

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andres Alvarado
Ella Ponce
a Galindo
Calderón
cio Ávila
Escobar
a Gómez

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-075686- -00007-0000

Fecha: 2012-09-24 16:48:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Medellín
a Múnera

Re: Expediente N°. 08-075.686

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "MODULADORES DE INDOL
SULFONAMIDA DE RECEPTORES DE PROGESTERONA"

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2008/0000121

RESPUESTA AL OFICIO No. 07718, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 253

DE FECHA 16 DE MAYO 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 al Capítulo Reivindicatorio Modificado el 03 de septiembre de 2008.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 1-3 y 7-11; y
- se reenumeraron las Reivindicaciones originales 4-6 como nuevas Reivindicaciones 1-3, respectivamente.

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, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que el título de la solicitud no corresponde con el objeto de la solicitud, ya que tanto en la descripción como en las Reivindicaciones se divulgan compuestos derivados del anillo indol sustituido con una sulfonamida en la posición 6, que presentan actividad moduladora de los receptores de progesterona, por lo que se sugiere hacer la corrección necesaria.

b- Atendiendo la observación de La Examinadora, el título de la solicitud ha sido modificado como sigue:

“DERIVADOS DE INDOL-6-SULFONAMIDA/SULFINAMIDA, ACTIVOS COMO
MODULADORES DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA”

3. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 7 y 9-11 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las antiguas Reivindicaciones 7 y 9-11 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cual objeto es el que se busca proteger.

Así mismo, La Examinadora indica que la Reivindicación 1 no es concisa porque los términos alquilocicloalquilo y arilo no definen de manera inequívoca el tipo de sustituyentes, permitiendo un número infinito de alternativas y dificultando determinar el alcance del objeto que se busca proteger. Adicionalmente, La Examinadora señala que la Reivindicación 1 no es clara porque los términos $-C=N$ -alquiloOC₁-C₆, alquiloOC₁-C₃ y haloalquilo-OC₁-C₃ de la definición de R³, fueron definidos de manera diferente en el primer Capítulo Reivindicatorio, lo que representa dos compuestos diferentes.

También la Examinadora afirma que en la descripción no se encuentra sustento para $R^2 = \text{halo}$, $R^3 = \text{furanilo}$, pirazolilo ó sustituido con NH_2 , alquinilo, hidroxialquilo, O-haloalquilo, $R^6 = \text{C}_{2-6}$, $R^8 = \text{alquilo}$.

Con respecto a la Reivindicación 4, la Examinadora indica que la representación de uno de los compuestos reclamados no es clara debido a que no es posible apreciar los átomos de algunas regiones de la molécula.

Finalmente, La Examinadora señala que la Reivindicación 8 no es clara porque reclama un método para preparar un indol de fórmula I, pero este no se encuentra adecuadamente caracterizado, puesto que no se definen las condiciones específicas ni los reactivos que deben utilizarse en cada etapa.

b- Considero superadas las objeciones presentadas por La Examinadora en tanto que la Reivindicación 1 y 8 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto.

Por otro lado, la Representación gráfica de los compuestos reclamados en la antigua Reivindicación 4 (nueva Reivindicación 1) fue optimizada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto, para lograr una imagen de mejor calidad.

5. a- La Examinadora indica que las patentes WO 00/66554 (D1) y WO2005/013976 (D2), afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

i) La Examinadora señala que D2 revela compuestos que anticipan completamente a los compuestos de fórmula I de la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos.

Adicionalmente, La Examinadora indica que el método de la Reivindicación 8 también está anticipado por D2, en tanto que dicho documento revela un proceso para preparar derivados de fórmula general (Ia) donde un compuesto de fórmula (II), el cual contiene un grupo saliente X) se hace reaccionar con un 6-aminoindol de fórmula (III), en presencia de un medio de reacción orgánico y una base.

La Examinadora concluye que las Reivindicaciones 1, 6 y 8 carecen de novedad.

ii) La Examinadora argumenta que D1 divulga compuestos derivados de 2,3-dihidroindol, los cuales son antagonistas del receptor de progesterona, así como composiciones farmacéuticas del mismo. De la misma forma, La Examinadora señala que D2 revela compuestos derivados de N-(indol-6-il)-sulfonamidas, que regulan el receptor de serotonina 5-HT₆, así como las composiciones farmacéuticas del mismo.

La Examinadora señala que la diferencia entre D1 y la presente invención, es la presencia del anillo indol en vez del anillo 2,3-dihidro-indol y en la presencia de un átomo de hidrógeno en la posición 5 del anillo indólico en vez de un grupo arilo o heteroarilo.

Así mismo, La Examinadora argumenta que el hecho de incluir una insaturación en la posición 2,3 del anillo indólico y de sustituir el radical de la posición 5 por un átomo de hidrógeno, no muestra un efecto técnico mejorado con respecto a la actividad del compuesto, encontrándose valores de IC₅₀ de menos de 200 nM, comparados con 0.01 nM – 10000 nM de los ejemplos presentados en D1. La Examinadora indica que el ejemplo 1 de D2 ilustra un derivado indólico sustituido en la posición 5 por un átomo de hidrógeno.

La Examinadora concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anillo indólico sustituido en la posición 5 por un átomo de hidrógeno de D2 en el compuesto de D1, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual la Reivindicación 1 se considera obvia.

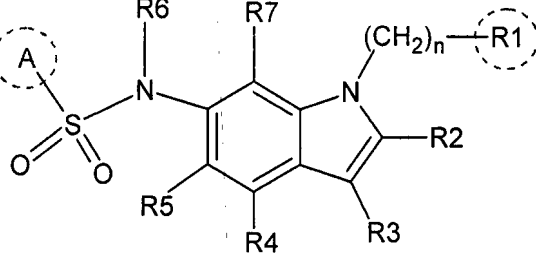
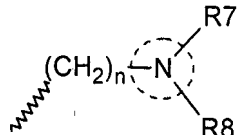
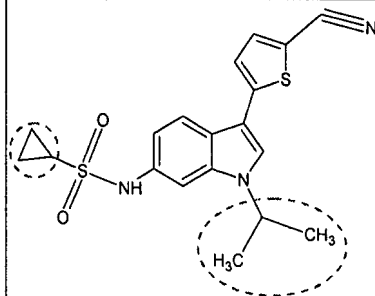
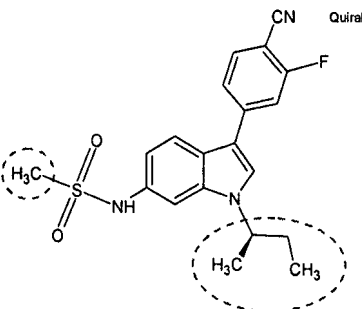
Finalmente, La Examinadora concluye que las Reivindicaciones 1 a 6 cumplen el requisito de novedad, pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, de acuerdo con el punto 1 de este memorial, en el que se ha limitado drásticamente el alcance de la presente invención, la cual ahora reclama exclusivamente los compuestos reivindicados en las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 (antiguas Reivindicaciones 4 y 5). Las Reivindicaciones originales 1-3 y 7-11 fueron eliminadas.

ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por La Examinadora, me permito señalar que D2 no anticipa los compuestos reclamados en la nueva Reivindicación 1.

Claramente, D2 enseña que el nitrógeno indólico debe incluir un sustituyente R¹, correspondiente al grupo -NR⁸R⁹; así como también enseña que el grupo unido al azufre en la porción

sulfonamídica (identificado como A) en las formulas Ia, Ib y Ic, sea un anillo aromático. En contraste, la presente solicitud reclama compuestos, en los cuales el sustituyente unido al azufre en la porción sulfonamídica (identificado como R⁶) es un grupo metilo o un grupo ciclopropilo.

D2  R¹: -NR⁷R⁸  A: <u>Anillo aromático</u> con al menos un heteroátomo como miembro del anillo.	Compuestos Nueva Reivindicación 1 
	Compuesto Nueva Reivindicación 2 2-Fluoro-4-(1-(S-3-<u>metoxipropan</u>-2-il)-6-<u>metano</u>sulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo.

Evidentemente, nada en D2 sugiere utilizar, un grupo sustituyente para el nitrógeno indólico que **no contenga** nitrógeno, ni recurrir a un grupo sustituyente que **no contenga** un anillo aromático para sustituir la porción A, como ocurre en la presente solicitud, en la cual se incluye un grupo sustituyente **sin nitrógeno** y a un grupo sustituyente **alifático**, respectivamente.

No hay nada en el arte previo que sugiera o recomiende que un grupo metilo o ciclopropilo proporcionen propiedades farmacológicas deseadas, en comparación, por ejemplo con un “anillo aromático con al menos un heteroátomo como miembro del anillo”. Adicionalmente, D2 no sugiere o enseña que una persona del oficio normalmente versada deba reemplazar el “anillo aromático con al menos un heteroátomo como miembro del anillo” por un grupo metilo o ciclopropilo.

A pesar que D2 divulgue compuestos derivados de indol-6-sulfonamida, no hay enseñanzas en dicha referencia que motiven a imaginar que tales compuestos serían útiles como antagonistas del receptor de progesterona. La única enseñanza que provee D2 es que los compuestos derivados de indol-6-sulfonamida tendrían actividad como moduladores del receptor de serotonina 5-HT₆.

En este punto vale la pena aclarar que las invenciones en el campo farmacéutico corresponden a un “arte impredecible”, del tal forma que una persona del oficio normalmente versada en la

materia no puede esperar o predecir razonablemente, los efectos de compuestos recientemente diseñados. Para el caso en particular, el experto en la materia que tiene la tarea de desarrollar antagonistas efectivos del receptor de progesterona, no tendría razón alguna para guiarse por las enseñanzas divulgadas por D2, en tanto que este documento ni siquiera hace referencia a compuestos que proporcionen esta propiedad.

Por todo lo anterior, D2 de ninguna manera anticipa los compuestos reclamados en las nuevas Reivindicaciones 1 y 2, y por lo tanto dichos compuestos son novedosos.

iii) Por otro lado, D1 sugiere un grupo heterocíclico en la posición 2, en lugar de un átomo de hidrógeno, tal como lo reclama la presente solicitud. Así mismo, D1 no divulga compuestos con: 1) un núcleo derivado del indol (sino un núcleo derivado del indano); 2) un grupo aromático o heteroaromático en la posición 3; ni 3) un grupo aminosulfonilo en la posición 6, en contraste con la presente solicitud la cual reivindica compuestos con estas sustituciones en particular.

Así las cosas, las estructuras divulgadas en D1 son significativamente diferentes a los compuestos reclamados en la presente solicitud. Una persona del oficio normalmente versada en la materia siguiendo las enseñanzas del arte previo (D1) no habría encontrado ninguna enseñanza que lo motivara a incluir una porción sulfonamida/sulfinamida como sustituyente en la posición 6 del núcleo indólico, esperando que dichas sustituciones proporcionaran actividad como antagonista del receptor de progesterona.

Finalmente, es importante señalar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que los compuestos reclamados ahora existen. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible 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). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. En el mejor de los casos, la persona medianamente versada en la materia habría encontrado en el arte previo una invitación para

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

probar y usar herramientas conocidas en el arte para investigar la existencia de otros compuestos que pudieran presentar propiedades mejoradas. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones y combinaciones que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

En conclusión, ninguna de las enseñanzas divulgadas en D1 o D2 motivarían a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar los compuestos aquí reclamados que exhiben los efectos técnicos ya demostrados.

6. 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,



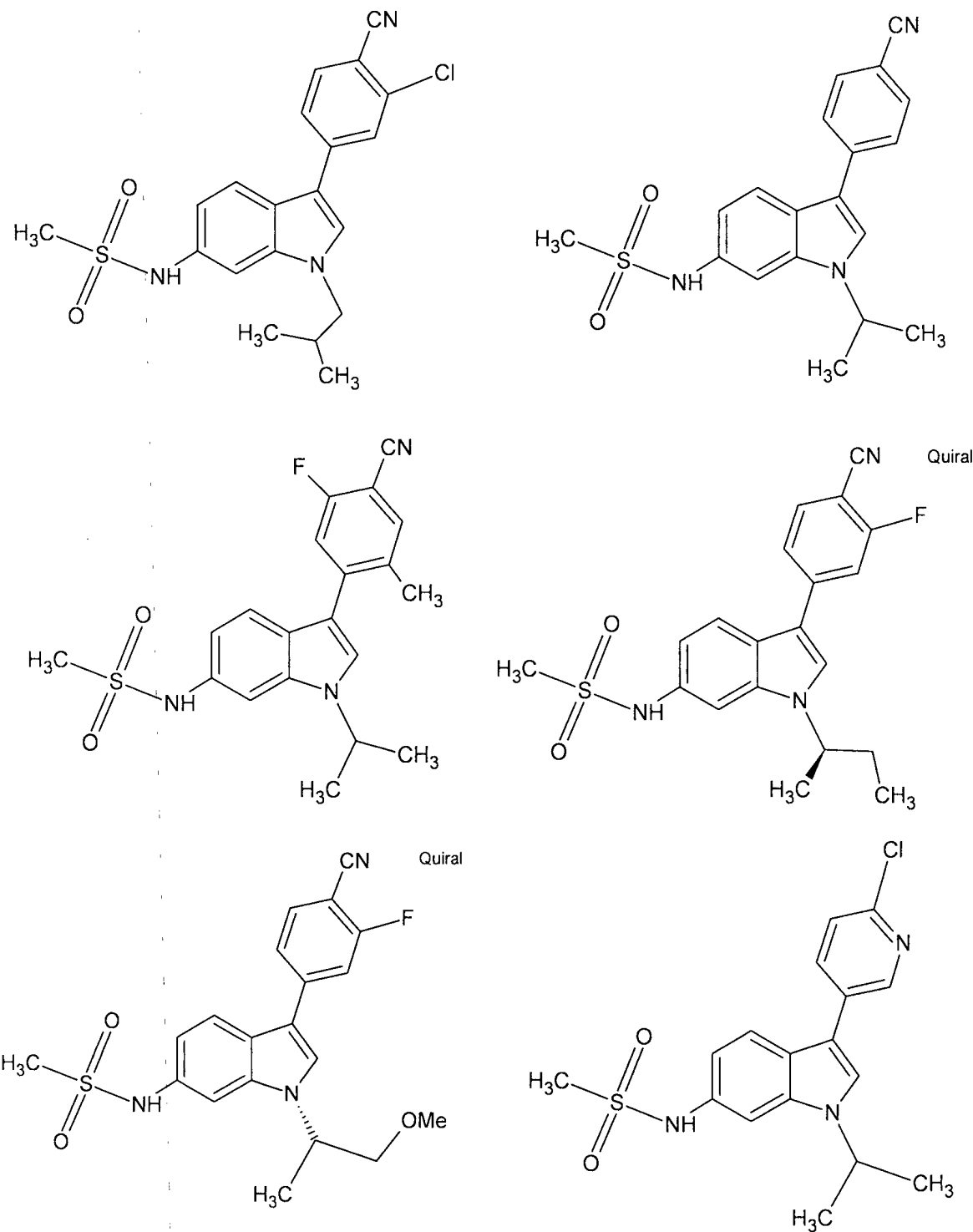
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

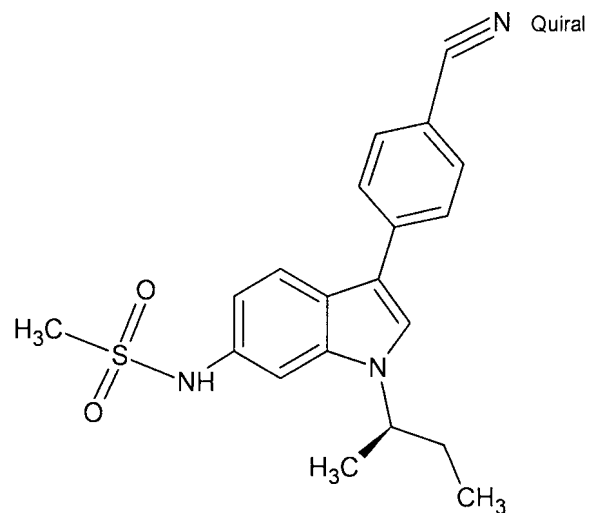
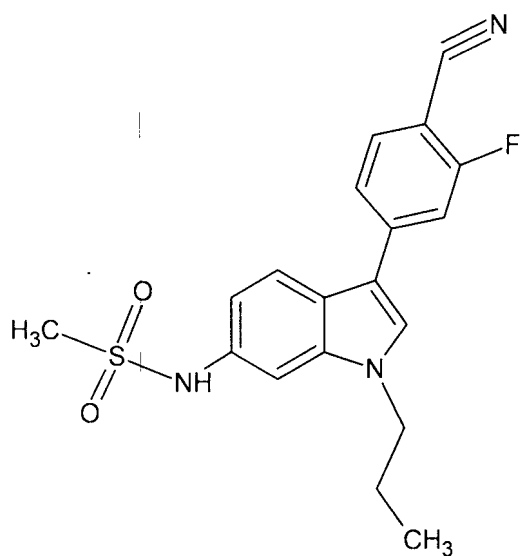
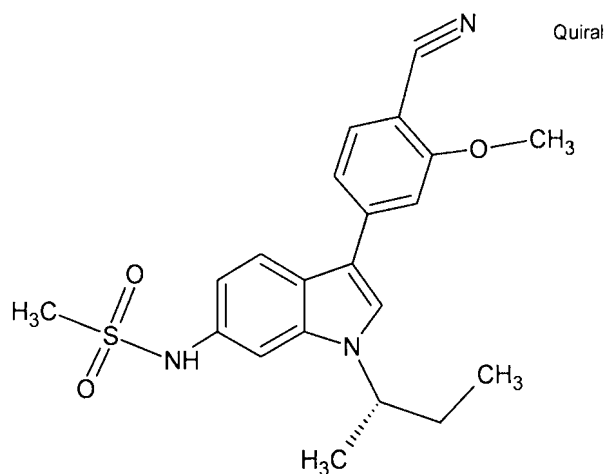
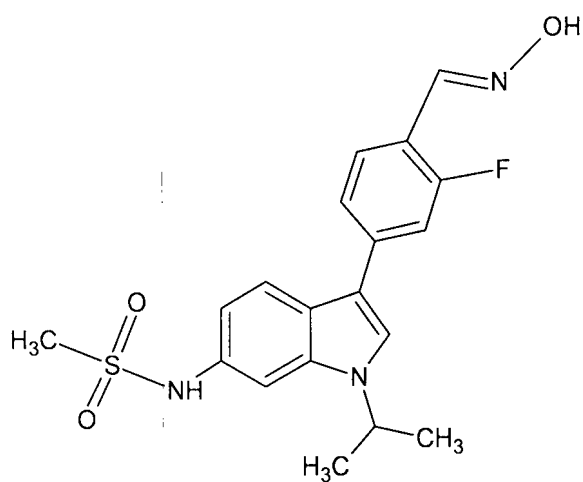
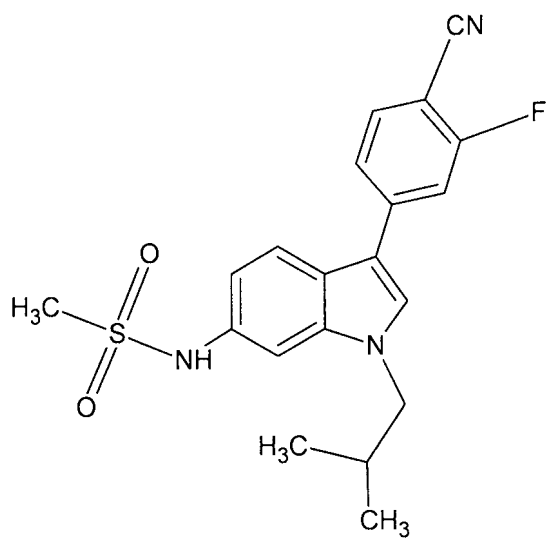
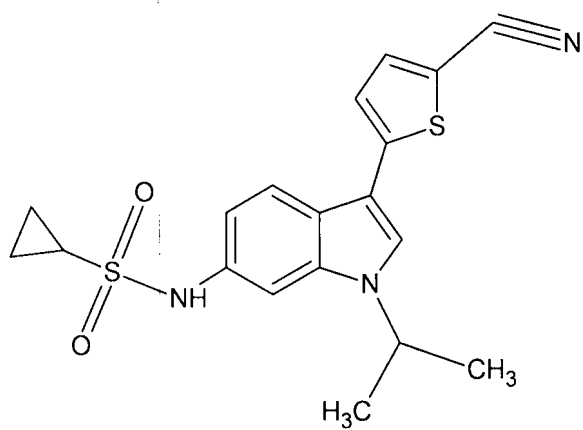
8

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

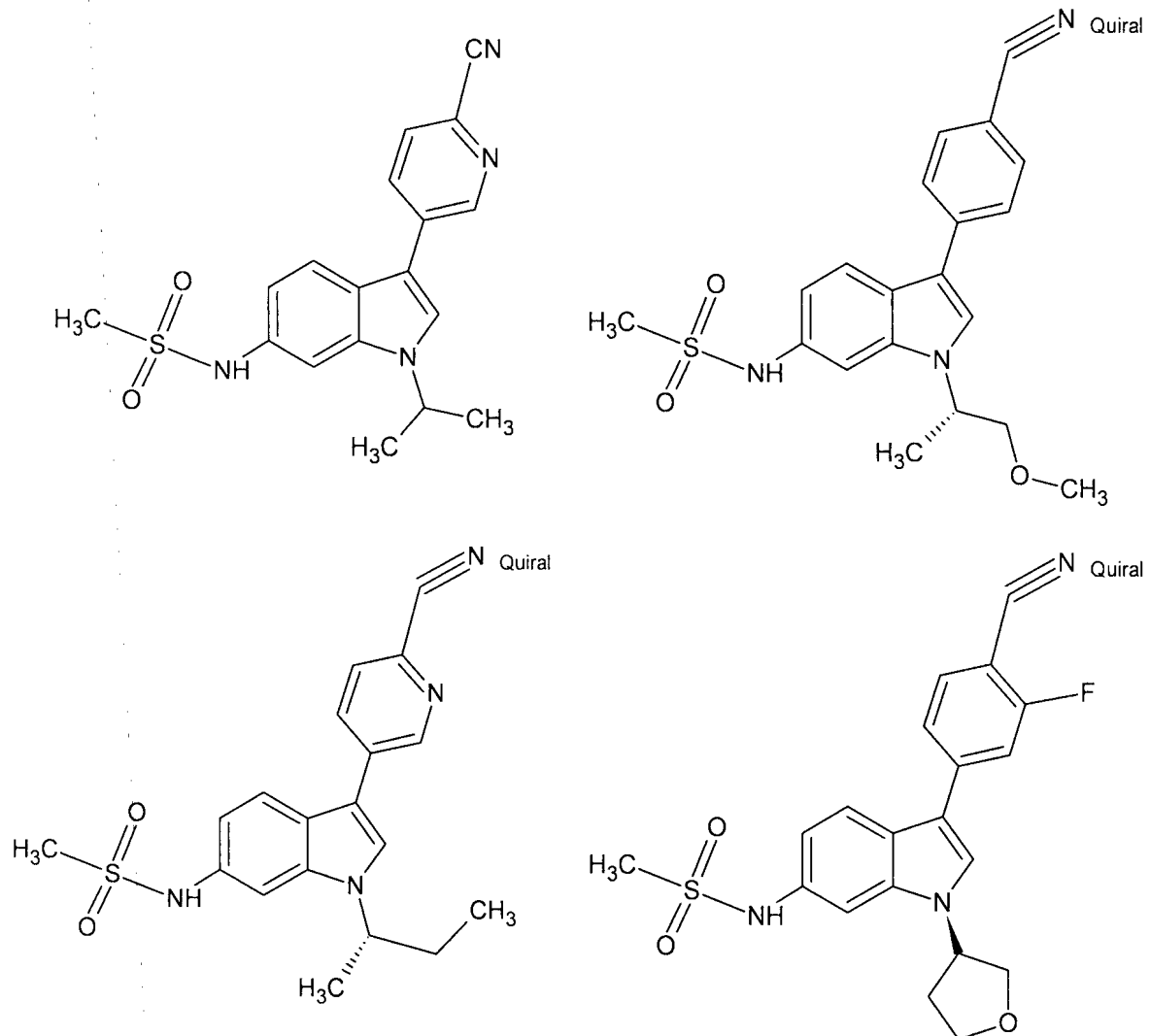
1. Un compuesto caracterizado porque se selecciona del siguiente grupo:



9



10



2. El compuesto 2-Fluoro-4-(1-(S-3-metoxipropan-2-il)-6-metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)-benzonitrilo.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, y al menos uno de: un vehículo, un diluyente y un excipiente.
