



No. 08-079189- -00006-0000

Fecha: 2012-12-06 16:40:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín

María Clara Múnera

Re: Expediente No. 08-079.189

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE ÁCIDOS 1,3-DIHIDRO-2H-BENZO[f]ISOINDOL-2-FENIL ACÉTICO ACTIVOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR EP₄ Y ÚTILES EN LA TERAPIA DEL DOLOR"

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2008/000137

RESPUESTA AL OFICIO No. 13040, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 421
DE FECHA 27 DE JULIO DE 2012
(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 de prórroga 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 materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud, del cual se eliminaron las Reivindicaciones 9 a 12.

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, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 9 a 12 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 9 a 12 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora sugiere corregir el título, ya que dicho título no representa el anillo de Fórmula (I) reclamado, al ser derivados de benzoisoindolinona N-sustituidas por el ácido 4-fenil-acético o benzoftalamidas N-sustituidas por el mismo ácido.

b- Atendiendo la amable sugerencia de la Examinadora, se modifica el título de la solicitud por el siguiente:

“DERIVADOS DE ÁCIDOS 1,3-DIHIDRO-2H-BENZO[f]ISOINDOL-2-FENIL ACÉTICO
ACTIVOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR EP₄ Y ÚTILES EN LA TERAPIA DEL
DOLOR”

4. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 7 y 8 reclaman un procedimiento que no se encuentra definido mediante sus características técnicas, secuencia lógicas de pasos ni condiciones específicas que median la reacción. La Examinadora sugiere incluir las etapas, condiciones, reactivos y catalizadores empleados en dichas reivindicaciones.

b- En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), en el que se establece que las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención, las cuales no sólo definen la misma, sino que permiten hacerla distintiva del estado de la técnica¹, las reivindicaciones no necesitan incluir elementos no esenciales de la invención reclamada. Por el contrario, y con el fin de presentar claramente las propiedades novedosas e inventivas de la invención, las reivindicaciones deben limitarse a los elementos característicos que la diferencian del estado de la técnica.

Teniendo en cuenta lo anterior, los reactivos y catalizadores empleados en los métodos reclamados hacen parte de elementos no esenciales, que de incluirse en dichas reivindicaciones,

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.2 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

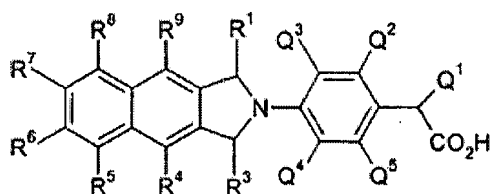
solamente limitarían de manera injusta el derecho del inventor a reclamar la amplitud del concepto técnico desarrollado. Cualquier persona medianamente versada en la materia entendería fácilmente a partir del Capítulo Descriptivo (Ejemplos y Descripción) dichas condiciones, las cuales no son las características distintivas de los métodos reclamados.

5. a- La Examinadora señala que las patentes WO020064564 (D1) y WO0250033 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que tanto D1 como D2 divulgan compuestos derivados del núcleo benzo[f]indol. La diferencia entre D1 y los compuestos aquí reclamados es la presencia del grupo CHF₂. De otra parte, la diferencia entre D2 y la presente invención es también la presencia del grupo CHF₂ y adicionalmente, el grupo carboxilo en lugar de una metanosulfonamida.

La Examinadora afirma que la presencia de dichos radicales no aporta ningún efecto técnico sorprendente o inesperado, ya que los compuestos aquí reivindicados presentan actividad agonista sobre los receptores EP₄, así como los compuestos de D1 y D2. Así, la Examinadora concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia habría incluido un grupo CHF₂ en los compuestos de D1, llegando de manera obvia a la presente invención.

b- i) En primer lugar, es preciso señalar que D1 divulga derivados de 1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-fenilacético, de Fórmula (I):



si bien similares a los compuestos de la presente invención, dichos compuestos no enseñan por lo menos un grupo difluorometilo en las posiciones 4 o 9 del núcleo benzo[f]isoindol. De hecho, un análisis de los Ejemplos de D1 muestra que ninguno de los compuestos ilustra presentan dicho patrón de sustitución. Por el contrario, **todos** los ejemplos de D1 se encuentran sustituidos por uno o dos grupos alcoxi en dichas posiciones (4 y 9). Asimismo, como lo señala la página 58 de D1, **todos** los compuestos que presentaron mejor actividad como agonistas de los receptores EP₄ (pK_i >6.0 - Ejemplos 1, 4, 5, 8, 9, 12, 13, 14 y 17) se encuentran **disustituídos** por diferentes grupos alcoxi (metoxi, isopropoxi, propoxi y etoxi).

Teniendo en cuenta lo anterior, la persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D1 no se habría inclinado a incluir un grupo diferente a alcoxi C_{1-6} , y menos aún, un grupo tan diferente químicamente como el grupo CHF_2 aquí reclamado. Por el contrario, la misma persona medianamente versada en la materia habría concluido fácilmente que es doble sustitución con un grupo alcoxi C_{1-6} es esencial en la actividad agonista sobre los receptores EP_4 , como lo enseñan los ensayos de actividad de D1.

Similar a D1, D2 enseña compuestos con el mismo núcleo 1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-fenilacético, que se encuentran sustituidos en las posiciones 4 y 9 por grupos alcoxi (página 1, línea 21 de D2). Así, la persona medianamente versada en la materia concluiría a partir de D1 y D2 que sustituir dichas posiciones con grupos alcoxi no solo es lo aconsejable, sino que es esencial para la actividad de los compuestos.

Así, nada en D1 y D2, solos o en combinación motivaría o guiaría a la persona medianamente versada en la materia a incluir en las posiciones 4 y 9 del núcleo por lo menos un grupo CHF_2 como aquí se reclama. Por el contrario, dichos documentos alejarían a la misma persona medianamente versada en la materia de intentar otras sustituciones con grupos de naturaleza química tan lejanos como el CHF_2 (conteniendo dos átomos de flúor, siendo el flúor con mayor electronegatividad).

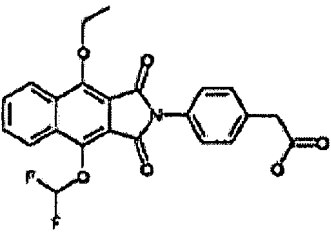
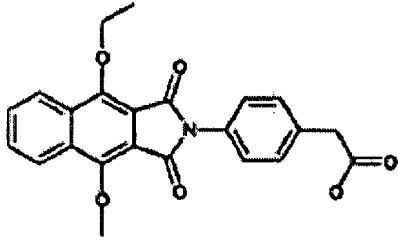
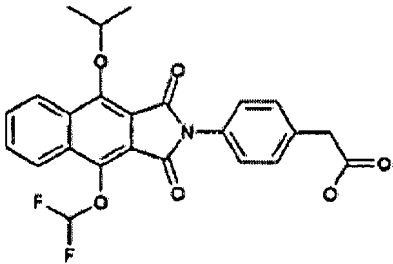
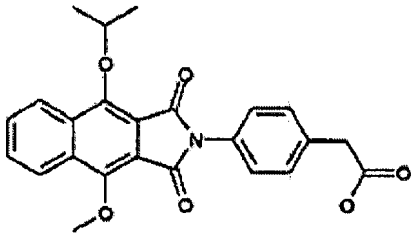
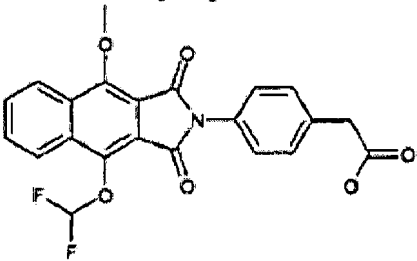
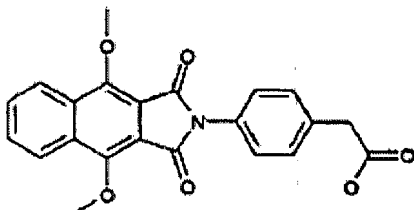
ii) Como evidencia de la actividad sorprendente e inesperada de los compuestos aquí reclamados, me permito presentar a continuación información farmacológica que la presencia de por lo menos un grupo CHF_2 en las posiciones 4 o 9 del núcleo benzo[f]isoindol es vital para la actividad agonista de los compuestos aquí reclamados.

A continuación se presenta datos de actividad *in vitro* de los compuestos de los Ejemplos 9, 8 y 10, en un ensayo de cAMP en células que expresan el receptor humano prostanoide EP_4 recombinante, en comparación con los ejemplos correspondientes de D1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5

Ejemplo Presente Invención	cAMP pEC ₅₀	Ejemplos D1	cAMP pEC ₅₀
Ejemplo 9 	8.57		7.46
Ejemplo 8 	8.32		7.28
Ejemplo 10 	7.26		6.75

Como se evidencia de la anterior tabla, todos los compuestos aquí reivindicados evidencian mejor afinidad sobre los compuestos de D1, lo que a todas luces es sorprendente e inesperado teniendo en cuenta que las sugerencias del arte previo conducirían a la persona a incluir dichos grupos alcoxi, y no por lo menos un grupo CHF₂.

iii) Finalmente, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), en el cual se establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo². En el presente caso, es evidente que los anteriores resultados no se podían prever a partir de las enseñanzas de ningún documento del arte previo.

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

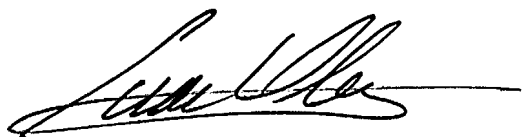
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Los documentos D1 y D2 no mencionan ni sugieren los compuestos reivindicados ni los efectos mejorados que presentan, por lo cual la presente invención reviste nivel inventivo.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

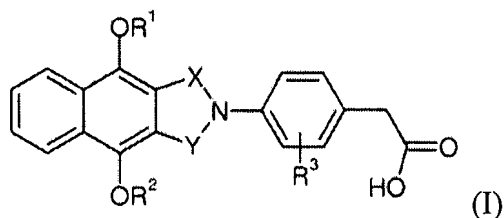
LMB

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado

8

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de Fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R^1 y R^2 representan independientemente alquilo C_{1-4} , o difluorometilo, siempre que por lo menos uno de R^1 y R^2 represente difluorometilo;

R^3 representa H, F, Cl o Br; y

X y Y representan independientemente C=O o CH_2 , siempre que por lo menos uno de X y Y represente C=O.

2. Un compuesto de Fórmula (I), de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde uno de R^1 y R^2 representa alquilo C_{1-4} y el otro representa difluorometilo.

3. Un compuesto de Fórmula (I), de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde tanto R^1 como R^2 representan difluorometilo.

4. Un compuesto de Fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde tanto X como Y representan C=O.

5. Un compuesto de Fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 representa H, F o Cl.

6. Un compuesto de Fórmula (I), de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de:

Ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;

Ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-clorofenil)acético;

Ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético;



Ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético;

Ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético;

Ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-clorofenil)acético;

Ácido (4-{4,9-bis[(difluorometil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético;

Ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(metiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;

Ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;

Ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1,3-dioxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;

Ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético;

Ácido (3-cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;

Ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético;

Ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;

Ácido {3-cloro-4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;

Ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(metiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;

0

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;

Ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;

Ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-4-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;

Ácido 4-[4-[(difluorometil)oxi]-9-(etiloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;

Ácido {3-cloro-4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]fenil}acético;

Ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-3-fluorofenil}acético;

Ácido {4-[9-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-4-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;

Ácido {4-[4-[(difluorometil)oxi]-1-oxo-9-(propiloxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il]-2-fluorofenil}acético;

Ácido (3-cloro-4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;

Ácido (3-cloro-4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}fenil)acético;

Ácido (4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético;

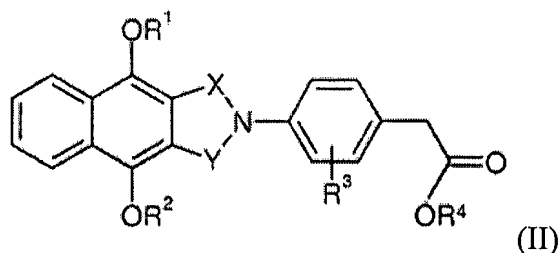
Ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-3-fluorofenil)acético;

Ácido (4-{9-[(difluorometil)oxi]-4-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético;

Ácido (4-{4-[(difluorometil)oxi]-9-[(1-metiletil)oxi]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-benzo[f]isoindol-2-il}-2-fluorofenil)acético;

un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

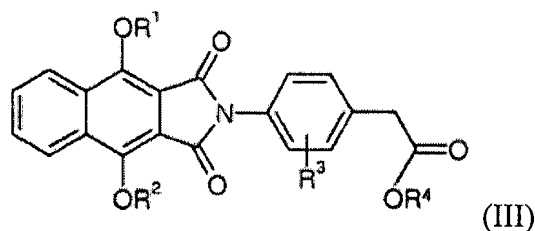
7. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde uno de X y Y representa C=O y el otro representa CH₂, y R¹, R² y R³ son como se define en la Reivindicación 1, donde dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):



en donde uno de X y Y representa C=O y el otro representa CH₂; R¹, R² y R³ son como se define en la Reivindicación 1; y R⁴ representa alquilo C₁₋₆;

con una base adecuada, y opcionalmente formar un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro.

8. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I), de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde X y Y representan C=O, y R¹, R² y R³ son como se define en la Reivindicación 1 donde dicho procedimiento comprende adicionar un compuesto de Fórmula (III):



en donde R¹, R² y R³ son como se define en la Reivindicación 1; y R⁴ representa alquilo C₁₋₆; a un ácido o mezcla de ácidos adecuados, y opcionalmente formar un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto así formado, y/o convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, y uno o más vehículos o diluentes farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.
