

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128357-00013-0000

Fecha: 2012-05-03 16:19:46
Tra. 11 PATENTE I/II
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 14

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. 20199, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 492

DE FECHA 23 DE DICIEMBRE DE 2011

(TERCER 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. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que corresponde al Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado en ese Despacho el 07 de marzo de 2011 (de 17 reivindicaciones), del cual se ha eliminado la Reivindicación 17.

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 señala que las composiciones de las Reivindicaciones 13 y 14 no son claras, porque presentan términos como "por lo menos" y "al menos", los cuales no permiten

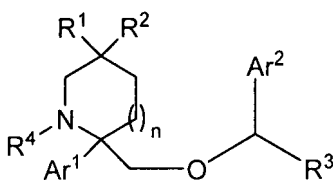
determinar el alcance de la materia reclamada, y carecen de soporte adecuado en el Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente, el Examinador señala que la solicitud de patente WO03/051840 (D1) afecta el nivel inventivo de las Reivindicación 13 y 14 pues, en este documento, se divulgan combinaciones de antagonistas NK1 con otros ingredientes activos, como inhibidores de serotonina.

La única diferencia entre las combinaciones de D1 y las de las Reivindicaciones 13 y 14 es la estructura de los antagonistas de NK1 aquí reclamados.

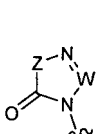
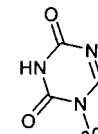
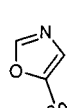
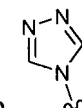
b- i) Para empezar, me permito aclarar que debido a un error al momento de presentar mi respuesta al segundo examen de fondo, el 16 de agosto de 2011, adjunté equivocadamente un Capítulo Reivindicatorio con 14 reivindicaciones¹, que NO corresponde a las reivindicaciones comentadas en mi respuesta a dicho examen.

Valga anotar que en su concepto técnico, la Examinadora se refiere específicamente al alcance comprendido en el Capítulo Reivindicatorio modificado el 07 de marzo de 2011, respecto a los compuestos de Fórmula I de la invención:



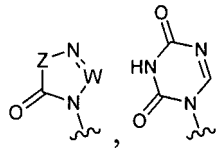
los cuales, la Examinadora concluye que son nuevos e inventivos.

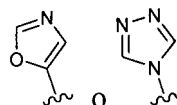
ii) Sólo con el objetivo de resaltar la patentabilidad de la presente invención, me permito reiterar que la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto (equivalente al Capítulo Reivindicatorio Modificado de fecha 07 de marzo de 2011), incluye una condición que establece literalmente que:

“por lo menos uno de R¹ y R² es -CN, , ,  o ” (mi subrayado).

¹ Reivindicaciones con un alcance limitado sobre compuestos de Fórmula IB.

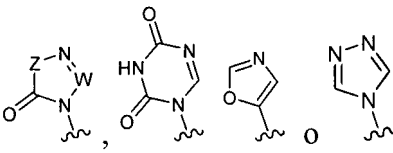
Según la anterior condición, cualquiera que sea el grupo escogido para el sustituyente R^1 o R^2 ,

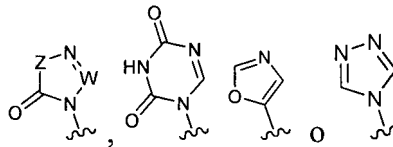
necesariamente el otro sustituyente (sea éste R^1 o R^2), debe ser un grupo -CN, ,



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 está obligatoriamente disustituido ni necesariamente incluye por lo menos

un grupo seleccionado de -CN, , (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 disustituidos 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, , definiciones que no se encuentran comprendidas entre las definiciones de R^4 y R^5 en D1.

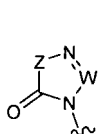
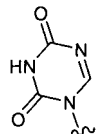
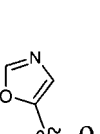
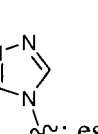
Más específicamente, y como demostración de que la presente invención se diferencia de los compuestos divulgados en D1, vale la pena tener en cuenta que por ejemplo, en los Ejemplos 54 55, 60 a 70, 77, 97, 105 a 108 y 112, compuestos disustituidos, ninguno de R^4 o R^5 (R^1 y R^2 en la presente invención) 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.

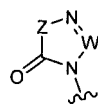
En cuanto al nivel inventivo de la presente invención, me permito resaltar en primer lugar, que las enseñanzas de D1 no sugieren la preparación de los compuestos de la presente invención. De hecho, la materia divulgada en D1 aleja a la persona medianamente versada de la materia de la invención aquí reivindicada.

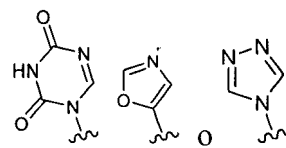
D1 ilustra en su Capítulo Descriptivo 113 Ejemplos de compuestos que se encuentran dentro del alcance de la fórmula estructural (I), dentro de los cuales el 24% corresponde a compuestos espirocíclicos (Ejemplos 43 a 45, 56 a 59, 71 a 75, 78 a 89, 102 a 104, 110, 111 y 113, en total 30 ejemplos) que para 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.

En vista de lo anterior, 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 particularmente 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 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 aún es el hecho de que sólo 19 compuestos de los 113 Ejemplos ilustrados en D1 (16.8%), 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 -CN, , ,  o ; 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 -CN, ,

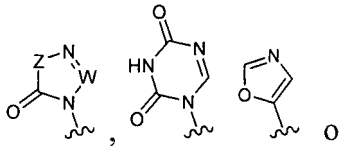


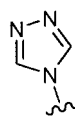
, exhiban la actividad biológica deseada.

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 debe encontrarse monosustituido;
- La mayoría de los compuestos que presentan actividad sobre los receptores NK1 (5 de 6 compuestos) presentan en su núcleo un anillo espirocíclico.

Ahora bien, a la luz de las diferencias estructurales demostradas anteriormente, 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 -CN,  o



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.

iii) Agradezco la opinión favorable de la Examinadora respecto a la novedad y el nivel inventivo de los compuestos de Fórmula I reclamados en las reivindicaciones adjuntas, basada en los anteriores argumentos incluidos en mi respuesta al segundo examen de fondo y explícitamente citados por la Examinadora.

iv) En cuanto a las objeciones de la Examinadora respecto de las Reivindicaciones 13 y 14, doy por superada tales deficiencias, puesto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto no contiene reivindicaciones que reclamen combinaciones de los compuestos de Fórmula I con inhibidores de la reabsorción de serotonina ni kits.

4. Finalmente, me permito insistir 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

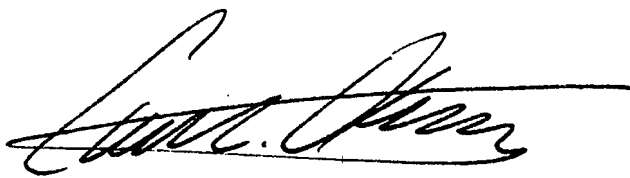
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo 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

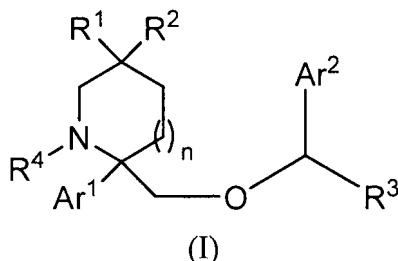
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

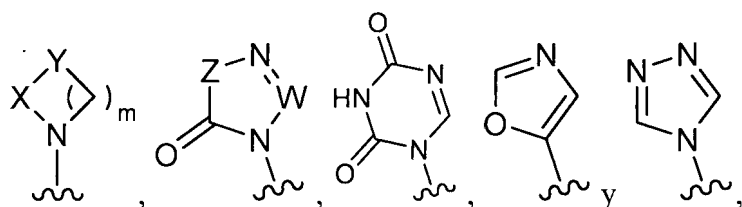
(Tercer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula I:

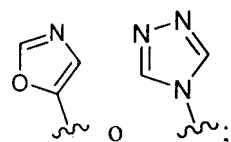


o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R^1 y R^2 son seleccionados cada uno independientemente de un grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -CN, alquino, - $N(R^6)_2$, - $N(R^2)-S(O_2)$ -alquilo, - $N(R^6)-C(O)-N(R^9)_2$, -alquilén-CN, -cicloalquilén-CN, -alquilén-O-alquilo, -C(O)-alquilo, -C(=N-OR⁵)-alquilo, -C(O)-O-alquilo, -alquilén-C(O)-alquilo, -alquilén-C(O)-O-alquilo, -alquilén-C(O)- $N(R^9)_2$,



con la condición de que por lo menos uno de R^1 y R^2 es -CN,

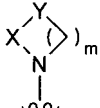


W es $=C(R^8)-$ o $=N-$;

X es -C(O)- o -S(O₂)-;

Y es seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, y - $N(R^6)-C(O)-$, con la condición de que:

(a) el átomo de nitrógeno de - $N(R^6)-C(O)-$ está ligado a X, y

(b) si R^1 y/o R^2 es  e Y es -O-, X no es -S(O₂)-;

Z es -C(R⁷)₂-, -N(R⁶)-, u -O-;

R³ es alquilo;

R⁴ es H;

R⁵ es H o alquilo;

R^6 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, y arilo;
cada R^7 es independientemente H o alquilo; o
cada R^7 , junto con el carbono anular al cual se los ve ligados, forma un anillo cicloalquileno;

R^8 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)-S(O_2)-alquilo$, $-N(R^6)-S(O_2)-arilo$, $-N(R^6)-C(O)-alquilo$, $-N(R^6)-C(O)-arilo$, alquilén-O-alquilo, y -CN;

R^9 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, y arilo, o cada R^9 , junto con el nitrógeno al cual se los ve ligados, forma un anillo heterocicloalquilo;

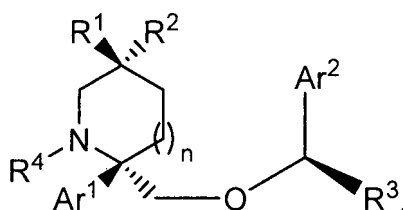
Ar^1 es fenilo sustituido o no sustituido;

Ar^2 es fenilo sustituido o no sustituido; y

n es 1; y

m es 1, 2, o 3.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el Compuesto de Formula I tiene la estructura siguiente:



3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde:

R^3 es alquilo;

R^4 es H;

Ar^1 es fenilo no sustituido;

Ar^2 es fenilo sustituido; y

n es 1.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:

R^3 es alquilo;

R^4 es H;

Ar^1 es fenilo monosustituido;

Ar^2 es fenilo sustituido; y

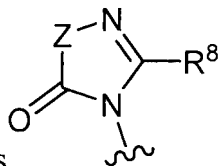
n es 1.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde:

Ar^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(fluor)fenilo, 3,5-bis(cloro)fenilo, 3,5-bis(metil)fenilo, o 3,5-bis(metoxi)fenilo.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde R^3 es $-\text{CH}_3$.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde:



uno de R^1 o R^2 es

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde uno de R^1 o R^2 es $-\text{CN}$.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde:

Z es $-\text{NH}-$; y

R^8 es H.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde:

Z es $-\text{NH}-$; y

R^8 es $-\text{NH}-\text{S}(\text{O}_2)-\text{CH}_3$.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde:

Z es $-\text{NH}-$; y

R^8 es $-\text{CH}_2-\text{OH}$.

12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde:

Z es $-\text{NH}-$; y

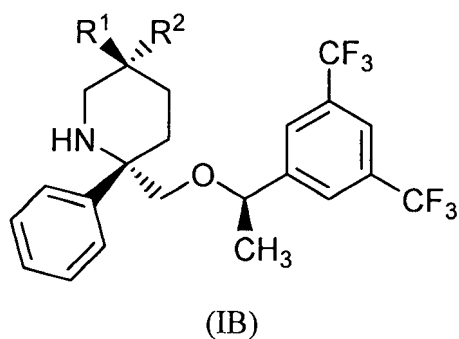
R^8 es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde:

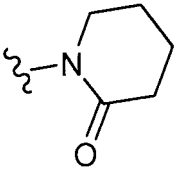
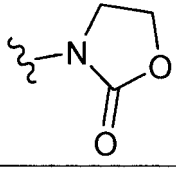
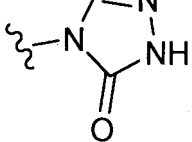
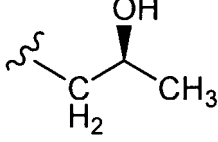
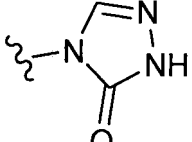
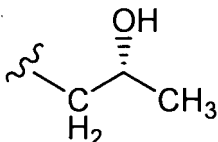
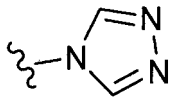
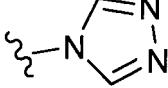
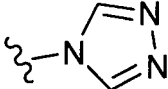
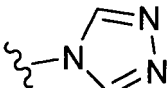
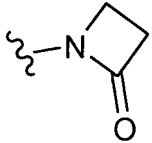
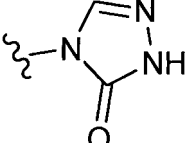
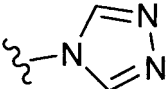
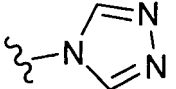
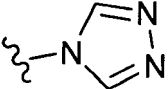
Z es $-\text{NH}-$; y

R^8 es $-\text{NH}_2$.

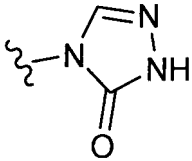
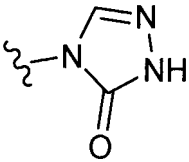
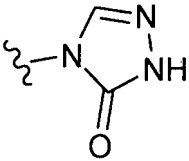
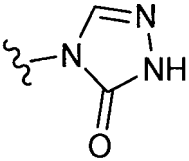
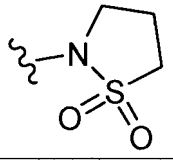
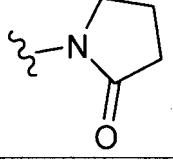
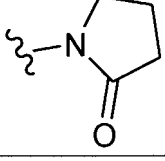
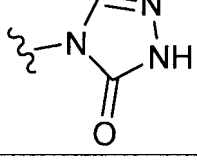
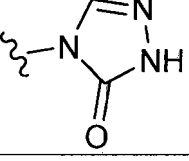
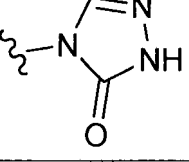
14. El compuesto que tiene la Fórmula IB



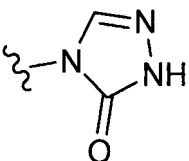
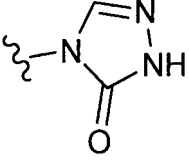
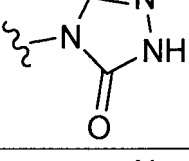
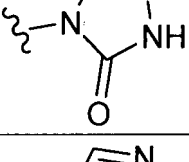
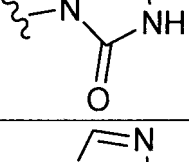
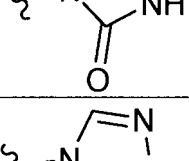
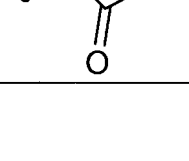
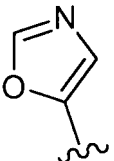
en donde R¹ y R² son seleccionados del grupo que consiste en:

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
11		-CH ₂ C(OH)(CH ₃) ₂
12	-CH ₂ OH	
13		-CH ₂ OCH ₃
14	-CH ₂ OCH ₃	

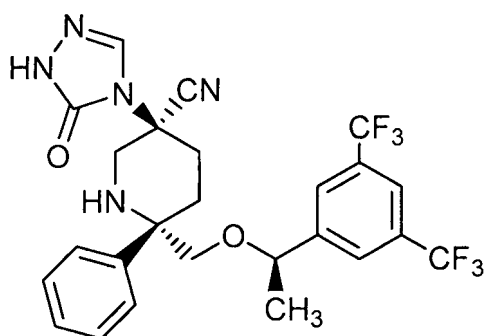
Compuesto	R ¹	R ²
15		-CH ₂ -NH-S(O ₂)-CH ₃
16		-CH ₂ C(O)-NH(CH ₂ CH ₃)
17		-CH ₂ .C(O)O-CH ₂ CH ₃
18		-C(=N-OH)-CH ₂ CH ₃
19		-C(O)-CH ₂ CH ₃
20		-CH ₂ OCH ₃
21		-C(O)-NH(CH ₃)
23		-CH ₂ OH
24		-CH ₂ CH ₂ OH
25		-CH ₂ CH ₂ CH ₃
26		-CH ₂ OCH ₃

Compuesto	R ¹	R ²
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
38		-CH ₂ CN
39	-CN	-NH ₂
40	-NH ₂	-CN
41	-NH-C(O)-NH ₂	-CN
42		-CN

13

Compuesto	R ¹	R ²
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	

15. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



19

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