

No. 13-133036-00008-0000
Fecha: 2014-10-14 16:53:33
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 10

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

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
F. Acosta
rés Rincón
ca Guevara
is Alvarado
C. Calderón
uricio Ávila
J. Dangond
Gina Cáceres
Abella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. Sierra
Gina A. Arias

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echeona

RESPUESTA AL OFICIO No. 8560, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 029

DE FECHA 22 DE JULIO DE 2014

(PRIMER 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 13 y 14, alusivas a una combinación de un compuesto de la presente invención junto con un inhibidor de reabsorción de serotonina, no están sustentadas en la Descripción.

b- Respetuosamente llamo la atención de la Examinadora sobre el último párrafo de la página 72, la página 73 y la Tabla 3 del Capítulo Descriptivo en donde claramente se muestra que:

"Los compuestos de la invención también pueden ser probados en combinación con otros compuestos útiles para el tratamiento de trastornos depresivos, como por ejemplo SSRI, por su capacidad para mejorar los efectos similares antidepresivos sobre aquellos de ya sea el compuesto solo. El compuesto del ejemplo 12 (10 mg/kg p.o.) se probó en la prueba de nado forzado de ratón solo y en combinación con ya sea fluoxetina (10 mg/kg, i.p.) o citalopram (1 mg/kg, i.p.) y encontró que

incrementa significativamente el efecto similar antidepressivo sobre aquel de ya sea el compuesto solo como se muestra en la Tabla 3, abajo. Además, pruebas de niveles de plasma y cerebrales de la porción de diácido activo del compuesto del ejemplo 12 (es decir, el mismo compuesto como 10 la base libre del ejemplo 1), y niveles de plasma de fluoxetina y citalopram, no muestran incremento en niveles de exposición, soportando el hallazgo de que la actividad similar antidepressiva incrementada no fue debido solamente a un incremento en la exposición central a los compuestos." (énfasis fuera del texto)

Tabla 3. mFST con SSRI

Compuesto(s)	Tiempo de Inmovilización (seg.)	Error Estándar de la media	Decremento Máximo (1-compuesto/control)*100%
Vehículo	173	14	
Ejemplo 12	130	17	24.5%
Fluoxetina	118	16	31.5%
Ej. 12 + Fluoxetina	80	15	53.6%*
Vehículo	176	14	
Ejemplo 12	140	8	20.9%
Citalopram	102	18	42.1%
Ej. 12 + Citalopram	80	13	54.8%**

Así entonces, es evidente que los compuestos de la presente invención presentan un efecto sinérgico al ser combinados con un inhibidor de reabsorción de serotonina, por lo que considero respetuosamente que las combinaciones de las Reivindicaciones 13 y 14 se encuentran perfectamente sustentadas en el Capítulo Descriptivo.

2. a- La Examinadora señala que las patentes US2006/142388 (D1) y WO02/068380 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 es el documento más cercano a la invención, en tanto éste divulga compuestos efectivos en los tratamientos para la prevención de desórdenes psiquiátricos, al ser éstos inhibidores del receptor glutamato metabotrópico del grupo II, mGluR2/3. D1 difiere de la presente invención en el orden de los grupos previos al fenilo, pues presenta los grupos en el orden azufre-metileno-fenilo, mientras que la presente invención lo hace en el orden metileno-azufre-fenilo.

Adicionalmente, la Examinadora no encuentra un efecto técnico inesperado asociado a dicha diferencia, por lo que argumenta que la presente invención está dirigida a: cómo modificar los compuestos conocidos en 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. Así entonces, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia habría llegado obviamente a los compuestos de la presente invención, ya que D2 divulga compuestos de aminoácidos excitatorios, que afectan los receptores mGluR2/3, en donde dichos compuestos presentan un orden metileno-tiocarbilo-fenilo.

Con base en todo lo anterior, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el orden de los grupos en forma metileno-azufre-fenilo, teniendo en cuenta que la estructura continúe manteniendo la misma distribución estérica de las cargas, que es una consecuencia de sus grupos funcionales. Adicionalmente, la Examinadora argumenta que la modificación del orden presentado en D1 frente al de la presente invención es un caso de bioisosterismo “no clásico”¹, y que la persona medianamente versada en la materia sabe que el grupo sulfuro es un bioisótero del grupo tiocarbilo.

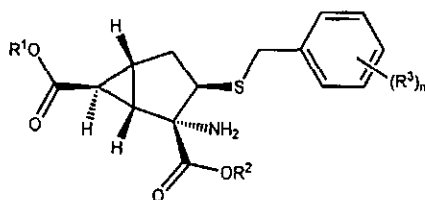
b- i) En primer lugar, teniendo en cuenta el arte previo citado por la Examinadora, me permito realizar el análisis de nivel inventivo, de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC² en donde se señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”.”* (subrayado fuera de texto)

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

D1 efectivamente puede ser considerado como el documento más cercano a la presente invención, en tanto está dirigido a compuestos inhibidores de mGlu2 y mGlu3 que también comprenden un grupo biciclohexano y un grupo fenilo.

¹ Moreira L.L.; Barreiro E. J., Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design, *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49.

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)



B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

De acuerdo con los lineamientos establecidos por la SIC, me permito presentar el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de la presente invención y las enseñanzas del documento del arte previo más cercano:

Presente invención	biciclo[3.1.0]hexano sustituido en posición 4 puente <u>tiometilo</u> entre el grupo central y el grupo fenilo
D1	biciclo[3.1.0]hexano no sustituido en posición 4 puente <u>metiltilio</u> entre el grupo central y el grupo fenilo

Evidentemente, los compuestos divulgados en D1 comprenden un puente -S-CH₂- entre el grupo biciclo y el anillo aromático, mientras que la presente invención comprende un puente -CH₂-S-. Tal diferencia es de suma importancia, en tanto que, como cualquier persona medianamente versada en la materia lo sabía, podría alterar drásticamente las propiedades de los compuestos reclamados. El cambio en la posición de este elemento rico en electrones, ubicándolo 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 sus propiedades biológicas, las que entonces, resultan impredecibles a partir de las enseñanzas de D1.

Adicionalmente, los compuestos divulgados en D1 no comprenden un sustituyente en posición 4, a diferencia de los compuestos de la presente invención, que de ninguna manera son divulgados o sugeridos por el arte previo.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Dadas las diferencias entre la presente invención y el arte previo expuestas en el presente memorial, el efecto técnico causado en el presente caso consiste en la obtención de compuestos antagonistas derivados de (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-amino-(4-sustituido)-3-((feniltio)metil)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilatos de Fórmula (I), útiles como inhibidores antagonistas mGlu2 y mGlu3.

Así entonces, y teniendo en cuenta que no existe indicio o sugerencia alguna en D1 que la modificación del orden sulfuro-metileno-fenilo por un grupo metileno-sulfuro-fenilo mostrase o presentase efectos inhibidores de mGlu2 y mGlu3, el elemento diferencial en este caso es la obtención de compuestos estructuralmente diferentes que se encuentran en el mismo campo técnico de D1.

Asimismo, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre 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. De hecho, los compuestos reclamados, especialmente los Compuestos 1 y 2 (los más cercanos al arte previo), proporcionan valores de IC₅₀ de 15.4nM y 12.7nM, respectivamente. Esto demuestra que los compuestos reivindicados presentan una actividad inhibitoria sobre mGlu2/3. Vale la pena recordar que la afinidad de un compuesto por un receptor es una característica de vital importancia en el campo biomédico, ya que a menor valor de IC₅₀, mayor afinidad del compuesto y por tanto mayor actividad terapéutica.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Con base en todo lo anteriormente mencionado respecto al arte previo, el problema técnico de la presente invención, radica en la necesidad de desarrollar compuestos alternativos a los de D1, antagonistas de los receptores mGlu2/3 para el tratamiento de trastornos depresivos y trastornos de somnolencia excesiva.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Evidentemente, el arte previo citado por la Examinadora no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la presente invención sin ambigüedad alguna, puesto que D1 no contiene ningún tipo de sugerencia o indicio que llevase a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar los compuestos aquí reclamados y mucho menos con la expectativa que éstos fueran útiles como antagonistas de mGlu2/3, como se observa en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo.

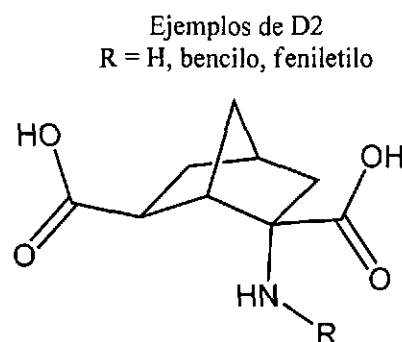
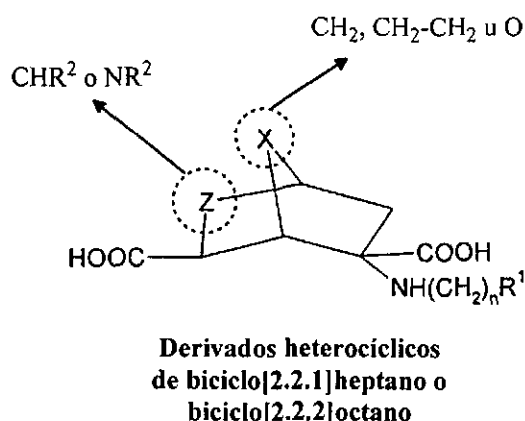
En este punto, me permito referirme a la argumentación de la SIC afirmando que: “la persona normalmente conocedora de la materia, estaría motivada a incluir el orden de los grupos previos al fenilo así: metileno-azufre-fenilo ($-\text{CH}_2\text{-S-?}$), teniendo en cuenta que la estructura continúa 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.”³ (subrayado y énfasis fuera de texto), puesto que el arte previo no enseña de manera “obvia” las características estructurales de la presente invención, ni mucho menos la persona medianamente versada en la materia obtendría los compuestos reclamados.

ii) L afirmación que los compuestos de la presente invención y el arte previo presentan una “misma distribución estérica de cargas” no es coherente con las propiedades químicas de las moléculas de la presente invención, así como las divulgadas por D1, que no presentan carga alguna. A lo sumo, la única forma en la que se pudiesen presentar cargas, es si los compuestos de las anterioridades fueran sometidos a un medio ácido en donde los grupos amina se protonasen, formando así una sal con la base conjugada del ácido al que es sometida, o en un caso aún más remoto, en la saponificación de los grupos éster, formándose así las sales, lo que correspondería a compuestos completamente diferentes a los aquí reclamados.

Adicionalmente, se afirma que dichas cargas tienen una misma “distribución estérica”. Sin embargo, la “distribución estérica” no es un término utilizado en el ámbito de la química, ya que se habla es de la “distribución electrónica de la molécula”, que hace referencia a la variación en la densidad de electrones en una molécula, o de “el impedimento estérico”, que hace referencia a efectos de volumen asociados a la estructura *per se* de una molécula. Al parecer, dicha argumentación está dirigida a explicar que la distribución electrónica de los compuestos reclamados y los de D1 permanece, lo cual sin embargo es equivocado, ya que como lo mencioné anteriormente en el punto B del método problema-solución, el cambio en la posición de este elemento rico en electrones para ubicarlo de manera adyacente al grupo fenilo implica necesariamente una modificación en la distribución electrónica de la molécula, aumentando la densidad de electrones sobre el anillo fenilo, lo cual incrementa su reactividad (conocido en el estado de la técnica como activación del anillo aromático) y, por ende, las propiedades inhibitorias de los compuestos.

³ Oficio Número 8560 notificado por fijación en lista No. 029 de fecha 22 de julio de 2014, último párrafo de la página 5 y primer párrafo de la página 6

iii) Ahora bien, D2 divulga compuestos derivados de bicicloheptano y biciclooctano, que inclusive comprenden compuestos heterocíclicos, los cuales difieren estructuralmente de los compuestos de la presente invención. Asimismo, los Ejemplos de D2 se encuentran limitados a derivados de ácido (1S,2S,4R,6S)-2-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2,6-dicarboxílico:



Por consiguiente, D2 no enseña ni sugiere ninguna de las características estructurales de los compuestos de la presente invención. Es más, tal y como lo menciona D2 en la página 4, desde el segundo hasta el último párrafo, dichos compuestos están dirigidos como agonistas, mientras que los compuestos de la presente invención son antagonistas. Adicionalmente, me permito señalar que D2 pertenece a la misma solicitante de la presente invención. Así, los compuestos biciclohexano con sustituyentes en posición 4 fueron desarrollados primero con su actividad agonista, seguido por el desarrollo posterior de compuestos sustituidos en posición 3, con sorprendentemente actividad antagonista. Además, los compuestos de la presente invención, que están sustituidos en posición 4 y con un grupo feniltiometilo resultan en potentes antagonistas de los receptores mGlu2/3, en vez de disminuir dicha actividad o tener actividad agonista, como era de predecirse según el arte previo.

Es evidente que la persona medianamente versada en la materia no buscaría información en D2, ya que los compuestos allí divulgados son agonistas y no antagonistas, como los aquí reivindicados; es más, la presente invención va en contravía de las enseñanzas de D2.

iv) Por otra parte, y en cuanto a la argumentación relacionada con el bioisosterismo "no clásico", afirmando que : *"es parte de los conocimientos normales de la persona versada que el grupo -S- es bioisótero del grupo -C(S)- (Tabla 2, Pág 26), de donde la persona versada esperaría lograr compuestos con el mismo tipo de actividad."*, me permito aclarar que la Tabla mencionada enseña claramente que el bioisosterismo de los grupos sulfuro en forma R-S-R son bioisósteros de un grupo tioamida (-NH-C(S)-NH₂). Un grupo tiocarbonilo y un grupo tiourea

son completamente diferentes, tanto en términos geométricos, como electrónicos, como en términos de reactividad, por lo que no puede concluirse de ninguna manera que son bioisómeros.

Adicionalmente, el documento citado (Moreira *et. al.*) enseña que los grupos bioisostéricos pueden generar cambios dramáticos sobre las propiedades farmacéuticas de un compuesto, y, adicionalmente, el mismo artículo concluye que las propiedades biológicas de un fármaco sometido a cambios bioisostéricos dependen fuertemente sobre la actividad del compuesto y de su estructura *per se* (Moreira *et. al.*, página 27, último párrafo de sección 4, señalado en cursiva)⁴.

v) En este sentido, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación alguna en D1 y/o D2 para desarrollar los compuestos reclamados, con las características estructurales particulares alcanzadas y esperar una inhibición sobre mGlu2/3 mejorada. De hecho, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado, la única motivación existente es hacia el desarrollo de compuestos derivados de heterobisocloalcanos con un puente metiltilio (y no tiometil, como en la presente invención), sin ninguna expectativa alguna sobre las propiedades biológicas resultantes.

Al respecto, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece claramente que una selección es inventiva “*si el efecto técnico es sorprendente frente a las indicaciones del estado de la técnica*”⁵, como sucede en el presente caso. Asimismo, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁶.

Así las cosas, bien establece la guía de la SIC que “*esta etapa [la evaluación de obviedad] consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*”⁷ (énfasis fuera del texto). El análisis de nivel inventivo no se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones. Es decir, los compuestos de la presente invención no son obviamente derivables con base en D1 y/o D2, ya que como he mencionado a lo largo del presente memorial, dichas sustituciones sobre la molécula

⁴ Lidia Moreira Lima and Eliezer J Barreiro, “Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design,” *Current Medicinal Chemistry* 12, no. 1 (2005): páginas 23–49.

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1.c (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁶ Ibidem. Sección 10.8.1.

⁷ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, Páginas 133 y 134. (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

tienen efectos sobre la estructura de la molécula, así como efectos electrónicos sobre la molécula que, consecuentemente, repercuten sobre la actividad de éstos. En el presente caso, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña las características estructurales del compuesto de la presente invención, ni mucho menos permite prever con alguna expectativa de éxito razonable los efectos sorprendentes e inesperados evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna⁸. Es decir, **la evaluación de nivel inventivo debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia las composiciones aquí reclamadas, los cuales, como se demostró a lo largo de la presente Respuesta al examen de fondo, no existen.**

En conclusión, con base en D1 y D2, no sería posible para la persona medianamente versada en la materia llegar a los compuestos tal y como se encuentran reivindicados, ya que no existen indicios o sugerencias sobre el efecto del cambio del orden del grupo metileno y sulfuro, ni la eliminación de un sustituyente, esto no puede ser considerado como una sugerencia que llevaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar sin dificultad alguna la composición de la presente invención.

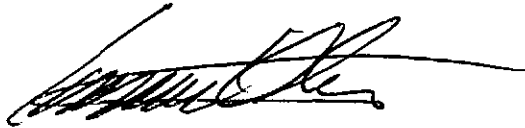
3. Finalmente, y sólo a título informativo no vinculante, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, han sido otorgadas hasta el momento patentes en Estados Unidos (US Patent 8,629,169), con decisiones de concesión del 15 de agosto de 2014 para CN 201180055263.7 y del 10 de julio de 2014 para Euroasia 201390498.

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 dicha concesión sugiere 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.

⁸ 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>)

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295