

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 13-133036- -7                                | FECHA: 2014-07-15 15:57:06                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 6                                  |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto:        Radicación:        13-133036- -7  
                 Trámite:                11  
                 Evento:                378  
                 Actuación:                519  
                 Oficio:                        8560  
                 Folios:                        6

|                                     |                 |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-----------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X               |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                 |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X               | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/2011/060730 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 15/11/2011      |            |   |                               |  |

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                      |                         |
|-------------------|----------------------|-------------------------|
| Descripción:      | 13-133036-00000-0000 | 30 de mayo de 2013      |
| Reivindicaciones: | 13-133036-00000-0000 | 30 de mayo de 2013      |
|                   | 13-133036-00006-0000 | 11 de abril de 2014     |
| Oposición:        | 13-133036-00003-0000 | 30 de diciembre de 2013 |
| Prioridad:        | US61/415,121         | 18 de noviembre de 2010 |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486). Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

### 3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "COMPUESTOS 3-FENILSULFANILMETIL-BICICLO[3.1.0]HEXANO 4-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE mGluR 2/3"

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar compuestos con actividad en el tratamiento y prevención de trastornos depresivos, para solucionar este problema la solicitud presenta un antagonista de los receptores mGluR2/3 y métodos para su preparación.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07C 323/58; A61K 31/10.

### 4. De la Solicitud de Patente

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es dado que la solicitud contiene 14, es decir más de diez (10) reivindicaciones y no se pagó la tasa complementaria, se estudiarán las primeras 10 reivindicaciones presentadas porque fueron cubiertas por la tasa pagada.

#### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 13 y 14, que mencionan una composición que comprende un compuesto de la solicitud en combinación con un inhibidor de reabsorción de serotonina no están sustentadas en la descripción.

### 5. Análisis de la Oposición

#### Argumentaciones de Gynopharm y Respuesta del Examinador Técnico

El oponente afirma que los documentos US2006/0142388 y W01999/047490 anulan el nivel inventivo de los compuestos reivindicados, dado que el documento US2006/0142388 enseña el mismo tipo de compuestos que tan sólo difieren de los compuestos de la solicitud en que la secuencia del azufre y el metileno que se unen al fenilo está invertida y que tal inversión no cambia las propiedades fisicoquímicas de los compuestos que son activos para tratar trastornos depresivos, lo cual no considera un efecto sorprendente de la actividad biológica.

Agrega que el documento W01999/047490 se refiere a composiciones que contienen compuestos con inhibidores de serotonina (tales como sertralina, fluoxetina, fluvoxame, paroxetina, citalopram, fenfluramina y femoxetina), para modular la neurotransmisión de glutamato, por lo cual sugiere las combinaciones de la solicitud estudiada.

Y finaliza puntualizando que los métodos de tratamiento no son patentables.

#### Respuesta de la solicitante

La solicitante afirma que "los compuestos divulgados en D1 comprenden un puente -S-CH<sub>2</sub>- entre el anillo biciclohexano y el anillo fenilo, mientras que la solicitud comprende un puente -CH<sub>2</sub>-S- y considera que tal diferencia "altera drásticamente la reactividad del compuesto" e incrementa su reactividad y sus propiedades inhibitorias sobre mGlu2 y mGlu3, lo cual considera impredecible. De la misma manera, la solicitante argumenta que los sustituyentes en R4 le otorgan propiedades antagonistas mejoradas a los compuestos de la solicitud.

Además, adjuntó un nuevo capítulo reivindicatorio.

## Respuesta de la Oficina

Esta oficina encuentra que la diferencia entre los compuestos divulgados en el documento US2006/0142388 es del tipo bioisótero, por lo cual la persona versada esperaría que tales compuestos fuesen activos para tratar trastornos depresivos también.

De otro lado, las composiciones que comprenden compuestos con inhibidores de serotonina divulgadas en el documento W01999/047490 indican a la persona versada la conveniencia de este tipo de combinaciones para modular la neurotransmisión de glutamato y tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos, lo cual hace obvias las combinaciones de la solicitud.

Se observa que la solicitante retiró las reivindicaciones que se refieren a métodos de tratamiento, con lo cual se supera la objeción relacionada.

Con respecto al argumento de la solicitante según el cual los sustituyentes en R4 proporcionan “propiedades antagonistas mejoradas a los compuestos”, esta Oficina observa que tales sustituyentes en R4 son: hidroxilo, amino, metilcarbonilamino, o 1,2,4-triazoliltio, los cuales no parecen proporcionar algún efecto técnico sorprendente.

Se concluye que los documentos y los argumentos presentados por la oposición son relevantes y se tendrá en consideración para el examen el documento US2006/0142388, que es el estado de la técnica más cercano a los compuestos reivindicados. Por tanto la oposición se considera fundada.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir el 18 de noviembre de 2010.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Item | Documento    | Título                                                         | Fecha de Publicación |
|------|--------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US2006142388 | “2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid derivative” | 29/Junio/2006        |
| D2   | WO02068380   | “Synthetic excitatory amino acids”                             | 06/Septiembre/2002   |

El documento D1<sup>1</sup> divulga un medicamento que es eficaz para prevenir y tratar trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas. El compuesto inhibe los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II, mGluR2/3, por lo cual está indicado en desórdenes neurológicos y psiquiátricos (Párrs. [0003] y [0004], resumen y reivindicación 1).

El documento D2<sup>2</sup> divulga compuestos de aminoácidos excitatorios que afectan a los receptores mGluR2/3 y son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos (Pág. 3 y reivindicación 1).

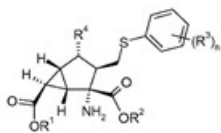
## 7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Nivel Inventivo (Art18 D486)

En el presente caso, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “*Un compuesto de la fórmula*

<sup>1</sup>[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2006142388&KC=&locale=en\\_EP&FT=E](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2006142388&KC=&locale=en_EP&FT=E)

<sup>2</sup>[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=02068380&KC=&locale=en\\_EP&FT=E](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=02068380&KC=&locale=en_EP&FT=E)



caracterizado porque R1 y R2 son cada uno independientemente hidrógeno, alcóxicarboniloximetilo de C1-C3, alquilcarboniloximetilo de C1-C5, o cicloalquilcarboniloximetilo de C3-6; R3 es independientemente en cada caso metilo, fluoro, o cloro; R4 es hidroxilo, amino, metilcarbonilamino, o 1,2,4-triazoliltio; y n es 1 o 2; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.” (Pág. Pág. 7 del radicado 13-133036-00006-0000).

La tabla 1 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga un medicamento que es eficaz para prevenir y tratar trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas. El compuesto inhibe los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II, mGluR2/3, por lo cual está indicado en desórdenes neurológicos y psiquiátricos (Párrs. [0003] y [0004], resumen y reivindicación 1).

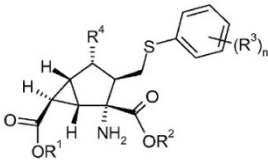
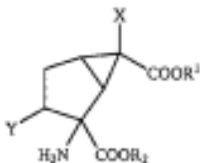
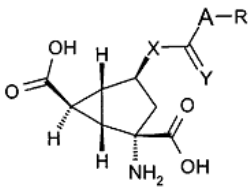
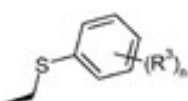
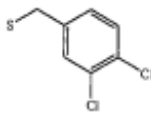
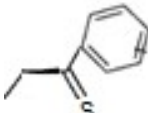
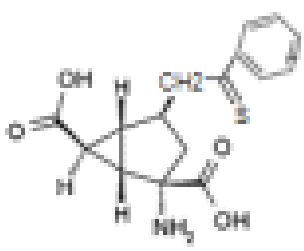
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en el orden de los grupos previos al fenilo. En la solicitud el orden es: metileno-azufre-fenilo (-CH<sub>2</sub>-S-?) y en documento D1 el orden es: azufre-metileno-fenilo (-S-CH<sub>2</sub>-?).

No hay evidencia de que modificar el orden de estos sustituyentes proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D1, puesto que este compuesto ya tiene actividad sobre los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II, mGluR2/3, por lo cual está indicado en desórdenes neurológicos y psiquiátricos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en documento D1 para proporcionar otro compuesto alternativo que tenga actividad sobre los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II, mGluR2/3 y pueda ser indicado en desórdenes neurológicos y psiquiátricos.

El documento D2 divulga compuestos de aminoácidos excitatorios que afectan a los receptores mGluR2/3 y son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos. En estos compuestos el orden de los grupos previos al fenilo es: metileno-tiocarbilo-fenilo (-CH<sub>2</sub>-C(S)-?) (Pág. 3 y reivindicación 1).

Tabla 1

| Características esenciales                                                          | D1                                                                                  | D2                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Reiv 1                                                                              |                                                                                     |                                                                                       |
| Compuesto                                                                           | Compuesto                                                                           | Compuesto                                                                             |
|    |    |    |
|                                                                                     | (Pág. 20)                                                                           | (reiv 1)                                                                              |
|                                                                                     | Y = SR3 :                                                                           | H                                                                                     |
|    |    |    |
|                                                                                     |                                                                                     |  |
| R1                                                                                  |                                                                                     |                                                                                       |
| H, alcoxycarboniloximetilo, alquilcarboniloximetilo o cicloalquilcarboniloximetilo  | H o alquilo                                                                         | H                                                                                     |
| R2                                                                                  |                                                                                     |                                                                                       |
| H, alcoxycarboniloximetilo, alquilcarboniloximetilo o cicloalquilcarboniloximetilo  | H o alquilo                                                                         | H                                                                                     |
| R3                                                                                  |                                                                                     |                                                                                       |
| metilo, fluoro o cloro                                                              | metilo, fluoro o cloro                                                              | H                                                                                     |
| R4                                                                                  |                                                                                     |                                                                                       |
| hidroxilo, amino, metilcarbonilamino, o 1,2,4-triazolilitio                         | H                                                                                   | X = CH2, Y = S, A = enlace, R = aril:                                                 |
|                                                                                     | (Tabla 1)                                                                           | (reiv 1)                                                                              |
| Indicado en                                                                         | Indicado en                                                                         | Indicado en                                                                           |
| Desórdenes neurológicos y psiquiátricos, por su actividad sobre receptores mGluR2/3 | Desórdenes neurológicos y psiquiátricos, por su actividad sobre receptores mGluR2/3 | Desórdenes neurológicos y psiquiátricos, por su actividad sobre receptores mGluR2/3   |
|                                                                                     | (Párrs. [0003] y [0004])                                                            | (Pág. 3)                                                                              |

Por lo tanto, la persona normalmente conocedora de la materia, estaría motivada a incluir el orden de los grupos previos al fenilo así: metileno-azufre-fenilo (-CH<sub>2</sub>-S-?), teniendo en

cuenta que la estructura continúa manteniendo la misma distribución estérica de las cargas, la cual es una consecuencia de sus grupos químicos y, como se observa en la tabla, estos son semejantes. Además, los compuestos alternativos reivindicados, de la misma manera que los compuestos del estado de la técnica, están también destinados a inhibir los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II, mGluR2/3 y pueden ser indicados en desórdenes neurológicos y psiquiátricos. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

La persona versada en la materia está motivada porque conoce la estrategia del biososterismo para diseñar compuestos, que consiste en el remplazo de un grupo por otro similar en (a) tamaño, volumen, distribución electrónica de los átomos; (b) grado de solubilidad lipídica y acuosa; (c) reactividad química; (d) capacidad de formación de enlaces de hidrógeno (Moreira<sup>3</sup>). En este caso, la modificación del orden: metileno-azufre-fenilo (-CH<sub>2</sub>-S-?) por el orden: azufre-metileno- fenilo (-S-CH<sub>2</sub>-?) es un tipo de bioisosterismo 'no clásico', pues es parte de los conocimientos normales de la persona versada que el grupo -S- es bioisótero del grupo -C(S)- (Tabla 2, Pág. 26<sup>4</sup>) de donde la persona versada esperaría lograr compuestos con el mismo tipo de actividad. Por lo cual los compuestos se pueden considerar nuevos, pero, dado que su efecto era de esperarse, no tienen nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

La composición de las reivindicaciones 13 y 14, que se caracteriza porque contiene un compuesto de las reivindicaciones precedentes, no tiene nivel inventivo, dado que aquellas no lo tienen. De otro lado, la composición que contiene un inhibidor de reabsorción de serotonina no está sustentada ni hay evidencia de que proporcione algún efecto técnico sorprendente.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

| Item | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US2006142388 | 1 – 14                     | Nivel Inventivo      |
| D2   | WO02068380   | 1 – 14                     | Nivel Inventivo      |

<sup>3</sup>Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. Lídia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 23-49.

<sup>4</sup>Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. Lídia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 23-49.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-07-22

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon