

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2757

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-133036

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 30 de mayo de 2013, con el N° 13-133036-00000-0000, por la sociedad Eli Lilly and Company, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPUESTOS 3-FENIL SULFANILMETIL-BICICLO[3.1.0]HEXANO 4-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE mGluR 2/3", que corresponde a la solicitud internacional PCT/2011/060730 del 15 de noviembre de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 676 del 30 de septiembre de 2013, habiéndose presentado oposición por parte de la sociedad Lafrancol S.A.S., la cual una vez fue estudiada por el Despacho, desvirtuó la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 8560, notificado por fijación en lista el 22 de julio de 2014 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 13-133036-00008-0000 del 14 de octubre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2757

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-133036

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 14 contenidas en el radicado N° 13-133036-00006-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

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 biciclo[2.2.1]heptanos e inhibidores de la recaptación 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.

Respuesta de la solicitante

La solicitante en primer lugar, adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio, donde las nuevas reivindicaciones cumplen lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486.

Con respecto a la objeción planteada por la opositora con respecto a la falta de nivel inventivo de la solicitud frente al documento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2757

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-133036

US2006/0142388, la solicitante afirma que los compuestos divulgados en el documento US2006/0142388 comprenden un puente -S-CH₂- entre el anillo biciclohexano y el fenilo, mientras que la solicitud comprende un puente -CH₂-S- entre los dos anillos mencionados anteriormente y considera que tal diferencia altera drásticamente la reactividad del compuesto, porque se modifica la distribución de electrones en esta zona de la molécula y por lo tanto 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.

La solicitante afirma que el documento W01999047490 divulga compuestos derivados de bicicloheptano y biciclooctano, que inclusive comprenden compuestos heterocíclicos que difieren estructuralmente de los compuestos de la solicitud y que los ejemplos de este documento se limitan a derivados de ácido (1S,2S,4R,6S)-2-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2,6-dicarboxílico.

Respuesta de la Oficina

Esta Oficina encuentra que la diferencia con los compuestos divulgados en el documento US20060142388 es del tipo bioisómero, por lo cual la persona versada esperaría que tales compuestos al conservar la misma estructura y configuración tridimensional conserven la actividad sobre los receptores mGlu2 y mGlu3. Además, la solicitante no muestra evidencia suficiente para demostrar que la modificación de la distribución electrónica entre los grupos S – CH₂ y CH₂ – S (incluidos en las reivindicaciones) modifique la relación estructura – actividad.

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.

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-triazolil, los cuales no parecen proporcionar algún efecto técnico sorprendente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2757

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-133036

Se concluye que el documento US2006/0142388 y los argumentos presentados por la oposición afectan el nivel inventivo de la solicitud. Por tanto la oposición se considera fundada.

6.2. Objeto de la invención

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 compuesto derivado de 3 – fenil sulfanilmetil biciclo [3.1.0] hexano, como antagonista de los receptores mGluR2 y mGluR3.

6.3. 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:

Ítem	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 D1¹ divulga un compuesto que 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).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2006142388&KC=&locale=en_EP&FT=E

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2757

Por la cual se deniega una patente de invención

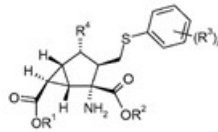
Rad. PCT/13-133036

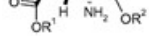
El documento D2² divulga compuestos análogos de aminoácidos excitatorios que afectan a los receptores mGluR2/3 y son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos (Pág. 3 y reivindicación 1).

6.4. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

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  caracterizado porque R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxicarboniloximetilo de C_1 - C_3 , alquilcarboniloximetilo de C_1 - C_5 , o cicloalquilcarboniloximetilo de C_3 - C_6 ; R^3 es independientemente en cada caso metilo, fluoro, o cloro; R^4 es hidroxilo, amino, metilcarbonilamino, o 1,2,4-triazoliltilio; y n es 1 o 2; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable." (Pág. 7 del radicado N° 13-133036-00006-0000).

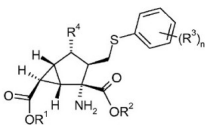
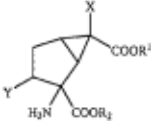
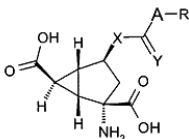
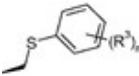
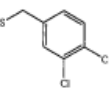
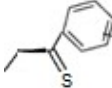
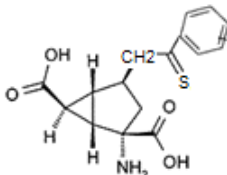
La tabla 1 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2757
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-133036

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)

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano al compuesto definido en la reivindicación 1, divulga un compuesto derivado biciclo [3.1.0] hexano, para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas. El compuesto inhibe los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II, mGluR2/3, por lo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2757

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-133036

cual está indicado en desórdenes neurológicos y psiquiátricos (Párrs. [0003] y [0004], resumen y reivindicación 1).

La diferencia entre el compuesto de la solicitud con respecto a 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 ($-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Ph}$) y en documento D1 el orden es: azufre-metileno-fenilo ($-\text{S}-\text{CH}_2-\text{Ph}$). Además los compuestos de la solicitud difieren de los compuestos del documento D1 en la presencia de sustituyente R4.

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 análogos 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 se incluye el grupo metilcarbonilamino en la posición 4 que reclama la solicitud.

Por lo tanto, la persona normalmente conocedora de la materia, estaría motivada a incluir el grupo metilcarbonilamino en la posición 4. 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2757

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-133036

acuosa; (c) reactividad química; (d) capacidad de formación de enlaces de hidrógeno (Moreira³). En este caso, la modificación del orden: metileno-azufre-fenilo (-CH₂-S-Fen) por el orden: azufre-metileno- fenilo (-S-CH₂-Fen) 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. 26⁴) de donde la persona versada esperaba lograr compuestos con el mismo tipo de actividad.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, 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 porque, como aclara la solicitante, allí se menciona la aplicación conjunta del compuesto 12 de la solicitud con fluoxetina y la aplicación conjunta del compuesto 12 de la solicitud con citalopram. Lo cual no es igual a 'todas las composiciones que contienen todos los compuestos de la solicitud con todos los inhibidores de reabsorción de serotonina que existen'. Los ejemplos mencionados tan sólo son la aplicación conjunta de dos compuestos, la cual (de otro lado), no muestra que haya efecto sinérgico, sino solamente efecto aditivo.

Con respecto a la afirmación de la solicitante según la cual los compuestos del documento D1 no tienen los sustituyentes R4 de los compuestos de la solicitud, esta Oficina aclara que asiste razón a la solicitante; pero se aclara que tales sustituyentes no proporcionan a los compuestos que los contienen algún efecto técnico sorprendente y, de otro lado, los compuestos del documento D2 tienen en la misma posición el sustituyente 'XC(Y)AR' (donde si -X es CH₂, Y es S, A es un

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

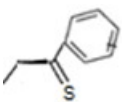
⁴Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. Lídia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 23-49.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

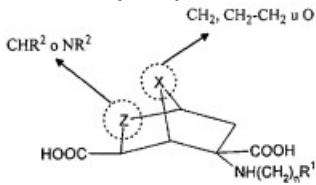
RESOLUCIÓN No:2757

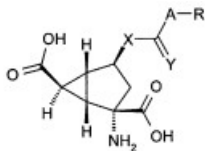
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-133036

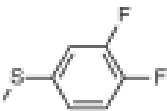
enlace y R es aril, el sustituyente es , que es bioisótero del sustituyente  reivindicado.

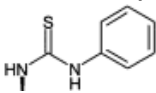
Con respecto a los comentarios de la solicitante sobre el documento D2 (WO02068380), se aclara que hay un error porque menciona que trata

sobre compuestos de la fórmula: , cuando en realidad el objeto de tal documento son compuestos de la fórmula:



Con respecto a la afirmación de la solicitante según la cual la Tabla 2, Pág. 26 del documento sobre bioisosterismo enseña que el grupo R-S-R es bioisótero del grupo -NH₂-C(S)-NH₂, esta Oficina aclara que esta información ratifica la obviedad de los compuestos de la solicitud frente a los compuestos del estado de la técnica, porque el compuesto de 12

de la solicitud (Pág. 32 de la solicitud) tiene el sustituyente  en la posición 3 del grupo biciclo[3.1.0]hexanilo (es decir el grupo R-S-

R) que es bioisótero del sustituyente  en la posición 4 del grupo biciclo[3.1.0]hexanilo (es decir el grupo -NH₂-C(S)-NH₂) que está presente en el compuesto del Ej. 21 del documento D2 (Pág. 77). De manera que sustituir uno de estos grupos por el otro, es un caso de bioisosterismo no clásico por lo cual el objeto de la solicitud es obvio para la persona versada y, en consecuencia no tiene nivel inventivo.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2757

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-133036

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A.S., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "COMPUESTOS 3-FENILSULFANILMETIL-BICICLO[3.1.0]HEXANO 4-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE mGluR 2/3".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad solicitante Eli Lilly and Company y a la sociedad opositora Lafrancol S.A.S., advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 Ene 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Doctor(a)
TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández