

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128357- -00010-0000

Fecha: 2011-08-16 16:38:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 06-128.357

Solicitud de patente de invención titulada: "ANTAGONISTAS NK1".

Solicitante: OPKO HEALTH

Nuestra Ref.: P2006/000279

RESPUESTA AL OFICIO No. 05848, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 128

DE FECHA 01 DE ABRIL DE 2011

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

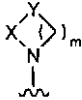
CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

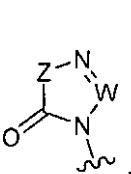
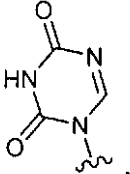
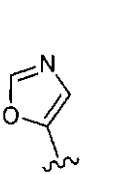
1. a- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado en ese Despacho el 07 de marzo de 2011 como modificaciones voluntarias (adjunto para su inmediata referencia), en el que se realizaron los siguientes cambios sobre el Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo, de fecha 24 de diciembre de 2010:

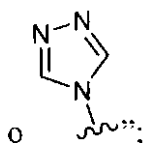
- Se eliminan las Reivindicaciones 7, 9, 11-16, 22, 23 y 26-34;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- en la Reivindicación 1 se elimina el grupo  de la condición de los grupos que deben estar incluidos en R¹ y R², de tal forma que ahora se lee como sigue: “con la

condición de que por lo menos uno de R¹ y R² es -CN, , , 



- Adicionalmente, de la nueva Reivindicación 14 (antigua 24) se eliminaron los compuestos 10, 22, 28, 43 a 51, 60 y 61;

Aparentemente, el Examinador no tuvo acceso al Capítulo Reivindicatorio Modificado del 07 de marzo de 2011, por lo que desconoció la anterior modificación, que resulta esencial para la patentabilidad del presente caso. De cualquier manera, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar nuevamente dicho **Capítulo Reivindicatorio Modificado**.

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, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador insiste en que la Reivindicación 1 no es concisa, ya que la gran cantidad de significados y sustituciones de los radicales conducen a un gran número de compuestos reclamados. El Examinador sugiere limitar las reivindicaciones a una generalización razonable, teniendo en cuenta los ejemplos ilustrados en el Capítulo Descriptivo.

b- En primer lugar, una vez más, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 07 de marzo de 2011.

Adicionalmente, es importante insistir en que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, siempre y cuando éste guarde

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

unidad de invención a lo largo de la solicitud. Si bien la legislación en materia de patentes (Decisión 486) establece claramente en su artículo 28(e) que la solicitud debe incluir una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención (lo cual se realiza tradicionalmente mediante el uso de ejemplos), esto no implica de ninguna manera que el alcance de la invención se limite a dicha ilustración de cómo se puede llevar a la práctica la invención (los ejemplos), pues una invención se limita por el concepto inventivo desarrollado y no por las posibles modalidades independientes en que éste se puede materializar. Exigir restringir el alcance de la invención exclusivamente a los ejemplos dejaría sin protección a compuestos de la invención estructural y funcionalmente relacionados, pero no incluidos en los ejemplos.

Sin embargo, sin dejar de tener en cuenta lo anterior, y con el ánimo de facilitar el trámite de la presente invención, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado también se adoptaron las definiciones sugeridas por el Examinador respecto a los radicales R^1 y R^2 , particularmente en los grupos alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -CN, alquínilo, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)-S(O_2)$ -alquilo, $-N(R^6)-C(O)-N(R^9)_2$, -alquilén-CN, -cicloalquilén-CN, -alquilén-O-alquilo, -C(O)-alquilo, $-C(=N-OR^5)$ -alquilo, -C(O)-O-alquilo, -alquilén-C(O)-alquilo, -alquilén-C(O)-O-alquilo, -alquilén-C(O)-N(R⁹)₂, con lo cual considero respetuosamente superada la anterior objeción.

3. a- El Examinador señala que la patente WO03/051840 (D1) afecta la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador argumenta, nuevamente, que las características técnicas de la presente invención ya se encontraban divulgadas en D1, concluyendo que los compuestos de la Reivindicación 1 no son novedosos, así como tampoco las reivindicaciones dependientes y las composiciones que lo contienen.

En cuanto al nivel inventivo, el Examinador presenta un cuadro comparativo entre D1 y aquellas modalidades de la presente invención (Reivindicación 1) que no se encuentran allí divulgadas, del que concluye que las diferencias entre dichas modalidades y D1 consisten en el significado de los radicales R^1 y R^2 , pero dicha diferencia no proporcionaría ningún efecto sorprendente, ya que ambas invenciones proporcionan compuestos antagonistas de NK1. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia, con la tarea de sintetizar antagonistas de receptores NK1

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

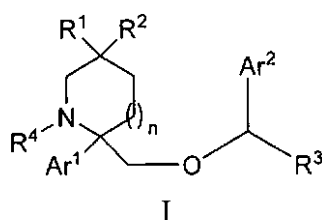
basado en D1, habría simplemente modificado el significado de los radicales R^1 y R^2 introduciendo sustituyentes adicionales, llegando de esta forma a la presente invención.

El Examinador concluye que algunas modalidades de la presente invención cumplen con el requisito de novedad frente a D1, pero no tienen nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, es importante resaltar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y 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 En el presente caso, para afectar la novedad de la invención, el arte previo debe divulgar todos los elementos característicos, como son, por ejemplo, el significado de R^1 y R^2 , tal como se reclaman en las reivindicaciones.

Teniendo en cuenta lo anterior, para entender por qué D1 no afecta la novedad de la presente invención, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las siguientes características estructurales de los compuestos reclamados en la Reivindicación 1:

- la presente invención reclama compuestos de Fórmula I, con la siguiente fórmula estructural:



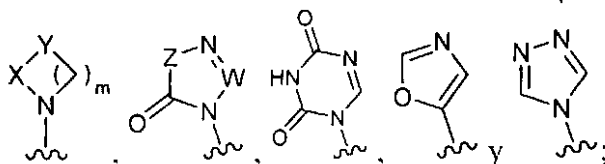
en la que R^1 y R^2 comprenden diferentes grupos, tales como: alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -CN, alquinilo, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)-S(O_2)-$ alquilo, $-N(R^6)-C(O)-N(R^9)_2$, -alquilén-CN, -cicloalquilén-CN, -alquilén-O-alquilo, -C(O)-alquilo, $-C(=N-OR^5)-$ alquilo, -C(O)-O-alquilo, -alquilén-C(O)-alquilo, -alquilén-C(O)-O-alquilo, -alquilén-C(O)- $N(R^9)_2$, y los grupos:

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>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Vale la pena resaltar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado en respuesta al primer examen de fondo, se eliminó H de las posibles variables para R^1 y R^2 ;

- adicionalmente, la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto también incluye una condición que establece literalmente que:

“por lo menos uno de R^1 y R^2 es -CN, o ” (mi subrayado).

- según la anterior condición, cualquiera que sea el grupo escogido para el sustituyente R^1 o R^2 , necesariamente el otro sustituyente (sea éste R^1 o R^2), debe ser un grupo –

CN, o . Es decir, la presente invención reclama compuestos con doble sustitución sobre el anillo piperidina (R^1 y R^2), y dicha doble sustitución incluye necesariamente uno de los grupos citados anteriormente.

Por el contrario, el carbono en la misma posición del anillo piperidina en los compuestos divulgados en D1, no están obligatoriamente disustituídos y necesariamente incluyendo por lo

menos un grupo seleccionado de -CN, o ” (R^4 y R^5 en D1). A diferencia de lo anterior, la definición de los sustituyentes R^4 y R^5 en D1 incluye solamente un grupo $-(CR^{28}R^{29})_{n1}-G$, en el que cuando n_1 es 0 (la fracción $CR^{28}R^{29}$ no existe) y G es H, dicho carbono incluiría un único sustituyente, y no dos, como necesariamente se reclama en la presente invención. Sin embargo, de nuevo, en el caso que ambos R^4 y R^5 en D1, siendo n_1 igualmente 0, y G diferente de H, esto es, constituyendo compuestos disustituídos sobre tal carbono, estos sustituyentes no cumplen con la condición de la Reivindicación 1 de esta solicitud, pues por lo

menos un grupo debe ser seleccionado de -CN, o ”, definiciones que no se encuentran comprendidas entre las definiciones de R^4 y R^5 en D1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Más específicamente, y como demostración de que la presente invención se diferencia de los compuestos divulgados en D1, vale la pena tener en cuenta que por ejemplo, en los Ejemplos 54 a 59, 60 a 70, 77, 97, 105 a 108 y 112, compuestos disustituidos, ninguno de R^4 o R^5 (R^1 y R^2 en la presente invención) es un grupo -CN, y adicionalmente, en los Ejemplos 59 a 59, 71 a 75, 78 a 89, 102 a 104, 110, 11 y 113 R^4 y R^5 forman un anillo espirocíclico, el cual no se encuentra dentro del alcance de la presente invención.

Así las cosas, y teniendo en cuenta que el concepto del Examinador admite explícitamente que la presente invención incluye elementos técnicos no divulgados en D1, y que ahora corresponden a la materia limitada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, es claro que D1, al **no incluir** todas y cada una de las características de la presente invención, no afecta el requisito de novedad de esta solicitud.

ii) En cuanto al nivel inventivo de la presente invención, me permito resaltar en primer lugar, que las enseñanzas de D1 no sugieren la preparación de los compuestos de la presente invención. De hecho, la materia divulgada en D1 aleja a la persona medianamente versada de la materia de la invención aquí reivindicada.

D1 ilustra en su Capítulo Descriptivo 113 Ejemplos de compuestos que se encuentran dentro del alcance de la fórmula estructural (I), dentro de los cuales el 24% corresponde a compuestos espirocíclicos (Ejemplos 43 a 45, 56 a 59, 71 a 75, 78 a 89, 102 a 104, 110, 111 y 113, en total 30 ejemplos) que para ser formados requieren que los radicales R^4 y R^5 , junto con el átomo al que se encuentran unidos, formen un anillo heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros.

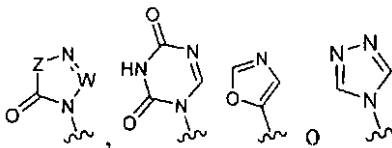
Un análisis superficial podría indicar preliminarmente que la persona medianamente versada en la materia a la luz de D1 se alejaría de los compuestos espirocíclicos allí enseñados (al ilustrarse solamente un 24% de los mismos en los ejemplos), para desarrollar compuestos en los que R^4 y R^5 no involucren un anillo fusionado, sino por ejemplo, compuestos de tipo piperidina mono o disustituidos en dicha posición, como los reivindicados en el presente caso (compuestos disustituidos). Sin embargo, un análisis más profundo de las enseñanzas de D1, examinando los resultados biológicos, evidencia que 5 de los 6 compuestos estudiados, y de los que se proporcionan un resultado K_i , son espirocíclicos. Es decir, las enseñanzas de D1 llevarían al investigador a considerar que los compuestos espirocíclicos son los preferidos en D1 y de gran interés, ya que los resultados biológicos demuestran que 5 de 6 compuestos de éste tipo

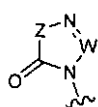
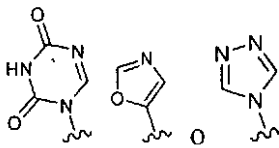
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

proporcionan actividad como antagonista de receptores NK1, esto es, compuestos que contienen en su estructura central un anillo espirocíclico, lo que indudablemente induciría a la persona medianamente versada en la materia a continuar la investigación sobre compuestos espirocíclicos.

Más interesante es aún el hecho de que sólo 19 compuestos de los 113 Ejemplos ilustrados en D1, consideran una doble sustitución en el átomo de carbono de la posición correspondiente al anillo piperidina (Ejemplos 60 a 70, 77, 90, 97, 105 a 108 y 112), que de cualquier manera son estructuralmente diferentes a los de la presente invención donde necesariamente **por lo menos**

uno de R^1 y R^2 es $-\text{CN}$, , es decir, sólo el 16.8% de los compuestos ilustrados en D1 enseñan como significado de R^4 o R^5 un grupo diferente a H. Adicionalmente, ciertamente no hay divulgación alguna en D1 que podría sugerir que los compuestos

disustituidos, particularmente aquellos que comprende los grupos específicos $-\text{CN}$, , , exhiban la actividad biológica deseada.

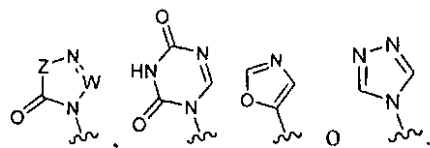
Al tomar en cuenta los elementos anteriormente mencionados, vale la pena resaltar entonces las enseñanzas técnicas que proporciona D1:

- la mayoría de los compuestos ilustrados en los ejemplos de D1 (83.2%) enseñan que el carbono sobre el que reposan los radicales R^4 y R^5 en el anillo piperidina sólo debe encontrarse monosustituido;
- La mayoría de los compuestos que presentan actividad sobre los receptores NK1 (6 de 6 compuestos) presentan en su núcleo un anillo espirocíclico.

Ahora bien, a la luz de las diferencias estructurales demostradas en el punto 3.b.i. del presente memorial, la materia reivindicada en la presente solicitud de patente **no** incluye ninguno de los elementos enseñados por el documento D1. Por el contrario, la presente invención se aleja de las enseñanzas de D1 y proporciona compuestos en los que el núcleo piperidina se encuentra necesariamente **disustituido** (radicales R^1 y R^2), en donde **por lo menos uno** de R^1 y R^2 es $-\text{CN}$,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Por lo tanto, se puede concluir claramente que el núcleo y los radicales específicos de los compuestos aquí reclamados, no podían preverse o predecirse de las enseñanzas de D1.

Ahora bien, según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presente un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³. Determinado aquello que es diferente con respecto al arte previo, como se realizó anteriormente, es muy importante que quién examine la materia de la solicitud de patente la analice como un todo. No es dable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a 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. Para el Examinador resulta simple argumentar que cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera podido llegar a los compuestos de la presente invención de manera obvia, sin considerar los aspectos descritos anteriormente. Por el contrario, nada en D1 enseña, o incluso sugiere, y aún menos divulga, los compuestos aquí descritos, al punto que la persona medianamente versada en la materia a la luz de lo divulgado en D1, no habría encontrado motivación alguna para fabricar los compuestos específicos aquí reivindicados.

4. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por las Oficinas de Patentes de Estados Unidos (US7,709,641), Rusia, Taiwán, México y **Perú**.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 485 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

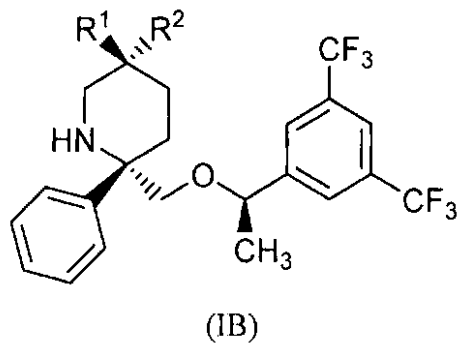
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 07 de marzo de 2011

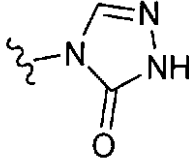
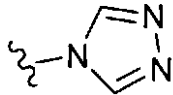
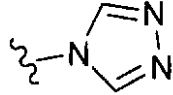
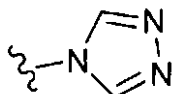
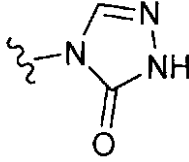
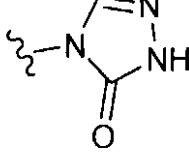
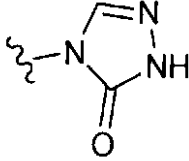
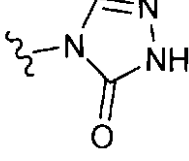
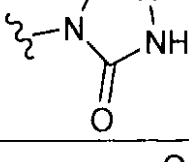
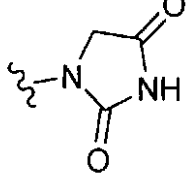
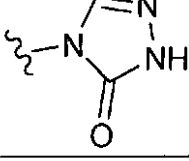
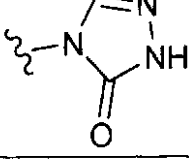
CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

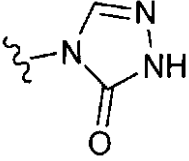
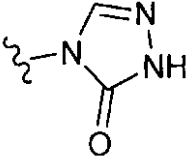
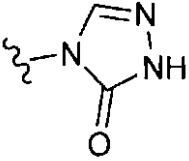
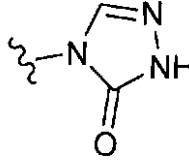
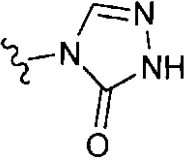
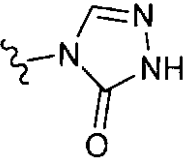
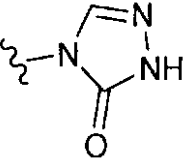
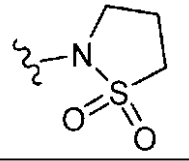
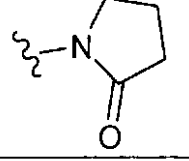
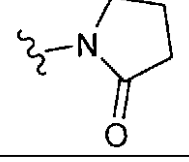
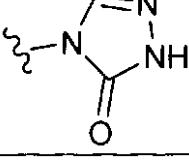
1. El compuesto que tiene la Fórmula IB

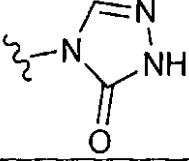
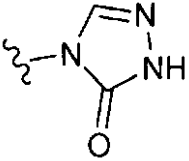
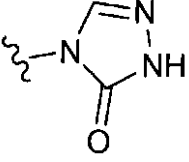
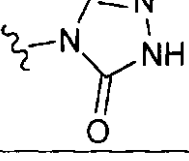
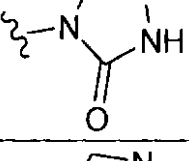
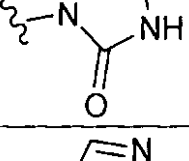
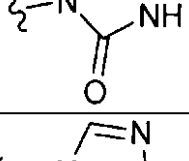
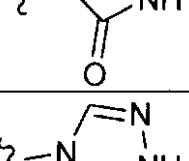
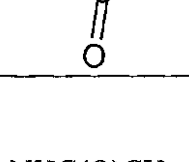
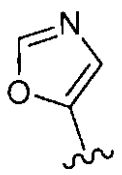


en donde R¹ y R² son seleccionados del grupo que consiste en:

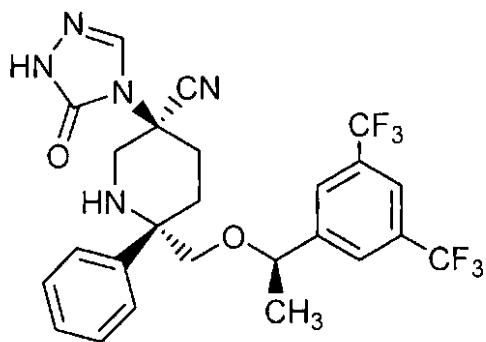
Compuesto	R ¹	R ²
1		-CN
2		-CN
3		
4		
5		-CH ₂ CN
6	-CH ₃	
7	-CN	
8	-C(O)-O-CH ₃	
9		-CN

Compuesto	R ¹	R ²
11		-CH ₂ C(OH)(CH ₃) ₂
12	-CH ₂ OH	
13		-CH ₂ OCH ₃
14	-CH ₂ OCH ₃	
15		-CH ₂ -NH-S(O ₂)-CH ₃
16		-CH ₂ C(O)-NH(CH ₂ CH ₃)
17		-CH ₂ .C(O)O-CH ₂ CH ₃
18		-C(=N-OH)-CH ₂ CH ₃
19		-C(O)-CH ₂ CH ₃
20		-CH ₂ OCH ₃
21		-C(O)-NH(CH ₃)
23		-CH ₂ OH

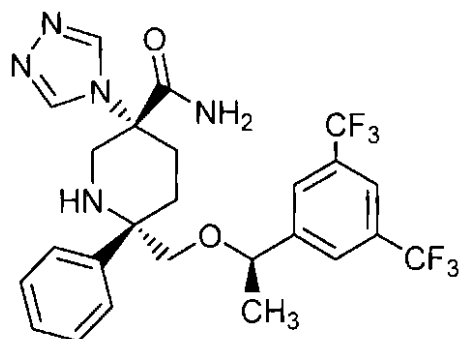
Compuesto	R ¹	R ²
24		-CH ₂ CH ₂ OH
25		-CH ₂ CH ₂ CH ₃
26		-CH ₂ OCH ₃
27	-CH ₂ OCH ₃	
29		-CH ₂ C(O)-NH ₂
30		-CH ₂ -C(O)-CH ₃
31		-CH ₂ -C(O)O-CH ₃
32		-CN
33		-CN
34	-CN	
35	-CN	
36	-NH-S(O ₂)-CH ₃	-CN
37	-CN	-NH-S(O ₂)-CH ₃

Compuesto	R ¹	R ²
38		-CH ₂ CN
39	-CN	-NH ₂
40	-NH ₂	-CN
41	-NH-C(O)-NH ₂	-CN
42		-CN
52		-C(=N-OCH ₃)-CH ₃
53		-C(O)-CH ₃
54		-C(=N-OH)-CH ₃
55		-C(O)OCH ₃
56		-CH ₂ Cl
57		-CH ₃
58		-C(=N-OCH ₃)-CH ₂ CH ₃
59	-NHC(O)CH ₃	

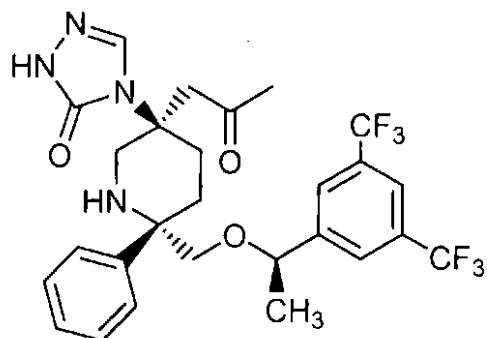
2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



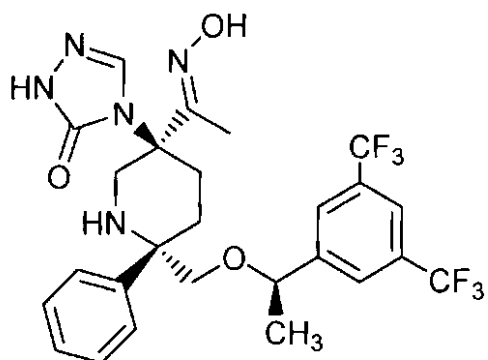
3. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



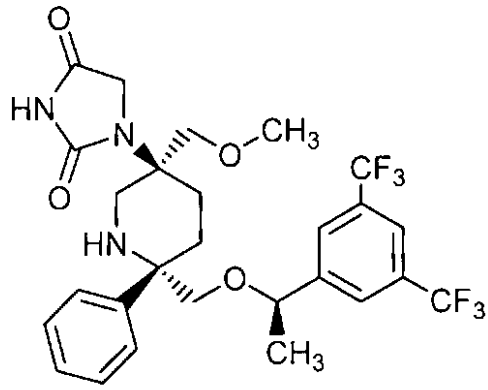
4. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



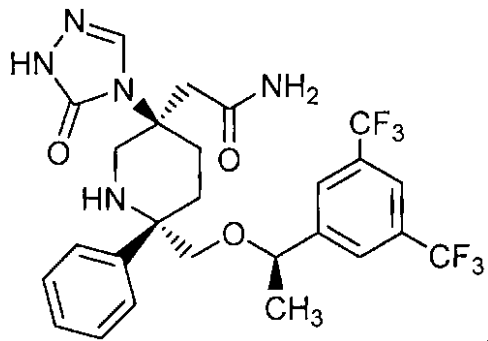
5. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



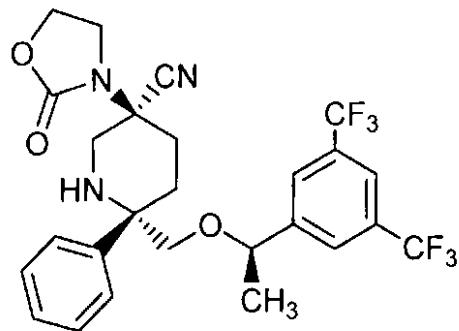
6. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



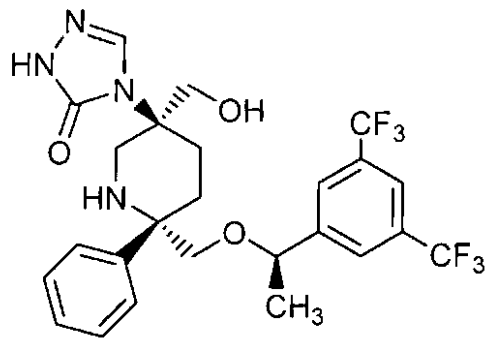
7. Un Compuesto representado por la siguiente fórmula:



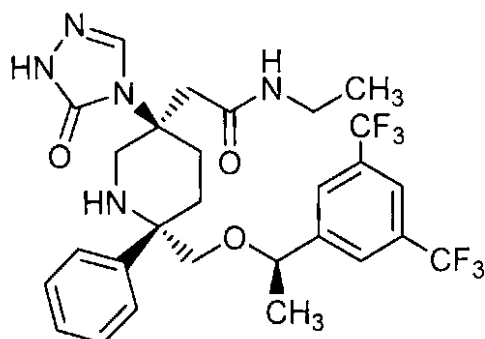
8. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



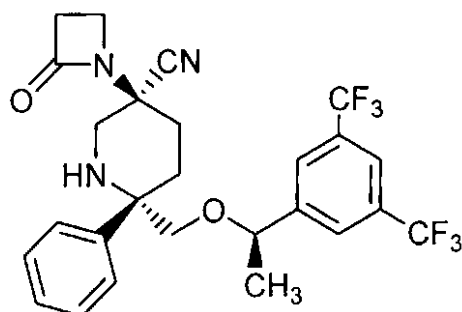
9. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



10. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



11. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



12. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, por lo menos un inhibidor de la reabsorción de serotonina y por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.

14. Un kit, que comprende:

dos o más contenedores separados en un empaque único, en donde cada contenedor comprende una composición farmacéutica;

en donde un primer contenedor en dicho empaque comprende una primera composición farmacéutica que contiene un Compuesto de la Reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en un vehículo farmacéuticamente aceptable,

un segundo contenedor en dicho empaque comprende una segunda composición farmacéutica que contiene otro agente terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

el otro agente terapéutico es seleccionado del grupo que consiste en SSRIs, otros tipos de antagonistas del receptor NK_1 , prostanoïdes, antagonistas del receptor H_1 , agonistas del receptor, α -adrenérgico, agonistas del receptor dopamina, agonistas del receptor melanocortina, antagonistas del receptor endotelina, inhibidores de la enzima

conversora de endotelina, antagonistas del receptor angiotensina II, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, inhibidores de metaloendopeptidasa neutral, antagonistas ETA, inhibidores de renina, antagonistas del receptor 5-HT₃ serotonina, agonistas del receptor 5-HT_{2c} serotonina, agonistas del receptor nociceptina, glucocorticoides, inhibidores de rho kinasa, moduladores del canal de potasio e inhibidores de la proteína 5 resistente a drogas múltiples.
