

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-024646-00004-0000

Fecha: 2012-02-20 16:29:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 08-024.646

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE CARBOXAMIDA
COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO".

Solicitante: PFIZER LIMITED.

Nuestra Ref.: P2008/000037

RESPUESTA AL OFICIO No. 18413, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 447
DE FECHA 25 DE NOVIEMBRE DE 2011
(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. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado voluntariamente de fecha 23 de mayo de 2008.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminó el término "solvato" de todas las reivindicaciones;
- se eliminaron las Reivindicaciones 17 a 20;

- se reenumeraron las reivindicaciones restantes.

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 Examinador señala que las Reivindicaciones 17 a 19 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicaciones 17 a 19 han sido eliminadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador señala que el término “solvato” en las Reivindicaciones 1 y 14 a 17, si bien es conocido para una persona medianamente versada en la materia, no se evidencia en el Capítulo Descriptivo que estos puedan llegar a formarse.

b- En primer lugar, y en cuanto al término “solvato”, me permito señalar de manera respetuosa que difiero de la posición del Examinador, en tanto que el término “solvato” indica claramente y de manera directa, que las moléculas de la invención, en estado sólido, pueden conservar restos de solventes, sean estos acuosos o no. Es decir, en el concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las moléculas de interés pueden o no incluir moléculas de solvente (acuoso o no) en su estado sólido, lo que es entendible fácilmente por cualquier persona medianamente versada en la materia.

Así las cosas, llamo respetuosamente la atención sobre el hecho que el término “solvato” hace parte del lenguaje estándar empleado normalmente en el campo químico y que se encuentra definido en el Capítulo Descriptivo, página 45, líneas 15 a 18. Por lo tanto, su uso en las reivindicaciones atiende el derecho del inventor a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado.

De cualquier manera, y sólo con el ánimo de facilitar el trámite de la presente invención, el término “solvato” se ha retirado completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4. a- El Examinador señala que la Reivindicación 20 no es clara, porque reclama combinaciones de las Reivindicaciones 1 a 14 con una amplitud indefinida.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicación 20 ha sido eliminada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador argumenta que las reivindicaciones no cumplen con el requisito de unidad de invención porque se refieren a 3 grupos estructuralmente diferentes, en particular cuando A es azetidín, pirrolidín o piperidín.

b- Respetuosamente me permito señalar que todos los compuestos aquí reclamados están debidamente relacionados formando un solo concepto inventivo, correspondiente a una fracción estructural común correspondiente a 5-heterociclo-2,2-difenilpentanos-amida/nitrilos, en donde el heterociclo (A) es un anillo de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, unido a través de dicho heteroátomo; es más, este género de compuestos comparten también una actividad biológica común, como se demuestra en las tablas de las páginas 249 a 254, clara evidencia de que los compuestos de la invención son activos como antagonistas de los receptores M3, aún sea A una azetidina, una piroloquina o una piperidina. En conclusión, la totalidad de los compuestos de Fórmula I reclamados en las reivindicaciones tienen unidad de invención.

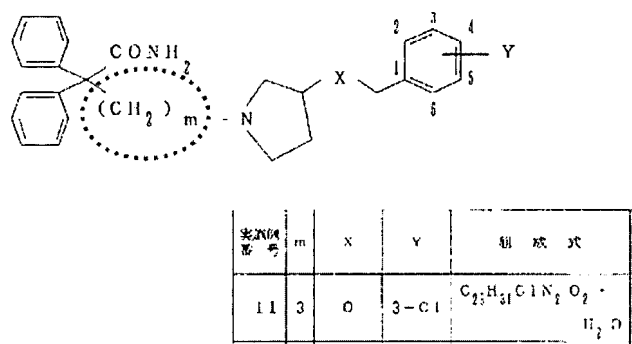
6. a- El Examinador señala que la patente JP11100366 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que el documento D1 fue citado en Reporte de Búsqueda Internacional (ISR), donde fue clasificado como un documento tipo "A", es decir que es considerado un documento general del estado del arte, no es relevante para el estudio de patentabilidad de la presente solicitud.

Es más, durante la fase internacional de esta solicitud, se ha llegado a la conclusión que los compuestos reclamados en la presente invención son novedosos e inventivos a la luz de lo revelado en D1. La opinión escrita de la autoridad internacional, como además lo explicaré más adelante, específicamente argumenta que *"partiendo del ejemplo 11 de D1 como el arte previo más cercano, un grupo metileno tendría que ser reemplazado por un fragmento de carbono relacionado para presentar el CR^2R^3 ". Tal reemplazo no se encuentran sugeridos en D1 [o*

D3(en EP-A-0948964 también con el nombre Kyorin's)]en las cuales (ambas) se refieren a grupos no sustituidos de alquileo como parte del puente de unión”

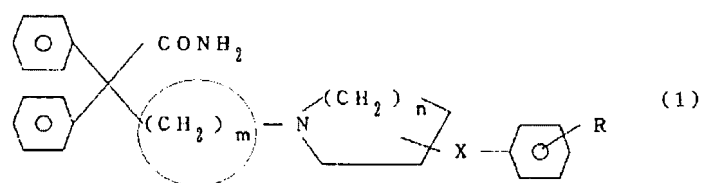
ii) Ahora bien el documento D1 revela compuestos antagonistas del receptor muscarínico, y particularmente el ejemplo 11 señalado por el Examinador, que corresponde a:



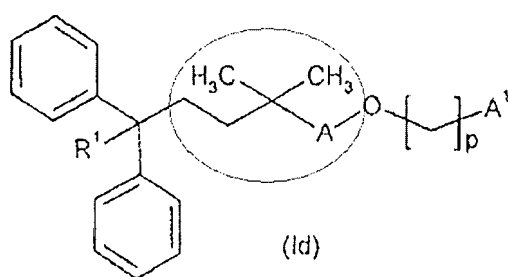
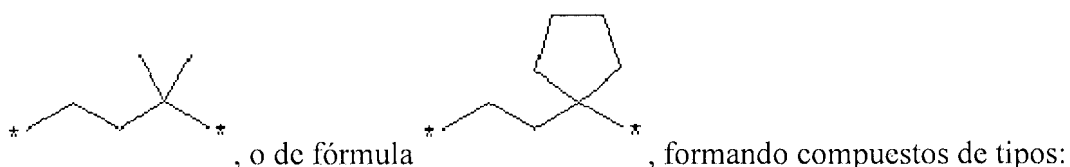
Sin embargo, nada en D1 conduciría a la persona medianamente versada en la materia a reemplazar un grupo metileno $-(CH_2)_m-$ de la cadena alifática por un carbono particularmente sustituido por R^2 y R^3 (metilo cuando A es azetidina o juntos formando un anillo ciclopentano), y esperar producir los compuestos con la actividad biológica evidenciada en el Capítulo Descriptivo.

Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 estaría predispuesta a producir compuestos estructuralmente diferentes.

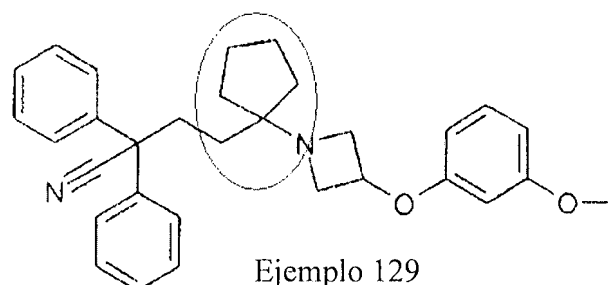
D1, define claramente que el puente $(CH_2)_m$ puede únicamente corresponder a una fracción lineal de **alquileo**. Particularmente D1 establece como característica estructural obligatoria que dicho puente sea un grupo etileno/propileno lineal, mientras que la naturaleza de otros sustituyentes no parece tan importante según las enseñanzas de D1 (por ejemplo, varias sustituciones posibles alternativas son reveladas para X y R en D1).



Contrario a la anterior indicación estructural directa de D1, en los compuestos reclamados en la presente invención, el puente de unión nunca es una fracción lineal, sino más bien un grupo de fórmula:



y



iii) De otra parte, el hecho de que los compuestos reclamados en la presente invención proporcionen actividad como antagonistas muscarínicos constituye un resultado sorprendente a la luz de lo revelado en D1. Una persona medianamente versada en la material basándose en las enseñanzas de D1 no esperaría que compuestos que comprenden un grupo alquileo sustituido (ramificado) de 5 a 7 átomos de carbono en esta posición, lograrían la actividad obtenida.

El hecho de que los compuestos de la presente invención puedan parecer a primera vista estructuralmente cercanos al arte previo citado, no significa que éstos no tengan nivel inventivo. Además, en el campo del diseño de fármacos es natural esperarse que cualquier modificación estructural de un compuesto farmacológicamente activo, en ausencia de una correlación establecida entre las características estructurales y la actividad, altere el perfil de actividad farmacológica de la estructura inicial.

En la evaluación del nivel inventivo, en relación con compuestos farmacológicamente activos, lo importante no es si una estructura en particular del compuesto químico es reemplazada por otra conocida, sino si la información que se encontraba disponible permitiría reconocer el impacto que tendría el reemplazo sobre el perfil farmacológico. En el presente caso, la información disponible a la luz de D1 era que el alquileo lineal C₂-C₃ era una característica **esencial** no modificable. Por lo tanto, la presente invención que se aparta de tal enseñanza, y además

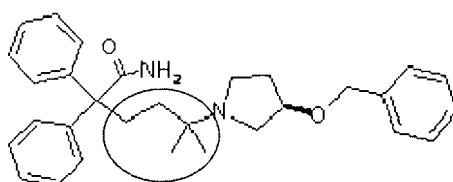
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

proporciona compuestos que mantienen la actividad antagonista muscarínica, constituye un resultado sorprendente. Cualquier conclusión contraria corresponde necesariamente a una análisis basado en retrospectiva (hindsight).

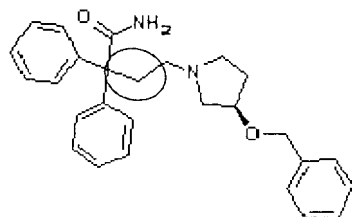
En conclusión, además de las diferencias estructurales, los compuestos reclamados en la presente invención también poseen propiedades inesperadas que no se sugieren en D1, como lo demuestran los siguientes datos comparativos para los compuestos A, B y C en un ensayo *in vitro* de tráquea de cobaya, tal como se describe en el Capítulo Descriptivo (página 254, líneas 2 a 17, página 255, líneas 1 a 25 y página 256, línea 1 y 2).

El compuesto A es seleccionado de acuerdo con la fórmula I de la Reivindicación 1, y corresponde al ejemplo 9 de la presente invención (página 136, líneas 16 a 17):

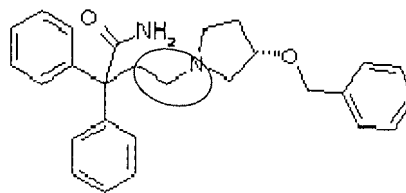


A

Los compuestos B y C son tomados de D1:



B



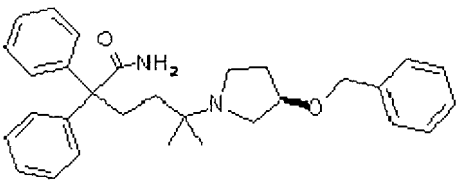
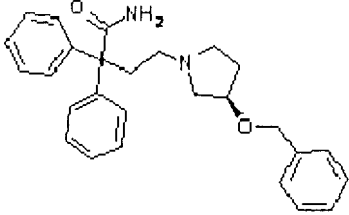
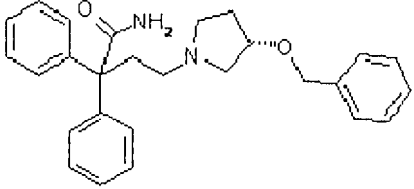
C

Como se puede observar, el compuesto A (ejemplo 9 de la presente invención) se diferencia estructuralmente de los compuestos B y C en que en este se incluye puente de unión $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, en lugar de un grupo etileno.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Para estos compuestos se midió el tiempo requerido para que el tejido se recuperara en un 25% (T₂₅) de la inhibición inducida de respuesta EFS. El punto final representa la capacidad para inhibir la respuesta EFS inducida por un largo periodo de tiempo y da una clara medida del tiempo necesario para recuperar el 25%, referido como la duración de acción, como se muestra a continuación:

Compuesto	Estructura	T25% (hr) (DoA)
Compuesto A de conformidad con la presente invención (ejemplo 9)		>13.5 (n=4)
Compuesto B revelado por D1		5.76 (n=2)
Compuesto C revelado por D1		6.82 (n=3)

Claramente, el compuesto A (ejemplo 9 de la presente invención) presenta una **larga duración de acción**, cuando se compara con la duración de acción de los compuestos de D1. Este resultado sorprendente e inesperado no habría podido ser predicho por una persona medianamente versada en la materia con conocimiento de D1, ya que este documento no enseña o siquiera sugiere que la presencia de un grupo dimetil en esta posición mejoraría la duración de acción de los compuestos de forma tan significativa.

En conclusión, los compuestos de la presente invención claramente evidencian nivel inventivo en relación con lo divulgado en D1.

iv) Para terminar, me permito señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues los compuestos de la invención de hecho existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar",

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna).

7. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de las Oficinas de Patentes en Europa, Estados Unidos, Japón, México, Nicaragua, Perú y Chile.

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 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.

8. 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 proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

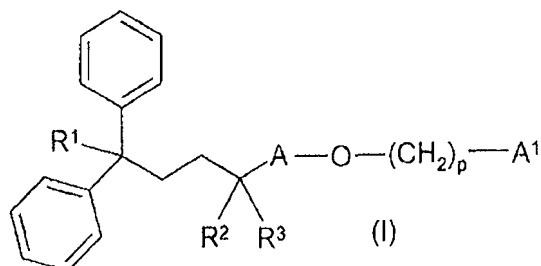
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

9

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

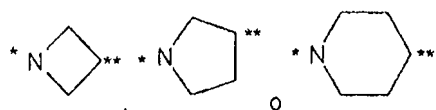
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un compuesto de fórmula (I)



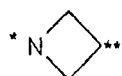
en la que,

- R^1 es CN o CONH_2 ;
- A se selecciona entre:



en la que * y ** representan los puntos de unión, estando ** unido al oxígeno;

- R^2 y R^3 son metilo o cuando A es un grupo de fórmula



R^2 y R^3 también pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopentano;

- p es 0 ó 1;
- A^1 se selecciona entre

a) fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , OR^4 , SR^4 , OCF_3 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y fenilo opcionalmente sustituido con OH;

b) naftilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3 , OR^4 , SR^4 , OCF_3 y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

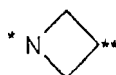
c) un grupo heterocíclico aromático bicíclico de 9 ó 10 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S o N, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OR^4 , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y halo;

- R^4 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

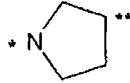
o, si es apropiado, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R^1 es CONH_2 .

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2 en el que p es 0.
4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2 en el que p es 1.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en el que A¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos, seleccionados independientemente entre F, Cl, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃ y CH₃.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en el que A¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃ y CH₃.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en el que A¹ es naftilo opcionalmente sustituido con OH.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en el que A¹ se selecciona entre indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, quinazolilo, quinoxalilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, bencisoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y bencisotiadiazolilo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en el que A¹ es benzoxazolilo.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 en el que R² y R³ son metilo.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 en el que A es un grupo de fórmula



12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 en el que A es un grupo de fórmula



13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 en el que A es un grupo de fórmula



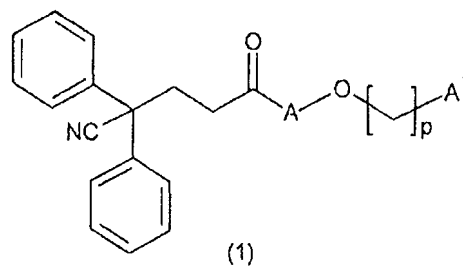
14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, estando dicho compuesto seleccionado entre:

- 5-Metil-5-[(3*S*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-Metil-5-[(3*R*)-3-fenoxipirrolidin-1-il]-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-[(3*S*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-[(3*R*)-3-(3-Hidroxifenoxi)pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;
 - amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(3-Fluoro-5-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;
 - amida del ácido 5-[(3*S*)-3-(2-Fluoro-3-Hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;
 - 5-[(3*R*)-3-(2-Fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-[(3*R*)-3-(2-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-Metil-5-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-[4-(3-hidroxifenoxi)piperidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-Metil-5-(3-fenoxiazetidin-1-il)-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-[3-(3-Hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-{3-(4-Cloro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-{3-(3-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;
 - 5-{3-(3-Cloro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il}-5-metil-2,2-difenilhexanamida;
 - 4-{1-[3-(3-Hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-ciclopentil}-2,2-difenil-butiramida;
 - amida del ácido 5-[3-(2-Fluoro-3-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico;
 - amida del ácido 5-[3-(2-Fluoro-5-hidroxi-fenoxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico; y,
 - amida del ácido 5-[3-(4-Cloro-3-hidroxi-benciloxi)-azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenil-hexanoico
- o, si es apropiado, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. Un compuesto acuerdo con la Reivindicación 1, que es 5-[3-(3-hidroxifenoxi)azetidin-1-il]-5-metil-2,2-difenilhexanamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

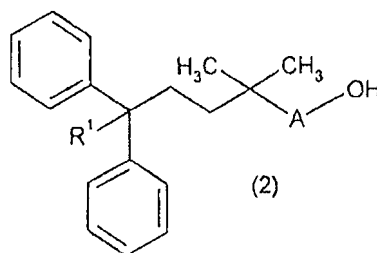
16. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de formula (I) como se describe en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. Un intermediario de fórmula



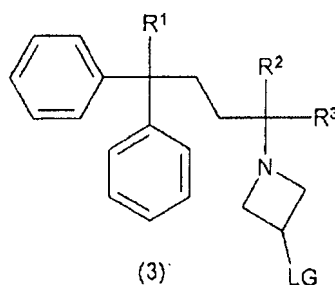
en la que A, p y A¹ son como se han definido en la Reivindicación 1.

18. Un intermediario de fórmula



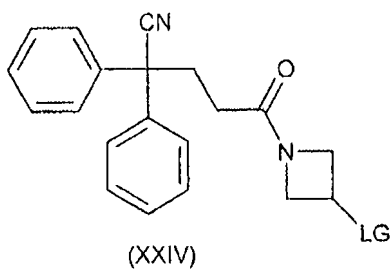
en la que A y R¹ son como se han definido en la Reivindicación 1.

19. Un intermediario de fórmula



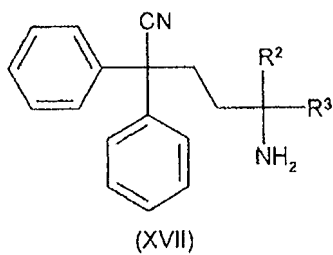
en la que R¹, R² y R³ son como se han definido en la Reivindicación 1 y LG es un grupo saliente adecuado.

20. Un intermediario de fórmula



en la que LG es un grupo saliente adecuado.

21. Un intermediario de fórmula



en la que R² y R³ son como se han definido en la Reivindicación 1.
