándose de la presente invención en el sustituyente sobre la posición 4 del ciclohexano, que es un butilo, mientras que en la presente invención tal sustituyente es fenilo o halofenilo.

A pesar de esta diferencia, el Despacho agrega que no se observa un efecto técnico asociado a las características esenciales de la presente invención, ya que el Compuesto AA-51 de D2 presente valores de afinidad K_i para el receptor ORL4 y μ de 0.0004 y 00030 μ M, respectivamente. Por lo tanto, la materia reclamada pretende modificar los compuestos divulgados en D2 para obtener compuestos alternativos derivados de [ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]4-amina activos sobre ORL1, para el tratamiento del dolor crónico y neuropático.

No obstante, D3 ya revela compuestos derivados de pirido[3,4-b]indol, en donde el sustituyente en posición 4 del ciclohexano es un grupo fenilo, como en los Compuestos A-2 y A-3, lo cual ocurre en la Reivindicación 1 de la presente invención. Así, la SIC concluye que una persona medianamente versada en la materia modificaría sin ningún esfuerzo los compuestos AA-51 y AA-52 de D2 incluyendo el sustituyente fenilo enseñado en D3.

ii) En respuesta a mis argumentos contenidos en mi respuesta al primer y único examen de fondo, el Despacho señala que:

- D3 divulga los compuestos V-1 y V-8, en los cuales R^3 es fenilo y NR^1R^2 es dimetilamino, sugiriendo las características estructurales comprendidas en la presente invención y faltantes en D2;
- si bien D2 menciona que se dirige a mejorar la solubilidad de los compuestos allí divulgados, la presente invención no presenta mejores propiedades biológicas que los compuestos del arte previo, pues D2 revela el Compuesto AA-51 con valores de afinidad K_i para los receptores ORL4 y μ de 0.0004 μ M y 00030 μ M, respectivamente, mientras que los compuestos de la solicitud AMD-6cis (K_i ORL1: 0.03 μ M; K_i μ : 0.138 μ M) y AMD-7cis (K_i ORL1: 0.070 μ M; K_i μ : 0.45 μ M), presentan valores de K_i menores. Incluso, el compuesto AMD-4cis (K_i ORL1: 0.003 μ M; K_i μ : 0.009 μ M) posee ligera actividad mejorada con respecto al compuesto AA-51 del documento D2 para el receptor ORL1, pero posee una actividad inferior para inhibir el receptor μ ;
- los compuestos V-1 y V-8 de D3, que poseen las características estructurales de la presente invención de las cuales carece D2, presentan mejor actividad con respecto a

los compuestos reclamados, incluso una mejor actividad respecto a los compuestos de D2, enseñando así que tales características esenciales (es decir, el uso de fenilo sobre la posición 4 del ciclohexano) son beneficiosas para la eficacia de los compuestos.

b- Ahora bien, y con el fin de demostrar una vez más el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito resaltar que este análisis se debe desarrollar mediante un estudio **objetivo** el arte previo, sin influencia del conocimiento que ya se tiene por parte de la invención que se pretende evaluar.¹⁰ El nivel inventivo de la presente invención se entendería mejor si la SIC enfoca primero su atención en la comprensión del problema superado y la solución suministrada en ese momento por el Solicitante, y no incurrir en el error de comprender el problema después de que este ya ha sido resuelto. Con el fin de minimizar ese riesgo, se realiza el método problema-solución, el cual se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico persistente, y se realiza de acuerdo a la metodología descrita por la Guía de la SIC¹¹:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

De acuerdo con los lineamientos de la SIC¹², el arte previo más cercano es un documento que divulgue la mayor cantidad de características esenciales de la presente invención y que comprenda la misma función o la función más cercana.

Así, el Despacho definió en el examen de fondo a D2 como el arte previo más cercano, pues divulga el compuesto 2',3',4',9'-tetrahidro-N,N-dimetil-4-butil-2'-(3,4-feniletencarbonil)espiro [ciclohexano-1,1'-pirido[3,4-b]indol]4-amina (Compuesto AA-51 y AA-52), que presenta actividad inhibitoria sobre los receptores ORL1 y μ de 0.0004 μ M y 0.0030 μ M, respectivamente, para el tratamiento de dolor crónico y neuropático.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Acierta el Despacho al mencionar que la diferencia entre los compuestos de la presente invención y D2 radica en que tal anterioridad comprende un sustituyente butilo en posición 4 del anillo ciclohexilo, mientras que los compuestos reclamados comprenden un grupo fenilo o halofenilo en dicha posición.

¹⁰ Ibídem, Sección 2.13.5.1, página 131.

¹¹ Ibídem, Sección 2.13.5.1, páginas 131-134.

¹² Ibídem, Sección 2.13.5.1, página 131.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Efectivamente, el efecto técnico logrado en la presente invención es la obtención de compuestos novedosos derivados de (E)-1-((1S,4S)-4-(amino)-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona, con altos niveles de afinidad Ki sobre los receptores ORL1 y μ , comparables con aquellos divulgados en el arte previo, útiles para tratar el dolor crónico y neuropático.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Por lo tanto, y a la luz de los efectos evidenciados, el problema técnico que pretende resolver la presente invención consiste en cómo modificar los compuestos de D2 para obtener compuestos alternativos con altos niveles de afinidad Ki sobre los receptores ORL1 y μ .

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

En este punto resulta pertinente resaltar que la SIC se equivoca al mencionar en la Resolución aquí recurrida que “una persona medianamente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D2 y D3, sin ningún esfuerzo modificaría los compuestos AA-51 y AA-52 mencionados en el documento D2, reemplazando el grupo butil en la posición 4 del espiro ciclohexano por un grupo fenil de acuerdo a lo propuesto en el documento D3 (Pág. 11, párr. [0119] y [0130]), para obtener de esta forma los compuestos propuestos en la presente invención, de manera obvia o evidente”¹³ (énfasis fuera del texto), puesto que el arte previo no enseña de manera “obvia” ni “evidente” las características estructurales de la presente invención, ni mucho menos la persona medianamente versada en la materia obtendría los compuestos reclamados “sin esfuerzo alguno”, como lo demuestro a continuación:

i) Particularmente, D2 menciona explícitamente en su contenido (párrafos 9 a 11) que:

“La solubilidad es una propiedad importante para la biodisponibilidad y un factor significativo respecto a la efectividad

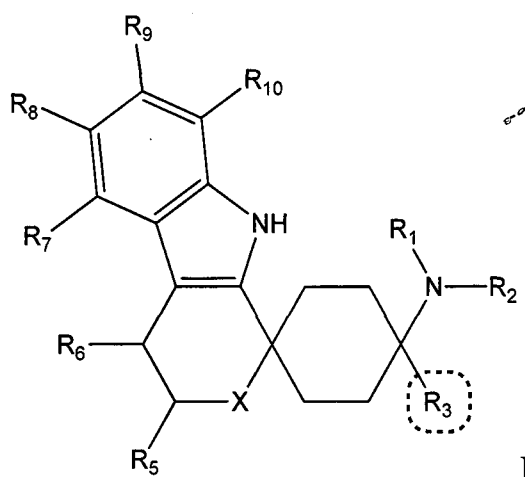
¹³ Resolución No. 49818, *op. cit.*, página 6, cuarto párrafo.

y, por ende, también para el éxito de una composición farmacéutica. Se han usado procesos complejos para mejorar la solubilidad, por ejemplo la preparación de micro- o nano-partículas (...); sin embargo, es más simple y predecible desarrollar compuestos que presenten una mayor solubilidad y mantengan su efectividad.

Una desventaja de los compuestos divulgados en WO2004043967 es la poca solubilidad de los compuestos.

Fue un objetivo de la presente invención proveer composiciones farmacéuticas que actúen sobre el sistema de receptores nociceptina/ORL1 y que tengan alta solubilidad que los compuestos divulgados en WO2004043967" (mi traducción, énfasis fuera del texto)

Es decir, el objetivo principal de D2 es modificar compuestos conocidos en el arte previo para mejorar su solubilidad, lo cual logró mediante la obtención de compuestos de Fórmula I:



donde, entre otras definiciones, R₃ es un alquilo C₁₋₈ o un cicloalquilo C₃₋₈ (D2, párrafo 16), es decir, corresponde a un grupo alifático.

Así las cosas, dados los objetivos de D2, la persona medianamente versada en la materia estaría invitada a examinar los resultados de solubilidad allí divulgados, y encontraría que los compuestos más solubles contienen grupos NO aromáticos en tal posición (D2, páginas 32 y 33). Por lo tanto, incluir un grupo R₃ alifático es clave para la solubilidad del compuesto y, consecuentemente, para la efectividad de una composición farmacéutica que lo contenga a la hora de tratar el dolor crónico y neuropático.

Aún más, y como la SIC bien lo reconoce, existen compuestos en D2 donde la única diferencia con la presente invención es el sustituyente R₃ de D2 (Compuestos AA-51 y AA-52). Sin embargo, estos sólo corresponden a 2 compuestos de un total de 52 compuestos ejemplificados, siendo estos mismos de menor actividad biológica y menor solubilidad en comparación con otros compuestos de la misma anterioridad (véase los Compuestos AA-1, AA-3 a AA-7, AA-9 a AA-16, AA-22, AA-24, AA-25, AA-27 a AA-32, y AA-47).

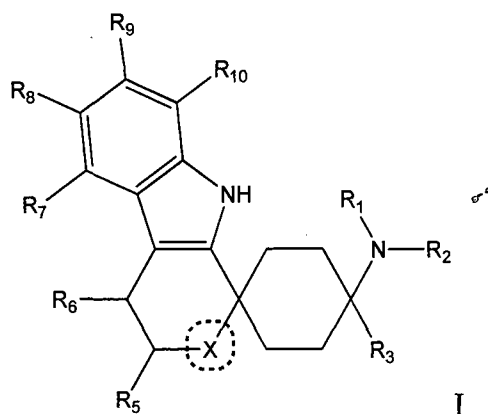
ii) En cuanto a D3, esta anterioridad divulga explícitamente (párrafos 9 a 11) que:

“La estabilidad metabólica es una propiedad crítica para la efectividad de un compuesto y, por consiguiente, también para el desarrollo exitoso de una composición farmacéutica. Los compuestos divulgados como ejemplos en WO2004043967 se rompen en el organismo, entre otros, por la N-demetilación. Estos metabolitos son por su parte biológicamente activos nuevamente.

Los metabolitos activos tienen que ser minuciosamente investigados durante el desarrollo de composiciones farmacéuticas. Por esta razón, es ventajoso desarrollar compuestos que formen pocos metabolitos.

El objeto de la presente invención era proveer composiciones farmacéuticas que actúan en gran medida sobre el sistema de receptores nociceptina/ORL1 con alta estabilidad metabólica que los compuestos divulgados en WO2004043967” (mi traducción, énfasis fuera del texto)

Es decir, el objetivo principal de D3 es modificar compuestos conocidos en el arte previo para mejorar su estabilidad metabólica, lo cual logró mediante la obtención de compuestos de Fórmula I, diferenciándose de la presente invención en la presencia del grupo cinamilo sustituyendo el grupo X:

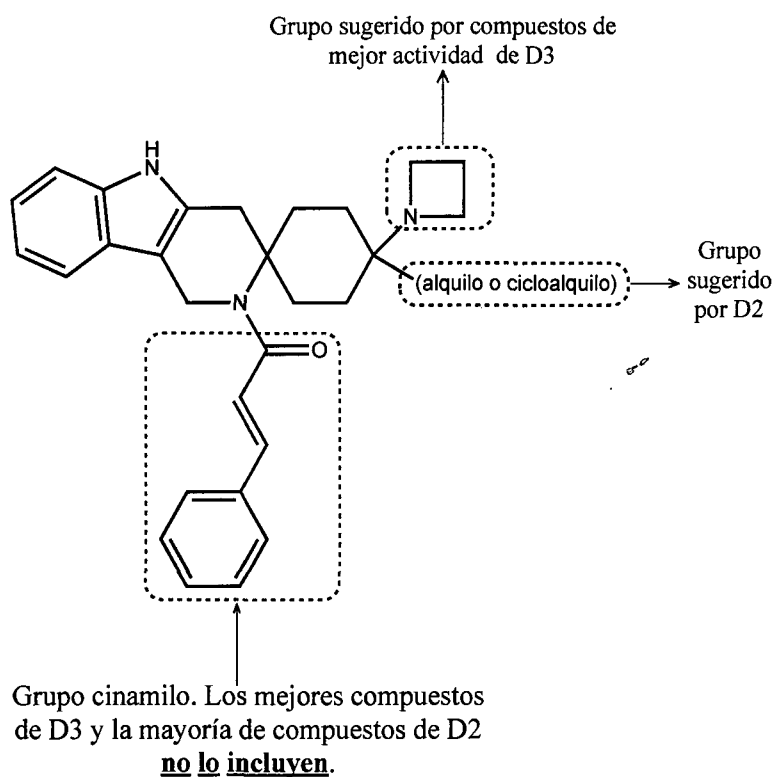


Dado que los objetivos de D3 se enfocan en la obtención de compuestos metabólicamente estables, la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a buscar las conclusiones respecto a dicha propiedad, y encontraría que el compuesto V-1, citado por el Despacho, presenta una estabilidad metabólica inferior a otros compuestos allí divulgados, como los Compuestos A-1 y A-2 (D3, párrafo 170). De hecho, D3 además concluye que los compuestos reducen su biotransformación microsomal dependiente de NADP de acuerdo con compuestos como los Compuestos A-1 y A-2 en comparación con un grupo amino metilado. Además, la reducción depende de la especie en que se pruebe, pero es más pronunciada en microsomas humanos (D3, párrafo 182). Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia entendería que, con el fin de obtener compuestos de alta estabilidad metabólica, se modificaría el sustituyente NR_1R_2 para que forme un anillo heterocíclico, el cual no está comprendido de ninguna manera en los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, ninguno de los ejemplos de D3 revela un grupo cinamilo sustituyendo al grupo X como sí ocurre en los compuestos aquí reclamados.

iii) Ahora bien, si la persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de estos documentos, encontraría que los compuestos que presentan alta afinidad, estabilidad metabólica y solubilidad (los tres efectos que provienen de los objetivos de cada documento) tendrían estructuras totalmente diferentes a los compuestos aquí reclamados.

De hecho, D2 y D3 contienen los pares de Compuestos AA-4 (D2)/V8 (D3) y AA-6 (D2)/V1, estructuralmente cercanos que se diferencian únicamente en la definición de R_3 (ninguno de los dos cuenta con un grupo cinamilo que sustituye X). Si la persona medianamente versada en la materia compara la afinidad de estas parejas de compuestos con los Compuestos AA-51 y AA-52 de D2 encontraría que aquellos compuestos que presentan la mejor actividad (el Compuesto AA-4 presenta valores de K_i sobre ORL1 y μ de 0.2nM y 0.5nM, respectivamente, mientras que el Compuesto V8 de D3 comprende valores de 0.2nM y 1.8nM para estos mismos receptores) comprenden un **grupo alquilo en R^3** (preferiblemente butilo). Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a desarrollar compuestos estructuralmente

cercanos al Compuesto AA-4, pues éste presenta una altísima afinidad sobre los receptores ORL1 y μ , además de una alta solubilidad. De hecho, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D3, se vería motivada a remplazar el sustituyente $N(CH_3)_2$ del Compuesto AA-4 por un heterociclo, con el fin de obtener compuestos de alta solubilidad, estabilidad metabólica, y afinidad. Los compuestos obtenidos siguiendo las enseñanzas de D2 y D3 tendrían la siguiente estructura:



Sin embargo, lo anterior se encuentra completamente alejado estructuralmente de los compuestos aquí reclamados, pues la presente invención:

- **no** contiene grupos alquilo o cicloalquilo en R_3 ;
- **no** contiene heterociclos en el grupo NR_1CH_3 ; y
- **sí** contiene necesariamente el grupo cinamilo.

Al respecto, me permito resaltar que la Guía de la SIC establece claramente que “Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las**

propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema¹⁴ (énfasis fuera del texto).

Así, no existe ninguna divulgación o sugerencia en el arte previo que lleve de manera obvia, evidente e inmediata a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar los compuestos tal y como se reclaman en la presente invención. Por el contrario, y como lo mencioné previamente, esta persona habría desarrollado compuestos estructuralmente alejados de la presente invención, pues D2 evidencia compuestos de mejor solubilidad, D3 divulga compuestos de mejor estabilidad metabólica, y la combinación de D2 y D3 conduce a que el Compuesto AA-4 es el mejor candidato para tomar como punto de partida para la síntesis de otros compuestos.

En este orden de ideas, me permito llamar la atención sobre el hecho que la evaluación de nivel inventivo debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados. En consecuencia, no es aceptable a quien examina una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los procedimientos de la presente invención siguiendo los argumentos de la SIC, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Así las cosas, surgen las siguientes preguntas:

- ¿por qué la persona medianamente versada en la materia, sin conocimiento de la presente invención, eliminaría sin duda alguna el grupo alifático del sustituyente R₃ y lo reemplazaría por un anillo aromático, si D2 enseña claramente que un grupo alifático es pieza clave de la solubilidad del compuesto, e igualmente enseña que la solubilidad es un factor determinante en la biodisponibilidad de un fármaco?
- ¿por qué la persona medianamente versada en la materia, sin conocimiento de la presente invención, se vería guiada sin duda alguna a seleccionar los compuestos AA-51 y AA-52 como base para producir compuestos alternativos a los del arte previo, teniendo otras 50 posibilidades, de las cuales 24 posibilidades diferentes presentan mejor afinidad?

¹⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.3.12, página 130.

- ¿por qué la persona medianamente versada en la materia, sin conocimiento de la presente invención, obviaría sin duda alguna la inclusión de un grupo heterocíclico en NR₁R₂, si D3 enseña que los compuestos inhibidores de los receptores ORL1 y μ presentan mejor estabilidad metabólica cuando comprenden dicho grupo heterocíclico, y así reducir los estudios farmacológicos?
- ¿por qué la persona medianamente versada en la materia, sin conocimiento de la presente invención, incluiría sin duda alguna el grupo cinamilo en las estructuras de los compuestos de D2 y D3, si D2 enseña que este grupo reduce la actividad de los compuestos, en comparación con otros 24 Ejemplos, y D3 también enseña compuestos con mejor actividad que no presentan tal grupo (que, de hecho, son estructuralmente cercanos a los mejores compuestos de D2)?
- ¿por qué la persona medianamente versada en la materia, sin conocimiento de la presente invención y sin duda alguna, tomaría como punto de partida compuestos con baja actividad sobre los receptores ORL1 y μ , si tanto D2 como D3 enseñan compuestos con alta actividad, con características ventajosas adicionales de solubilidad y estabilidad metabólica?
- ¿por qué la persona medianamente versada en la materia, sin conocimiento de la presente invención, descartaría sin duda alguna el compuesto AA-4 de D2 como un compuesto de partida para aplicar los conocimientos ofrecidos por D3?

De insistir en sus argumentos en contra del nivel inventivo de la presente invención, le solicito respetuosamente al Despacho que **responda todos y cada uno** de mis anteriores cuestionamientos.

iv) Asimismo, me permito llamar la atención del Despacho sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que 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 inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹⁵. Igualmente, la Guía de la SIC establece que el problema técnico de una invención puede consistir en una solución de remplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca efectos idénticos o similares a los ya conocidos.¹⁶ Es decir, una invención en el campo de la química **no está obligada** a presentar un efecto mejorado para que

¹⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

¹⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5.1, página 133.

su nivel inventivo sea reconocido. Por el contrario, basta con que su estructura no sea obviamente derivable del estado de la técnica, como ocurre en la presente invención.

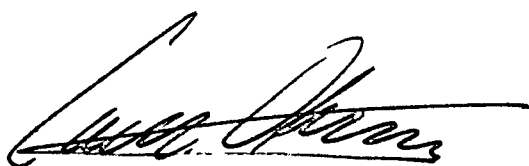
En conclusión y de acuerdo con lo expuesto en el análisis problema solución, aún con los conocimientos de D2 y D3, la persona medianamente versada en la materia no habría podido desarrollar de manera obvia ni evidente los compuestos reclamados, por lo que la materia reclamada es a todas luces inventiva.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

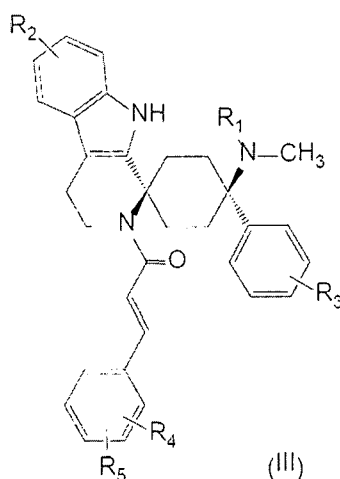
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación de las reivindicaciones.
- ANEXO 1: Declaración del Dr. Saskia Zemolka presentada ante la USPTO.
- ANEXO 2: Declaración del Dr. Carsten Griebel presentada ante la USPTO.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Recurso de Reposición)

1. Un compuesto, que comprende la fórmula general (III)



en donde:

- R_1 es -H o CH_3 ;
 R_2 es -H o -halógeno;
 R_3 es -H o -halógeno;
 R_4 es -H, -halógeno u -O-alquilo C_{1-3} ;
 R_5 es -H, -halógeno u -O-alquilo C_{1-3} ;
los carbonos 1 y 4 del anillo ciclohexilo presentan una orientación estereoquímica S;
el doble enlace del grupo cinamilo presenta una configuración E;
en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.
2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde R_2 es -H y/o R_3 es -F.
3. Un compuesto conforme a la Reivindicación 1, en donde R_4 y R_5 son ambas -H o ambas son $-\text{OCH}_3$.
4. Un compuesto conforme a la Reivindicación 1, que se selecciona a partir del grupo formado por los compuestos:
- (E)-1-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-(3-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;

10

(*E*)-1-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-6'-fluoro-4-fenil-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;

(*E*)-1-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-3',4'-dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-pirido[3,4-*b*]indol]-2'(9'*H*)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
en la forma de bases libres o sales fisiológicamente aceptables.

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y un compuesto según una de las Reivindicaciones 1 a 4.

6. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 5, en donde dicha composición:

- es sólida, líquida, en forma de suspensión, emulsión, hidrogel u otro sistema heterogéneo; y
- Contiene el compuesto conforme a una de las Reivindicaciones 1 a 5 en una cantidad entre el 0,001 hasta 99 por ciento del peso, en relación con el peso total de la composición.

7. Una composición según la Reivindicación 6, en donde dicha formulación contiene el compuesto según una de las Reivindicaciones 1 a 4 en una dosis en el rango de 1,0 µg hasta 10 mg, en relación con el peso molecular de la base libre.

21

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No.	: 13/192,641	Confirmation No.:	6421
First Named Inventor	: Klaus LINZ		
Filed	: July 28, 2011		
TC/A.U.	: 1625		
Examiner	: Rita J. Desai		
Docket No.	: 029310.63634US		
Title	: Cis-tetrahydro-spiro(cyclohexane-1,1'-pyrido[3,4-b]indole)-4-amine Compounds		

DECLARATION OF DR. SASKIA ZEMOLKA UNDER 37 C.F.R. § 1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

I, Dr. Saskia Zemolka, hereby declare as follows:

1. I am a citizen of the Federal Republic of Germany, residing at Viktoriastraße 45, 52066 Aachen Germany.

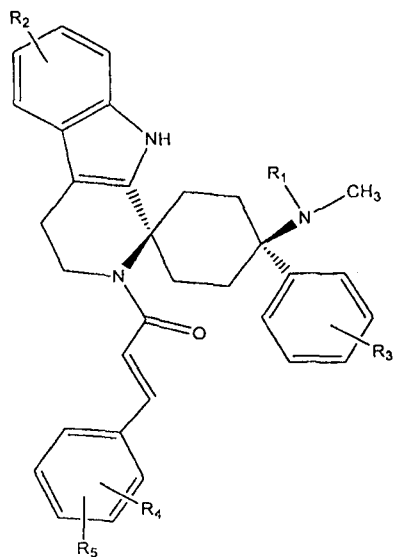
2. I studied chemistry at the Technical University of Berlin from which I received a degree in chemistry in 1999. I continued my studies at the University of Cologne from which I received a Ph.D. in chemistry in 2003.

3. From April 2003 until March 2004, I worked as a Postdoctoral Research Associate at the University of Montreal. I began working for Grünenthal GmbH, the assignee of U.S. Patent Application No. 13/192,641 ("the '641 application"), in September 2004. From September 2004 until March 2006, I was Head of Laboratory, Medicinal Chemistry. From April 2006 until October 2006, I was employed as Head of Laboratory, Medicinal Chemistry at Altana Pharma AG, Konstanz. I returned to Grünenthal GmbH in November 2006 as Head of Laboratory, Medicinal Chemistry and held this position until October 2008. Since October 2008, I have held positions in Regulatory Affairs and I currently hold the position of Head of Regulatory Operations.

4. During my time at Grünenthal GmbH, I worked from 2005-March 2006 and November 2006-October 2008 on Grünenthal's "NOP/ORL-1"-project, an internal research program focusing on the discovery and pre-clinical development of novel chemical compounds which bind to the NOP/ORL-1 receptor system for the use as therapeutic agents. I worked on this project as the principal medicinal chemist and was, together with my team, responsible for Lead Structure Optimization of such NOP/ORL1 compounds, identification of new lead structures, and the management of the back-up-compound program.

5. I am an inventor of the invention described and claimed in the '641 application and make this Declaration in support of the '641 application.

6. Independent claim 1 of the '641 application recites "[a] compound corresponding to the formula (III)



(III)

wherein

R₁ is -H or CH₃;

R₂ is -H or -halogen;

R₃ is -H or -halogen;

R₄ is -H, -halogen or -OC₁₋₃-alkyl; and

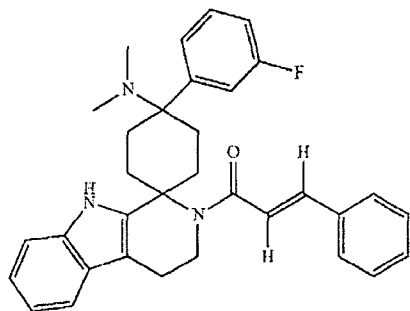
R₅ is -H, -halogen or -OC₁₋₃-alkyl;

or a physiologically acceptable salt thereof.” As apparent from the formula (III), the compounds of formula (III) are cis stereoisomers.

7. I have reviewed U.S. Patent No. 8,034,936 (“the ‘936 patent”), which I understand is cited in the Office Action dated June 20, 2013 in the ‘641 application.

8. The ‘936 patent discloses Compound 50 and lists binding affinities at both the ORL1 receptor and μ -opioid receptor in terms of K_i values for Compound 50 at cols. 49 and 50:

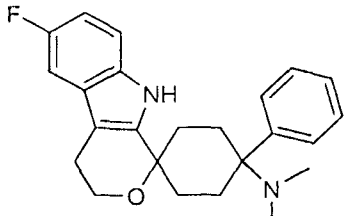
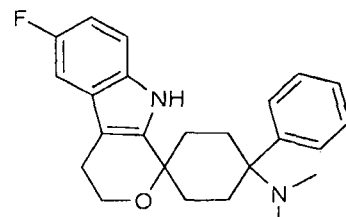
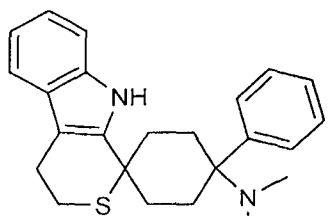
No. Compound	Name	ORL1/ μ ratio	ORL1, K _i [μ M]	μ , K _i [μ M]
50	1,1-(3-(dimethylamino)-3-(3-fluorophenyl)pentamethylene)-2-cinnamoyl-1,3,4,9-tetrahydro-2,9-diazafluorene	21.43	0.0014	0.030000



According to the ‘936 patent, “[i]n the synthesis of the compounds according to the invention...two or more diastereomers can occur.” Col. 4, lines 60-62. In particular, non-polar and polar stereoisomers can occur. Col. 4, lines 62-67. I believe the ORL1 binding affinity listed in the ‘936 patent for Compound 50 is consistent with binding affinities for the non-polar stereoisomer or a mixture of the non-polar stereoisomer and the polar stereoisomer for the following reasons discussed below. Consequently, I would interpret the ORL1 K_i

value for Compound 50 to indicate that Compound 50 is the non-polar stereoisomer or a mixture of the non-polar stereoisomer and the polar stereoisomer.

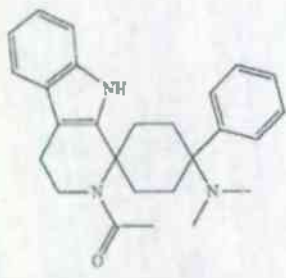
9. The '936 patent explains that "[i]n most cases the non-polar diastereomers have compared to the polar diastereomers a higher affinity for the two investigated opiate receptors." Col. 4, lines 62 to 65. The '936 patent also provides K_i data for two pairs of such non-polar and polar diastereomers: (1) Compounds 3 and 42, and (2) Compounds 28 and 34, respectively. These data, which are listed below, corroborate this statement made in the '936 patent. Cols. 31, 32, and 41-46.

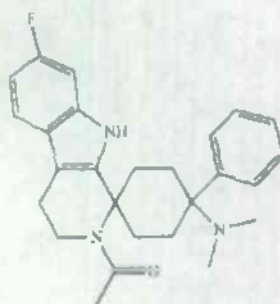
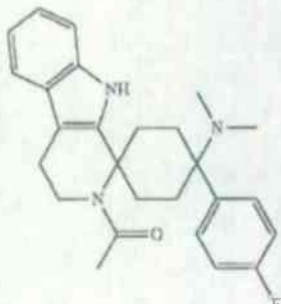
No. Compound	Name	Remarks	ORL1/ μ Ratio calculated as $K_i(\mu)/$ $K_i(\text{ORL1})$	ORL1 human K_i [μM]	μ K_i [μM]
3 	1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentamethylene)-6-fluoro-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indole	Hemi-citrate Non-polar diastereomer	2.45	0.0026	0.006
42 	1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentamethylene)-6-fluoro-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indole	Citrate Polar diastereomer	0.42	0.02	0.009
28 	1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentamethylene)-1,3,4,9-tetrahydro-2-thia-9-azafluorene	Hemi-citrate Non-polar diastereomer	0.84	0.0037	0.0031

34		1,1-(3-dimethylamino-3-phenylpentamethylene)-1,3,4,9-tetrahydro-2-thia-9-azafluorene	Citrate Polar diastereomer	0.62	0.13	0.08
----	---	--	----------------------------------	------	------	------

For both pairs of diastereomers, the non-polar diastereomer exhibits higher binding affinities (i.e. lower K_i values) at both the ORL1 receptor and the μ -opioid receptor than the corresponding polar stereoisomer, the difference being more pronounced at the ORL1 receptor [Compounds 3/42, K_i ORL-1 [μ M]: 0.0026 (non-polar) vs. 0.02 (polar); Compounds 28/34, K_i ORL-1 [μ M]: 0.0037 (non-polar) vs. 0.13 (polar)].

10. The '936 patent further provides binding affinities for Compounds 14, 19, and 37. Compounds 14, 19, and 37 have the following listed ORL1 binding affinities at cols. 35-38, 43, and 44:

No. Compound	Remarks	ORL1 human K_i [μ M]
14 	Hydrochloride Nonpolar diastereomer	0.0029

19 	Citrate Diastereomer mixture	0.0011
37 	Citrate Diastereomer mixture	0.006

11. The listed ORL1 binding affinity for Compound 50 ($K_i=0.0014 \mu\text{M}$) is consistent with (i.e., on the same order of magnitude as) the ORL1 binding affinity value of Compound 14 ($K_i=0.0029 \mu\text{M}$), which is also listed as a non-polar diastereomer.

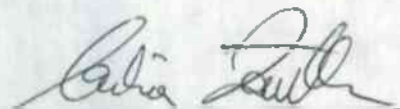
12. I believe Compound 50 of the '936 patent, is either the non-polar stereoisomer or a mixture of the non-polar stereoisomer and the polar stereoisomer. My belief is based on the ORL1 binding affinity for Compound 14, which is listed in the '936 patent as the non-polar diastereomer and is on the same order of magnitude as the ORL1 binding affinity listed for Compound 50. My belief is also based on the ORL1 binding affinities of Compounds 19 and 37, which are listed as mixtures, being on the same order of magnitude as the ORL1 binding affinity for Compound 14, which is the non-polar stereoisomer.

13. In a mixture of diastereomers having significantly different binding affinities at a given receptor, the binding affinity for such a mixture determined at the receptor will in most cases be predominantly influenced by the presence of the diastereomer with the higher binding affinity. Comparing the ORL1 binding affinity of the non-polar diastereomer Compound 14 ($K_i=0.0029 \mu\text{M}$) with those of the diastereomer mixture Compounds 19 and 37 ($K_i=0.0011 \mu\text{M}$ and $K_i=0.006 \mu\text{M}$) shows the ORL1 binding affinities of said mixtures to be on same order of magnitude as those of the non-polar diastereomer Compound 14 ($K_i=0.0029 \mu\text{M}$) and Compound 50 ($K_i=0.0014 \mu\text{M}$). Thus, from the ORL1 binding affinities, it appears the diastereomer mixture Compounds 19 and 37 are predominantly influenced by the non-polar stereoisomer. As such, if Compound 50 is a mixture of the non-polar and the polar diastereomer, Compound 50 is predominantly influenced by the non-polar stereoisomer.

14. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and all statements made on information and belief are believed to be true, and further, these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like, so made, are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the above-identified patent application or any patent issued thereon.

Date: 12.08.2013

Signature: _____


Saskia Zemolka

28

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 13/192,641 Confirmation No.: 6421
First Named Inventor : Klaus LINZ
Filed : July 28, 2011
TC/A.U. : 1625
Examiner : Rita J. Desai
Docket No. : 029310.63634US
Title : Cis-tetrahydro-spiro(cyclohexane-1,1'-pyrido[3,4-b]indole)-4-amine Compounds

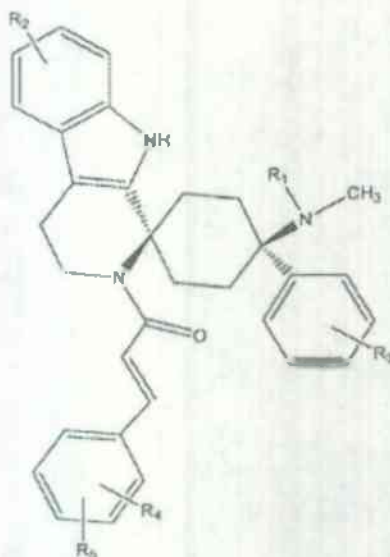
DECLARATION OF DR. CARSTEN GRIEBEL UNDER 37 C.F.R. § 1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

I, Dr. Carsten Griebel, hereby declare as follows:

1. I am a citizen of the Federal Republic of Germany, residing at Kaiserstr. 66 52080 Aachen Germany.
2. I studied chemistry at the RWTH Aachen University from which I received a degree in chemistry in 1998 and a Ph.D. in chemistry in 2003.
3. I have been employed by Grünenthal GmbH, the assignee of U.S. Patent Application No. 13/192,641 ("the '641 application"), since March 2002. I currently hold the position of Head of Laboratory, Process Development at Grünenthal GmbH.
4. I am familiar with the '641 application and make this Declaration in support of the '641 application.
5. Independent claim 1 of the '641 application recites "[a] compound corresponding to the formula (III)

29



(III)

wherein

R₁ is -H or CH₃;

R₂ is -H or -halogen;

R₃ is -H or -halogen;

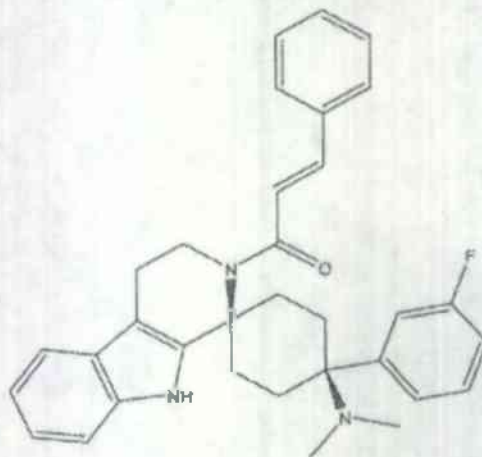
R₄ is -H, -halogen or -OC₁₋₃-alkyl; and

R₅ is -H, -halogen or -OC₁₋₃-alkyl;

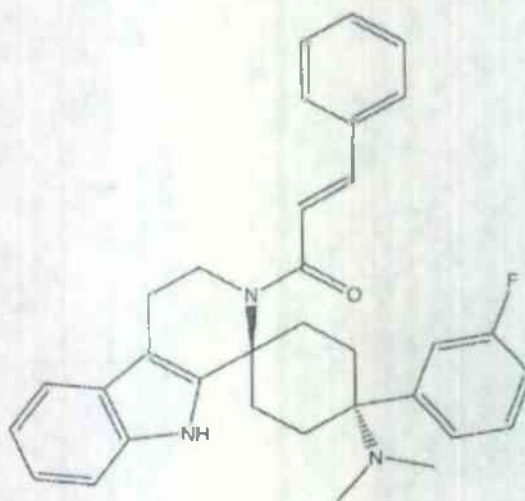
or a physiologically acceptable salt thereof." As apparent from the formula (III), the compounds of formula (III) are cis stereoisomers.

6. Cis-isomer of (E)-2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-2'-(2-phenylvinyl)carbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indole]-4-amine, which is referred to in the specification of the '641 application and herein as "AMD-5^{cis}" is a compound of formula (III). Its stereoisomer, trans-isomer of (E)-2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-fluorophenyl)-2'-(2-phenylvinyl)carbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-

pyrido[3,4-b]indole]-4-amine is referred to herein as "AMD-5^{trans}." AMD-5^{cis} has the following structure, which is set forth at page 51 of the specification of the '641 application:



AMD-5^{trans} has the following structure:



7. I supervised thin layer chromatography (TLC) experiments described and discussed herein. These TLC experiments demonstrate that AMD-5^{cis} is more polar than AMD-5^{trans}. Thus, AMD-5^{trans} is more non-polar than AMD-5^{cis}.

8. TLC is an experimental procedure used to separate components in a mixture. TLC utilizes a plate coated with a thin layer of solid adsorbent. The mixture to be analyzed is

31

generally spotted near the bottom of the plate and then the plate is placed in a shallow pool of solvent (*i.e.*, eluent) such that the eluent rises up the plate by capillary action. As components in the mixture differ in solubility in the eluent and strength of adsorption to the adsorbent, the components are separated with some components traveling further up the plate than others.

9. TLC is also useful for determining the relative polarity of the components in a mixture because relative polarity of the components may also be determined from the distance a component travels up the plate. This distance is based on the polarity of the adsorbent, the polarity of the solvent, and the strength with which a component binds to the adsorbent.

10. Silica gel is a common adsorbent in TLC. With silica gel, dipole-dipole interactions between the adsorbent and the components of the mixture are dominant. In particular, silica gel has polar SiOH groups that interact with more polar components. Thus, more polar components are adsorbed more strongly to the silica gel adsorbent than more non-polar components. As a result, the more non-polar components travel further up the plate coated with silica gel than the more polar components.

11. Three TLC experiments were performed in accordance with the disclosure in U.S. Patent No. 8,034,936 at col. 20, lines 24-42 to determine the relative polarity of AMD-5^{cis} and AMD-5^{trans} from a mixture (M) of AMD-5^{cis} and AMD-5^{trans} by comparing the distance the components of the mixture traveled up the plate, the distance AMD-5^{cis} traveled up the plate, and the distance AMD-5^{trans} traveled up the plate. The first TLC experiment used methanol as the eluent and silica gel 60 as the adsorbent. The second TLC experiment used n-hexane:ethylacetate in a 1:1 ratio as the eluent and silica gel 60 as the adsorbent. The third TLC experiment used methanol:ethylacetate in a 3:1 ratio as the eluent and silica gel 60

32

as the adsorbent. The TLC plates for each of the experiments are attached hereto as Exhibits 1-3.

12. Each of the TLC plates show AMD-5^{trans} traveled further up the silica gel coated plates than AMD-5^{cis}. As discussed above, the more non-polar components travel further up the plate coated with silica gel than the more polar components. Accordingly, each of the TLC plates show that AMD-5^{cis} is more polar than AMD 5^{trans}. Thus, AMD-5^{trans} is more non-polar than AMD-5^{cis}.

13. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and all statements made on information and belief are believed to be true, and further, these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like, so made, are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the above-identified patent application or any patent issued thereon.

Date:

08 Aug 2013

Signature:

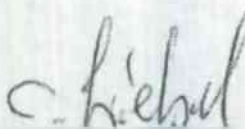

Carsten Griebel

Exhibit 1

TLC (silica gel 60):

Eluent: methanol

AMD 5^{cis} = cis isomer; polar

AMD 5^{trans} = trans isomer; non-polar

M = mixture of AMD 5^{cis} and AMD 5^{trans}

AMD 5^{cis} M AMD 5^{trans}

Exhibit 2

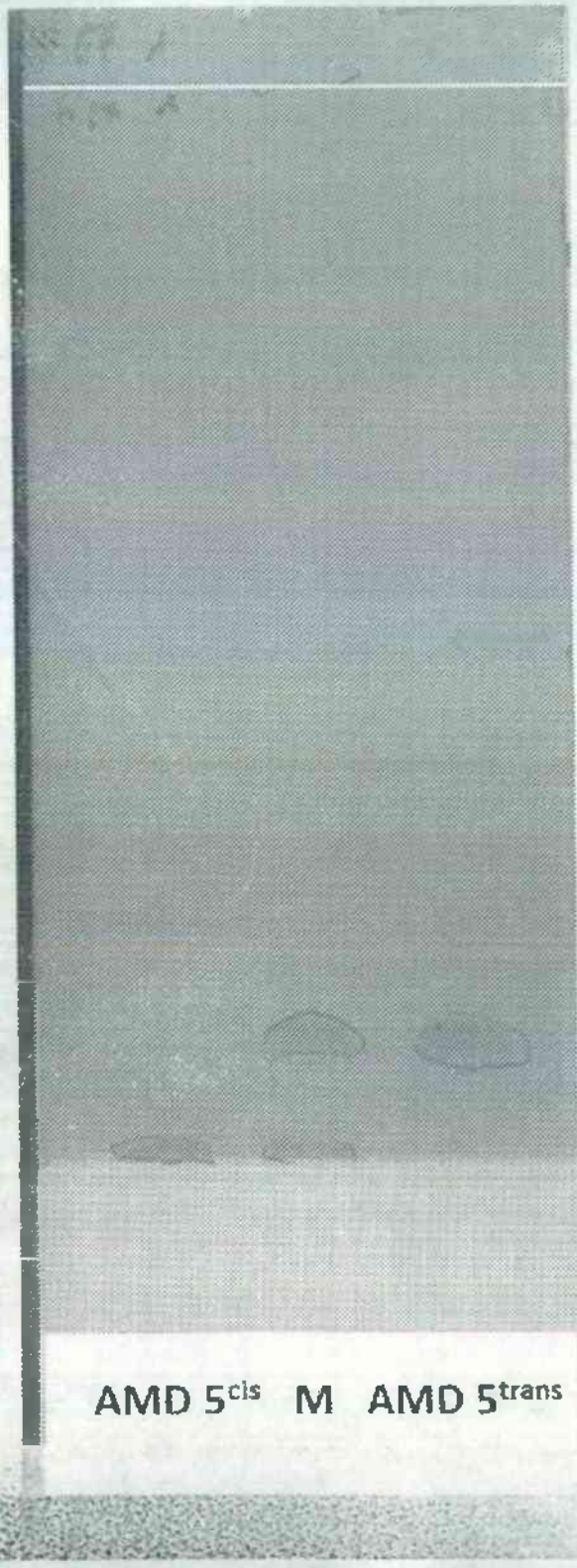
TLC (silica gel 60):

Eluent: n-hexane:ethylacetate 1:1

AMD 5^{cis} = cis isomer; polar

AMD 5^{trans} = trans isomer; non-polar

M = mixture of AMD 5^{cis} and AMD 5^{trans}



AMD 5^{cis} M AMD 5^{trans}

35

Exhibit 3

TLC (silica gel 60):

Eluent: methanol:ethylacetate 3:1

AMD 5^{cis} = cis isomer; polar

AMD 5^{trans} = trans isomer; non-polar

M = mixture of AMD 5^{cis} and AMD 5^{trans}

AMD 5^{cis} M AMD 5^{trans}

GP

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

36

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 107736 Bogotá D.C., Octubre 09 de 2014 - 12:42:42
--	-----------------------	--

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	705406402	08/10/2014	7.381.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-014969- -00007-0000
 Fecha: 2014-10-10 16:19:56 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 36

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 8513240

Octubre 9 de 2014 - 12:42:45