

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-133036- -00006-0000

Fecha: 2014-04-11 16:31:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

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

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla

Gina de Echena

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 13-133.036

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS 3-FENILSULFANILMETIL-BICICLO[3.1.0]HEXANO 4-SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DE mGluR 2/3"

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2013/000070

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No. 227, DE LA FIJACIÓN EN LISTA No. 003 DE FECHA 21 DE ENERO DE 2014

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la solicitante, me permito manifestar lo siguiente dentro del plazo legal previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el doctor Tito Noé Parra Murillo, actuando como apoderado de LAFRANCOL S.A.S.

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado originalmente, del cual se eliminaron las Reivindicaciones 13 a 28.

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.

2. a- El Opositor señala que las Reivindicaciones 20 a 27 reclaman materia no patentable.

b- considero superada la anterior objeción, en tanto dichas reivindicaciones no hacen parte del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, puesto éstas que ya habían sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado originalmente.

Asimismo, y aunque el Opositor no elevó objeción alguna al respecto de las Reivindicaciones 13 a 20, éstas fueron igualmente eliminadas del Capítulo Reivindicatorio.

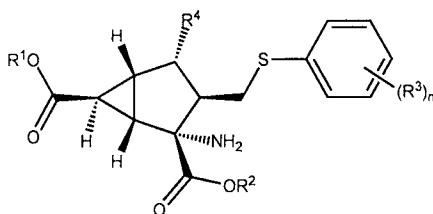
Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, la cual corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo.

3. a- El Opositor señala que las patentes US2006/0142388 (D1) y WO1999/047490 (D2) afectan el nivel inventivo de la invención.

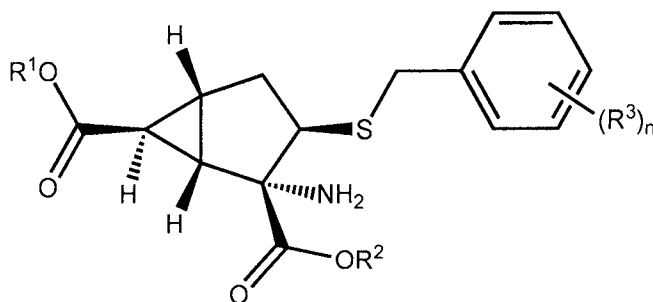
El Opositor argumenta que D1 es el documento más cercano a la invención y difiere del arte previo sólo en que éste comprende un grupo metileno unido al fenilo y el grupo azufre directamente unido al biciclohexano, mientras que los compuestos reclamados comprenden el grupo metileno enlazado al biciclohexano y el grupo azufre unido al fenilo. No obstante, tal diferencia no le confiere un efecto inesperado a los compuestos de la presente invención, puesto que se mantiene la actividad en el tratamiento y prevención de trastornos depresivos. Así, las Reivindicaciones 1-11 y 13-19 no son inventivas frente a D1.

De otra parte, el Opositor sostiene que D2 enseña composiciones que comprenden mezclas de agentes activos, particularmente un compuesto de la invención en combinación con un inhibidor de serotonina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, por lo que las Reivindicaciones 12 y 20-30 carecen de nivel inventivo frente a D1 y D2.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la presente invención se encuentra dirigida a compuestos derivados de (1S,2R,3R,4S,5R,6S)-2-amino-(4-sustituido)-3-((feniltio)metil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilatos de Fórmula (I), útiles como inhibidores mGlu2 y mGlu3:



ii) Por su parte, D1 está dirigido a compuestos inhibidores de mGlu2 y mGlu3 que también comprenden un grupo biciclohexano y un grupo fenilo.



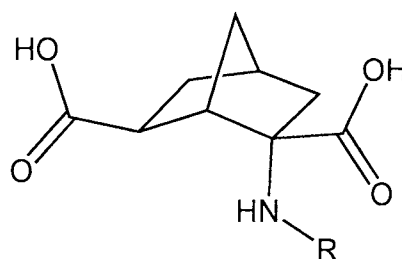
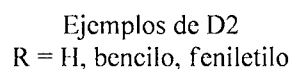
Sin embargo, los compuestos divulgados en D1 comprenden un puente $-S-CH_2-$ entre dichos anillos, mientras que la presente invención comprende un puente $-CH_2-S-$. Tal diferencia es de suma importancia, en tanto ésta altera drásticamente las propiedades de los compuestos reclamados, pues D1 no enseña ni sugiere que el cambio de posición del átomo de azufre altera drásticamente la reactividad del compuesto. El cambio en la posición de este elemento rico en electrones para ubicarlo de manera adyacente al grupo fenilo implica una modificación en la distribución electrónica de la molécula, aumentándola sobre el anillo fenilo, lo cual incrementa la reactividad de dicho grupo y, por ende, las propiedades inhibitorias de los compuestos sobre mGlu2 y mGlu3 resultan impredecibles a partir de las enseñanzas de D1, así como sus propiedades de metabolismo *in vivo*, lo cual puede afectar significativamente su biodisponibilidad y efectos secundarios.

De manera similar, los compuestos divulgados en D1 no comprenden un sustituyente en posición 4, a diferencia de los compuestos de la presente invención, lo cual le otorga propiedades antagonistas mejoradas a los compuestos de la presente invención, que de ninguna manera son divulgados o sugeridos por el arte previo.

Las diferencias anteriormente discutidas se resumen a continuación:

١

iii) Ahora bien, D2 divulga compuestos derivados de bicicloheptano y



Página 4 de 6

iv) Adicionalmente, me permito resaltar los resultados biológicos resumidos en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, donde se demuestra que los compuestos reclamados presentan una actividad inhibitoria mGlu2/3 inesperadamente superior a los compuestos del arte previo, puesto que los compuestos de D1 (los más cercanos a la presente invención) presentan valores de $IC_{50} < 200nM$, mientras que los compuestos reclamados, especialmente los Compuestos 1 y 2 (los más cercanos al arte previo) comprenden valores de IC_{50} de 15.4nM y 12.7nM, respectivamente. Esto implica que los compuestos de la presente invención presentan una actividad inhibitoria sobre mGlu2/3 de por lo menos un orden de magnitud menor que los compuestos más cercanos del arte previo.

v) En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación alguna en D1 y D2 para desarrollar los compuestos reclamados, con las características estructurales particulares y esperar una inhibición sobre mGlu2/3 mejorada. De hecho, esta persona, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado por el Opositor, se habría visto motivada a desarrollar compuestos derivados de heterobisbocicloalcanos con un puente metiltilio (y no tiometil, como en la presente invención), sin ninguna expectativa alguna sobre las propiedades biológicas resultantes.

c- En este punto es preciso resaltar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹. Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención con las características esenciales aquí reclamadas, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

4. Así las cosas, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

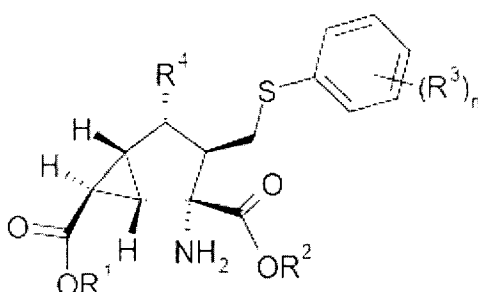
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por modificaciones.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO (Modificaciones Voluntarias)

1. Un compuesto de la fórmula



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.

2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R² son cada uno hidrógeno, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R² son ambos diferente de hidrógeno, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque R¹ y R² son los mismos y son diferentes de hidrógeno, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizado porque R¹ y R² son cada uno isopropiloxicarboniloximetilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque n es 2 y los grupos R³ están en las posiciones 3 y 4 de fenilo.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R^3 es independientemente en cada caso cloro o flúor.
8. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque es ácido (1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-amino-3-{[(3,4-difluorofenil)sulfanil]metil}-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
9. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque es bis({[(1-metiletoxi)carbonil]oxi}metil)(1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-amino-3-{[(3,4-difluorofenil)sulfanil]metil}-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxilato o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
10. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque es ácido (1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-amino-3-{[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfanil]metil}-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
11. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque es bis({[(1-metiletoxi)carbonil]oxi}metil)(1S,2R,3S,4S,5R,6R)-2-amino-3-{[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfanil]metil}-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxilato, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
12. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un portador, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de reabsorción de serotonina en combinación con al menos un portador, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9

14. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 13, caracterizada porque el inhibidor de reabsorción de serotonina es fluoxetina o citalopram.

16

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se eliminaron las Reivindicaciones 13-28.

3
7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0036625

Bogotá D.C., Abril 04 de 2014 - 11:34:39

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	22867	27/02/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	34327	28/03/2014		62.000.00

***** Conceptos Pagados *****

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-133036- -00006-0000

Fecha: 2014-04-11 16:31:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 4 de 2014 - 11:34:40