

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108773- -00008-0000

Fecha: 2012-12-13 16:53:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 11

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 08-108.773

Solicitud de patente de invención titulada: "ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES IL-8"

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Nuestra Ref.: P2008/000176

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 63532, notificada por edicto desfijado el 06 de diciembre de 2012.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio con 3 reivindicaciones (capítulo reivindicatorio radicado el 19 de septiembre de 2012, en respuesta al primer examen de fondo expedido el 7 de mayo de 2012). Según la Resolución No. 63532, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.



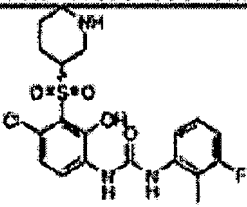
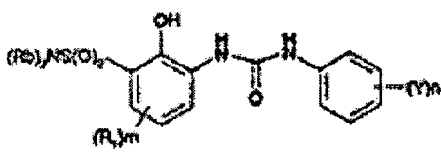
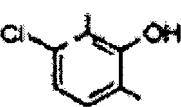
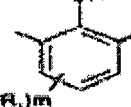
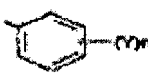
3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 La SIC insiste en que la patente WO2004/039775 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

3.2. a- La SIC argumenta nuevamente que D1 divulga compuestos de Fórmula (I), activos como antagonistas de los receptores IL-8, los cuales, en el sustituyente Rb, pueden incluir un heterociclo tal como piperidina o piperazina.

La Resolución aquí recurrida presenta la siguiente tabla comparando las características esenciales divulgadas en D1 y el compuesto aquí reclamado:

Características esenciales	D1
 N-(4-cloro-2-hidroxi-3-((3S)-3-piperidinilsulfoni)fenil)-N'-3-(4-fluoro-2-metilfenil) urea o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	
 piperidina	Rb= H, heterociclo (pág.3); el heterociclo puede ser piperidina o piperazina (pág.10, líneas 14 a 17)
 sulfona	NS(O) ₂ - sulfonamida (diferente)
	 OH R1=halógeno m=1
	
 fenilo sustituido por F y metil	 fenilo sustituido por Y. Y= halógeno o alquilo C1-10 n=1 a 3

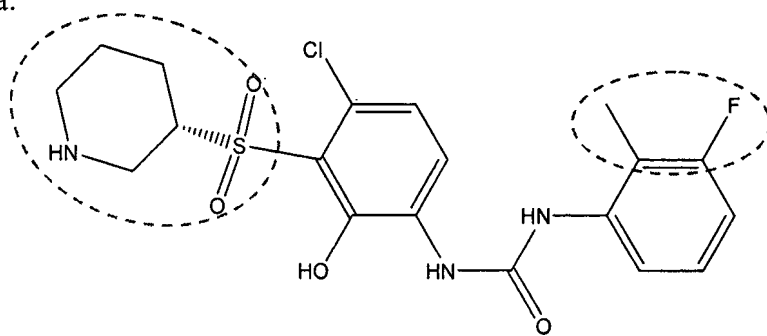
3

El Despacho concluye, a partir de la anterior tabla que la única diferencia entre el compuesto reclamado y D1 consiste en la presencia del grupo sulfona en lugar del grupo aminosulfona. Sin embargo, el Despacho argumenta que dicha diferencia no deriva en algún efecto inesperado, sorprendente o ventajosos, ya que el compuesto de la presente invención exhibe la misma actividad como antagonista de los receptores IL-8, con un $IC_{50} < 30 \mu M$. Así, la SIC concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia a la luz de D1, habría intercambiado fácilmente el grupo SO_2NR por el grupo SO_2 , sabiendo que dichos grupos son bioisósteros¹, sintetizando de manera obvia el compuesto de la presente invención.

En respuesta a mis argumentos presentados en mi respuesta al único examen de fondo, la SIC señala que el grupo heterocíclico piperidina no es un sustituyente diferencial del compuesto aquí reivindicado, ya que los compuestos de D1 pueden contener tanto piperidina como piperazina de acuerdo con la definición del sustituyente Rb, y presentar la misma actividad como antagonista de los receptores IL-8.

b- De manera más detallada que el análisis presentado por la SIC, me permito puntualizar las diferencias que alejan el compuesto de la presente invención de aquellos compuestos divulgados en D1.

La presente invención reclama única y específicamente el compuesto N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonyl]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea, que presenta la siguiente estructura química:



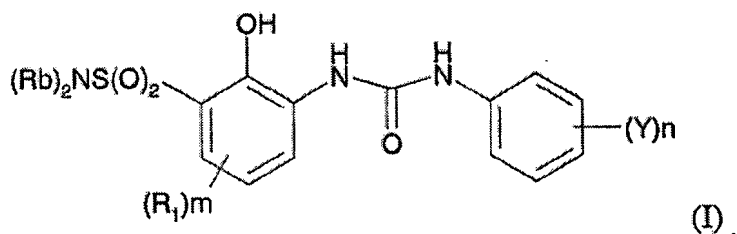
así como sus sales farmacéuticamente aceptables y un medicamento que lo contiene.

Por su parte, D1 divulga compuestos que presentan la estructura de la Fórmula (I), activos como antagonistas de los receptores de IL-8:

¹ La Resolución No. 63532 cita el documento "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action". Second Edition. Richard B. Silverman Ph.D Organic Chemistry. Academic Press; 2 edition (January 26, 2004)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Como lo señalé en mi respuesta al primer y único examen de fondo, D1 ilustra de manera particular y preferida, los siguientes compuestos:

	N-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea
	N-[4-chloro-2-hidroxi-3-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-sulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea
	N-[4-chloro-2-hidroxi-3-(1-piperazinilsulfonil)fenil]-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea

Si se comparan los círculos punteados en las 4 estructuras químicas anteriores (los tres compuestos ilustrados y preferidos en D1 y el compuesto aquí reclamado), se puede concluir lo siguiente:

- **Todos** los compuestos preferidos de D1 enseñan un núcleo 4-cloro-2-hidroxifenilo-N'-(**2-cloro-3-fluorofenil**)urea, mientras que el compuesto aquí reivindicado presenta un núcleo 4-cloro-2-hidroxifenilo-N'-(**3-fluoro-2-metilfenil**)urea;

- **Todos** los compuestos ilustrados en D1 enseñan un grupo piperazinsulfonil (sustituido por un grupo metilo o hidroxietilo) en la posición 3 del núcleo 4-cloro-2-hidroxifenilo-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea. Por el contrario, el compuesto aquí reclamado presenta un grupo (3S)-3-piperidinilsulfonil unido a la posición 3 del núcleo 4-cloro-2-hidroxifenilo-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea.

Teniendo en cuenta las anteriores diferencias estructurales, cabe preguntarse ¿a partir de qué enseñanza de los compuestos ilustrados en D1, la persona medianamente versada en la materia se habría orientado a cambiar específicamente un grupo 2-cloro-3-fluorofenil por un grupo 3-fluoro-2-metilfenil? Asimismo, ¿a partir de qué enseñanza en D1, la persona medianamente versada en la materia habría incluido un grupo (3S)-3-piperidinilsulfonil en lugar de usar un grupo piperazinsulfonil (sustituido por un grupo metilo o hidroxietilo) en la posición 3 del anterior núcleo?

La respuesta a estos cuestionamientos por parte de la SIC es subjetiva y no fundamentada técnicamente, lo que demuestra claramente el análisis en retrospectiva realizado, ya que **NO** existe en D1 motivación alguna para que la persona medianamente versada en la materia realizara tales modificaciones específicas.

De hecho, y como lo mencioné en mi respuesta al primer y único examen de fondo, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de los compuestos preferidos en D1, necesariamente estaría inclinada a producir compuestos en los que:

- se emplea un sustituyente sulfonilo en la posición 3 de uno de los grupos fenilo del núcleo 1,3-difenilurea; y
- se sustituye dicho grupo sulfonilo con un anillo piperazínico, que puede estar a su vez sustituido por un grupo metilo o hidroxietilo.

Así, **nada** en D1 habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a producir específicamente el compuesto aquí reclamado.

3.3. Las conclusiones a las que llega la SIC en la Resolución aquí recurrida corresponden a un análisis en retrospectiva, que demostraré a continuación.

a- La SIC señala en la Resolución aquí recurrida, respecto a los grupos piperidina y piperazina del compuesto de la presente invención y aquellos contenidos en D1 que:

“la presencia del heterociclo piperidina no es un sustituyente diferencial del compuesto de la solicitud estudiada respecto del documento D1, dado que D1 también da a conocer que sus compuestos pueden contener tanto piperidina como piperazina (en el sustituyente Rb de la fórmula (I), pág. 10, líneas 14 a 17)²” (mi subrayado, mi negrilla)

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito traducir y citar específicamente el aparte de D1 señalado en la Resolución aquí recurrida, gracias al cual la SIC llega a la anterior conclusión:

““heterocíclico” (por sí mismo o en combinación, tal como “heterocicloalquilo”) – un sistema de anillos de 4 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el cual uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste de N, O, o S; tal como, pero no limitado a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tiomorfolina, o imidazolidina³” (mi subrayado, mi negrilla)

La SIC señala erróneamente que D1 “da a conocer” que sus compuestos pueden contener tanto piperidina como piperazina, pero olvida mencionar, que según la definición en el Capítulo Descriptivo, dichos compuestos también pueden contener piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tiomorfolina, o imidazolidina. De hecho, los compuestos de D1 podrían contener cualquier “sistema de anillos de 4 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el cual uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste de N, O, o S”.

Es decir, para la SIC la simple definición del grupo “heterocíclico”, dentro de la cual se encuentran una gran cantidad de posibles grupos químicos, resulta más relevante que los compuestos que efectivamente se divulgan en D1, que en este caso son los tres compuestos señalados anteriormente, los cuales contienen un grupo piperazinsulfonil (sustituido por un grupo metilo o hidroxietilo). En este punto vale la pena preguntarse nuevamente ¿por qué para la SIC cobra más importancia una simple mención general sobre los grupos químicos que involucran una definición como “heterociclilo”, que el hecho de que ninguno de los Ejemplos de D1 ilustre en realidad un grupo tan específico como el 3S)-3-piperidinilsulfonil, sino el grupo piperazinsulfonil (sustituido por un grupo metilo o hidroxietilo)? ¿Cómo la SIC puede llegar a la

² Resolución No. 63532, notificada por edicto desfijado el 06 de diciembre de 2012, página 6, segundo párrafo.

³ WO2004/039775 (D1), página 10, líneas 14 a 19.

conclusión que D1 efectivamente enseña “que los compuestos pueden contener tanto piperidina como piperazina”, si los únicos ejemplos y compuestos preferidos enseñan únicamente el grupo piperazina? Conclusiones similares a las realizadas por la SIC en la Resolución aquí recurrida evidencian claramente un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada, en la que el Despacho busca diferentes apartes en arte previo que incluyan las características del método reclamado, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara.

La única forma en que el Despacho pudo haber llegado a estas conclusiones durante el análisis de patentabilidad fue aplicando un análisis en retrospectiva, luego de analizar la presente invención. Este tipo de análisis es conocido en la doctrina y jurisprudencia internacional como análisis en retrospectiva o “hindsight”, el cual se proscribe en el Manual Andino de Patentes (MAP), conforme al cual “...la búsqueda de anterioridades se efectúa *a posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁴ (mi subrayado).

Como bien se reconoce en la doctrina y jurisprudencia internacional, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, incertidumbre, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

b- La SIC concluye lo siguiente respecto a la diferencia entre los compuestos de D1 y el compuesto aquí reivindicado que:

“el compuesto objeto de esta solicitud se diferencia del de D1, en que este es un compuesto que presenta el grupo sulfona en lugar de aminosulfona”⁵ (mi subrayado, mi negrilla)

Continúa la SIC sobre la anterior afirmación, concluyendo lo siguiente:

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ Resolución No. 63532, notificada por edicto desfijado el 06 de diciembre de 2012, página 5, segundo párrafo.



“Sin embargo, es conocido en el estado de la técnica que los grupos SO_2 y SO_2NR - son bioisósteros, no clásicos, que producen similar actividad biológica”⁶ (mi subrayado, mi negrilla)

Para la SIC, la única diferencia entre D1 y el compuesto aquí reclamado es el *simple* reemplazo de grupos bioisósteros, específicamente el reemplazo del grupo SO_2NR por el grupo SO_2 . La SIC llega a tal conclusión a partir de un análisis parcializado del arte previo y de los Ejemplos incluidos en D1, los cuales son la materialización de la invención allí divulgada.

Sin embargo, si la SIC hubiera realizado un análisis detallado y objetivo de las enseñanzas de D1, habría concluido que:

- **Todos** los compuestos preferidos de D1 enseñan un núcleo 4-cloro-2-hidroxifenilo-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea, mientras que el compuesto aquí reivindicado presenta un núcleo 4-cloro-2-hidroxifenilo-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;
- **Todos** los compuestos ilustrados en D1 enseñan un grupo piperazinsulfonil (sustituido por un grupo metilo o hidroxietilo) en la posición 3 del núcleo 4-cloro-2-hidroxifenilo-N'-(2-cloro-3-fluorofenil)urea. Por el contrario, el compuesto aquí reclamado presenta un grupo (3S)-3-piperidinilsulfonil unido a la posición 3 del núcleo 4-cloro-2-hidroxifenilo-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea;

Es decir, las diferencias entre la materia ilustrada en D1 y el compuesto aquí reclamado, **NO** corresponden únicamente a la presencia de un grupo grupos SO_2 y SO_2NR -, sino a diferentes elementos como el cambio entre un grupo piperazinsulfonil (sustituido por un grupo metilo o hidroxietilo) por un grupo (3S)-3-piperidinilsulfonil como el reclamado.

Adicionalmente, la cuestión a determinar por el Examinador, luego de analizar las reales enseñanzas del arte previo es si una persona medianamente versada en la materia, **motivada a partir de dichas enseñanzas**, habría podido producir la materia reclamada. En el presente caso, nada en el arte previo, habría podido motivar a la persona medianamente versada en la materia a producir específicamente el compuesto N-{4-cloro-2-hidroxi-3-[(3S)-3-piperidinilsulfonil]fenil}-N'-(3-fluoro-2-metilfenil)urea aquí reclamado.

⁶ Resolución No. 63532, notificada por edicto desfijado el 06 de diciembre de 2012, página 5, quinto párrafo.



9

De hecho, si la SIC insiste en su posición de mantener su afirmación en cuanto a que el compuesto aquí reclamado es una derivación del estado del arte, solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa los hechos incluidos en el arte previo que conducirían a una persona versada en el arte a obtener específicamente el compuesto de esta invención.

c- Ahora bien, respecto al bioisosterismo, me permito señalar nuevamente que la su definición clásica establece que los grupos químicos que reemplazan otros grupos en una molécula, deben resultar en el mismo número de átomos y el mismo número de electrones de valencia, es decir, en capas externas de idéntico número de electrones. Así, el uso correcto del bioisosterismo demanda parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales, cuidadosamente analizados para lograr predecir las modificaciones, en términos, por ejemplo de la acción farmacológica (la interacción del receptor, por ejemplo). Cualquier reemplazo isostérico debe ser rigurosamente precedido por un análisis cuidadoso de los siguientes aspectos:⁷

- (1) El tamaño, el volumen y la distribución electrónica de los átomos y consideraciones sobre el grado de hibridación, la polaridad, los ángulos de unión y los efectos inductivos y mesoméricos;
- (2) El grado de solubilidad acuosa y lipídica, que permite la predicción de la alteración de las propiedades fisicoquímicas, tales como Log P y pKa;
- (3) La reactividad química de los grupos funcionales o subunidades bioisostéricas estructurales para predecir alteraciones significativas en la biotransformación, incluyendo cambios en la toxicidad;
- (4) Los factores conformacionales, incluyendo la capacidad diferencial para formar enlaces de hidrógeno inter o intramoleculares.

No se pueden comparar las moléculas ilustradas en D1 y el compuesto de la presente invención de manera fragmentada, pues se olvidaría que dicho grupo sulfonilo al que se refiere la Resolución aquí recurrida se encuentra en ambos compuestos, con la diferencia de que se unen a grupos heterocíclicos completamente diferentes: piperazinsulfonil (sustituido por un grupo metilo o hidroxietilo) y (3S)-3-piperidinilsulfonil.

A la luz de lo anterior, solicito nuevamente que el Despacho argumente técnicamente cómo los grupos piperazinsulfonil (sustituido por un grupo metilo o hidroxietilo) y (3S)-3-piperidinilsulfonil son grupos bioisosteros, a fin de demostrar que el compuesto de la invención podría ser considerado bioisótero de los compuestos descritos en D1.

⁷ Lidia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12, 23-49.



OLARTEMOURE

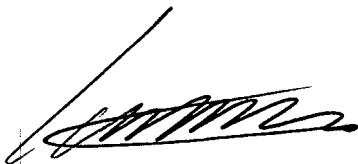
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso (en particular 3.1 a 3.3) sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

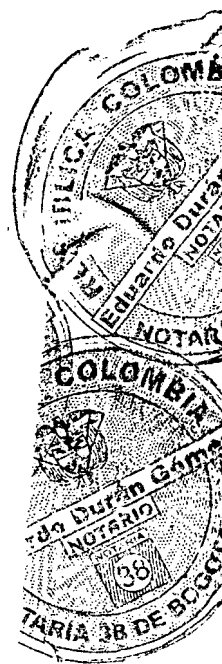
Atentamente,

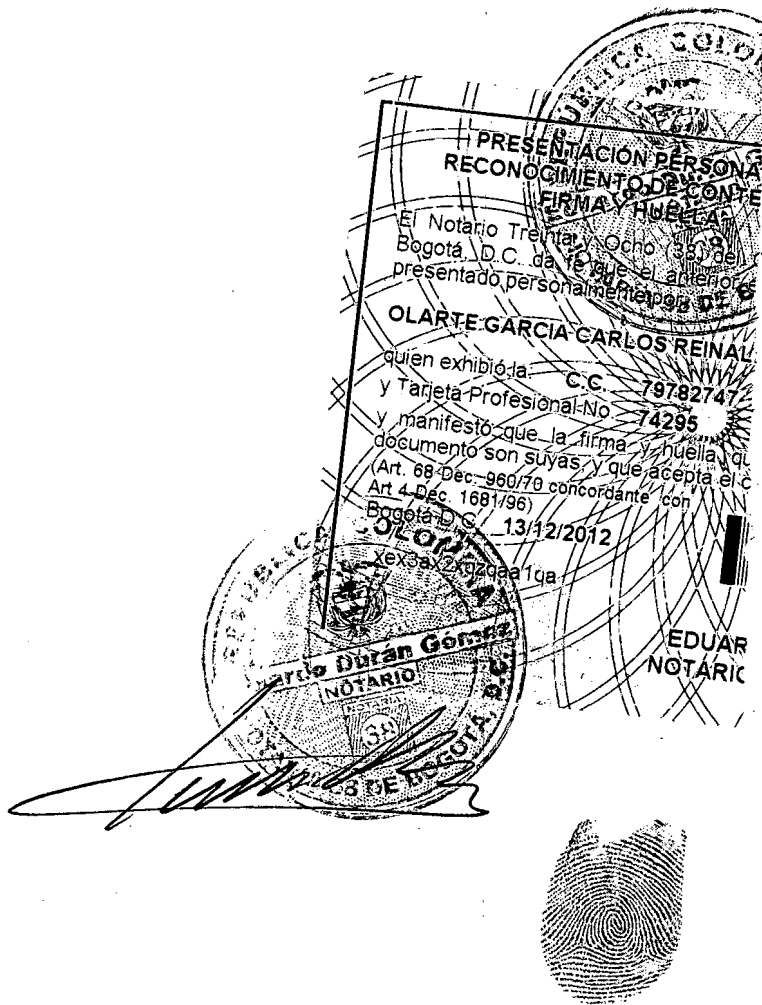


CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295



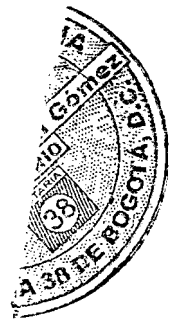
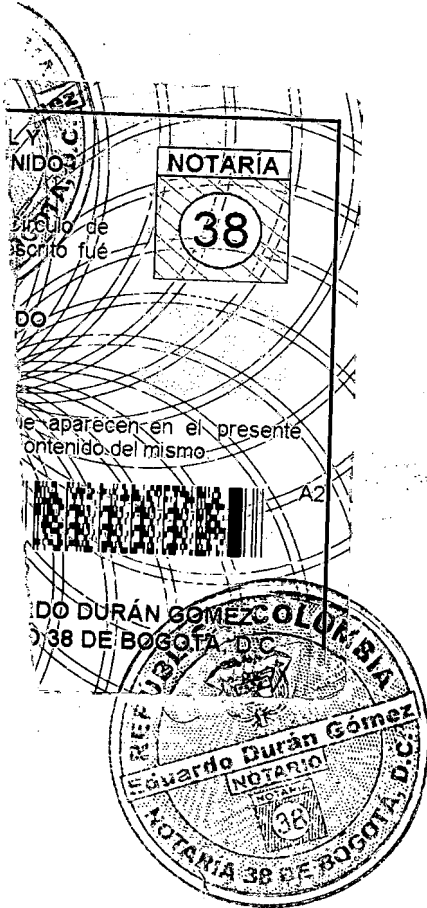


República de Colombia

Papel de seguridad para diligencias notariales



Ba002283324



Papel de seguridad para uso exclusivo en trámite de diligencias notariales