

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-273132- -00003-0000

Fecha: 2015-01-15 16:31:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCO
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 523 RESPUESTA Folios: 20

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 13-273.132

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE 2-AMINO-2,2-DIMETIL-N-((2R)-1-OXO-4-FENIL-2,6-DIAZAESPIRO[4.5]DECAN-7-YL)PROPAN-2-IL)PROPANAMIDA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE LA GHRELINA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2013/000193

Gina Cáceres
Isabella Herrero
Zaava Rivas
Alejandro Moura
Miguel P. Porra
Catalina Amay
Laura M. Escoba
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Ariza
Guillermo Parr

Medellín
María C. Múner
Eddie Manota
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina de Echeverri

RESPUESTA AL OFICIO No. 13428, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 042

DE FECHA 21 DE OCTUBRE 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. 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 presentado originalmente al momento de radicarse la presente solicitud.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 2-13, 16, 17 y 20-25;
- se limitaron las definiciones de X^1 , m, R^1 , R^{2a} , R^{A1} , R^{A2} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 fueron limitadas en la Reivindicación 1;
- las Reivindicaciones 2 a 11 fueron limitadas de acuerdo con el alcance de la nueva Reivindicación 1;

Oficina Bogotá: Carrera 5 N° 34-03, Bogotá 110311, Colombia; Tel: + 57 (1) 601-7700 Fax: + 57 (1) 601-7799

Oficina Medellín: Carrera 43A N° 1 Sur-31, Of. 403, Medellín 050021, Colombia; Tel y Fax: +57 (4) 266-0392

Oficina Barranquilla: Carrera 51B N° 80 58, Of. 1103, Barranquilla 080020, Colombia; Cel.: +57 321-242-9003

e-mail: office@olartemoure.com - www.olartemoure.com

- se incluyeron las nuevas Reivindicaciones 6-9 que reclaman compuestos específicos con soporte en la antigua Reivindicación 18 y las páginas 27, 66 y 224 del Capítulo Descriptivo;
- se introduce la nueva Reivindicación 14, la cual encuentra soporte en la página 33 del Capítulo Descriptivo.

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, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que la Reivindicación 21, que reclama un método de tratamiento no es patentable. Adicionalmente, menciona que la Reivindicación 20 al ser encabezada como una combinación hace referencia a un método de tratamiento, ya que no define ningún producto como tal que tenga aplicación industrial, por lo tanto tampoco resulta patentable.

De la misma forma, el Examinador señala que las Reivindicaciones 22-25 reclaman usos, correspondientes a materia no patentable.

b- Considero superadas las objeciones del Examinador, con respecto a las Reivindicaciones 20-25, en tanto dichas reivindicaciones fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que el título de la invención es muy general y no señala las características estructurales de los compuestos reclamados.

b- Atendiendo la amable sugerencia del Examinador, el título de la invención fue modificado de la siguiente manera:

“DERIVADOS DE 2-AMINO-2,2-DIMETIL-N-((2R)-1-OXO-4-FENIL-2,6-DIAZAESPIRO[4.5]DECAN-7-YL)PROPAN-2-IL)PROPANAMIDA COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA GHRELINA”

4. a- El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso, por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 señala que X^1 y X^2 son iguales o diferentes de carbono, nitrógeno, ya que el anillo cambia sustancialmente de configuración;
- la Reivindicación 1 incluye términos como “heterociclo de 5-6 miembros”, “heterociclo de 4-6 miembros”, “sistema de anillo bicíclico condensado de 8-10 miembros”, ya que no especifica el número de heteroátomos que comprenden dichos sustituyentes.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular, sobre la nueva Reivindicación 1, la cual contiene las siguientes limitaciones:

- X^1 es $(CR^{x1}H)_n$ y X^2 es (CH) ;
- m es 1 y p es 1;
- se eliminan las frases “heterociclo de 5-6 miembros”, “heterociclo de 4-6 miembros” y “sistema de anillo bicíclico condensado de 8-10 miembros” de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- R^1 se selecciona a partir de hidrógeno y C_{1-6} alquilo;
- R^{2a} es A-fenilo;
- R^{A1} y R^{A2} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y C_{1-6} alquilo;
- R^{2b} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;
- R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de hidrógeno y C_{1-6} alquilo;
- R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y C_{1-6} alquilo;
- R^5 es fenilo.

Así las cosas, considero superada la objeción del Examinador respecto a la Reivindicación 1. Sin embargo, y sin perjuicio de lo anterior, considero válido señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente limitarse a las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Además una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Por lo tanto, estos términos son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia. En este orden de ideas, definir la

invención a los sustituyentes ejemplificados sería una limitación injustificada, que iría en contra del derecho del inventor. Sin embargo, y con el ánimo de facilitar el trámite, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue modificado y drásticamente limitado de tal forma que corresponde a una generalización bastante razonable del tipo de compuestos que han sido sintetizado, de tal forma que a cualquier persona medianamente versada en la materia le resulta absolutamente claro el alcance reclamado, y por tanto considero superada a objeción en relación con la Reivindicación 1.

ii) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

5. a- El Examinador señala que la patente WO97/11697 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención de la Reivindicación 1, por que divulga compuestos de fórmula (I) como promotores de la liberación de la hormona de crecimiento. La diferencia entre los compuestos de la invención y D1, es la sustitución del anillo 2,8-diazaespiro[4.6]undecan-8-ilo y en la conformación de dicho anillo.

Sin embargo, el Examinador señala que dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, debido a que las sugerencias del arte previo permitirían a la persona medianamente versada en la materia tomaría las enseñanzas de D1 y por medio de algunas modificaciones rutinarias sobre los compuestos de D1 llegarían a los compuestos de la presente invención. El Examinador señala además que las modificaciones en anillos farmacofóricos o en sustituyentes de dichos anillos son posibilidades plenamente conocidas para la persona medianamente versada en la materia, quien a partir de sus conocimientos en química orgánica heterocíclica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes, como es el caso de los isómeros clásicos, en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser remplazados como una opción alternativa de modificaciones de sustituyentes funcionales.

Es decir, con algunas modificaciones en los sustituyentes se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

esperar, como por ejemplo incrementar la potencia o el índice terapéutico como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₅₀ o el EC₉₀, a partir de algunas modificaciones en las sustituciones del anillo principal o en la variación de alguno de sus sustituyentes.

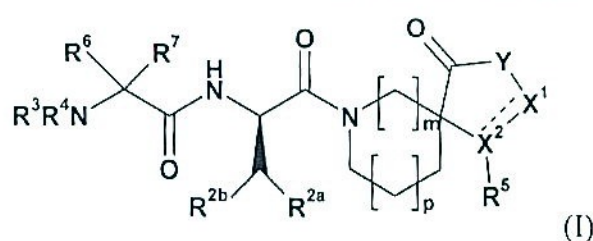
De lo anterior, el Examinador plantea que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es cómo proporcionar derivados de la piperidina 3-espirocíclica que presentan actividad como agonistas de receptores de la ghrelina y por lo tanto son adecuados contra patologías asociadas a dismotilidad gastrointestinal, alternativos a los ya revelados en el arte previo.

Sin embargo, D1 ya realizaba una clara sugerencia de compuestos que actúan como promotores de la liberación de la hormona del crecimiento y por lo tanto son adecuados contra patologías relacionadas, en particular, los compuestos ejemplificados como el primer compuesto de la página 24, el cual presenta un anillo espirolactama que se encuentra sustituido con fracciones enlazadoras -C(O)-CH(anillo bicíclico)-NH-CO-Alquilo C₁₋₂NH₂, lo cual evidencia similitud estructural con los compuestos de la invención.

De lo anterior, el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia que contara con los compuestos de D1 junto con los conocimientos básicos en química heterocíclica habría podido modificar las sustituciones en los heteroátomos o en los anillos de los compuestos conocidos en D1, para llegar a los compuestos de la invención.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención del Examinador sobre las drásticas limitaciones incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial.

En particular, la Reivindicación 1 ahora reclama compuesto de la Fórmula (I):



en donde

— es un enlace sencillo;

X¹ es (CR^{x1}H)_n y X² es (CH);

n es 1;

R^{x1} se selecciona a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

m es 1 y p es 1;

Y es NR¹;

R¹ se selecciona a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo

R^{2a} es -A- fenilo;

en donde el fenilo está no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo y C₁₋₆haloalquilo;

A se selecciona a partir de un enlace, -(CR^{A1}R^{A2})-, -(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})-, -(CR^{A1}R^{A2})-O- y -O-(CR^{A1}R^{A2})-;

R^{A1} y R^{A2} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

R^{2b} es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R³ y R⁴ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

R⁵ es fenilo no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo y C₁₋₆haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

ii) Ahora bien, con el fin de demostrar el nivel inventivo de la Reivindicación 1, me permito resaltar que de acuerdo con la Guía de la Sic, este análisis se debe desarrollar mediante un estudio objetivo del arte previo, sin influencia del conocimiento que ya se tiene por parte de la invención que se pretende evaluar.¹ Con el fin de minimizar ese riesgo, realizaré a continuación el método problema-solución, el cual se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico persistente, y lo haré de acuerdo con la metodología descrita por la Guía de la SIC²:

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

En el presente caso, el Examinador considera que D1 es el documento más cercano a la invención, porque divulga compuestos de fórmula (I) como promotores de la hormona del crecimiento.

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

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio. Sección 2.13.5.1, página 131, 2014.

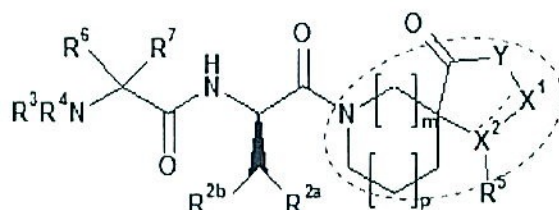
² Ibíd. Sección 2.13.5, páginas 131-134.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

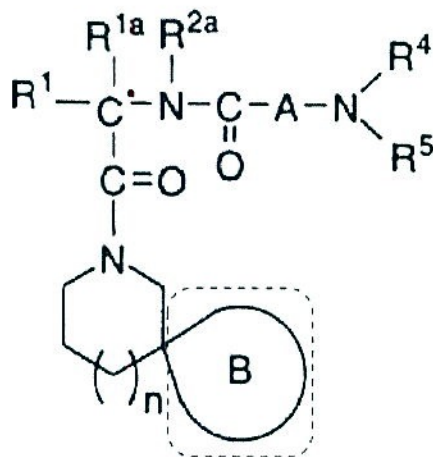
De acuerdo con los lineamientos de la Guía de la SIC, me permito presentar las diferencias entre las características esenciales de la presente invención y las enseñanzas del documento del arte previo citado.

La presente invención divulga compuestos de fórmula (I)



en donde m y p son 1, dicho núcleo está sustituido por una fracción $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b})\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{NR}^4\text{R}^3)(\text{R}^6)(\text{R}^7)$.

Respecto al arte previo citado, me permito señalar que D1 divulga compuestos con un anillo de espirolactona formado por un anillo piperidina/pirrolidina unido a un anillo heterocíclico de 5-12 miembros (B) de la fórmula (I):

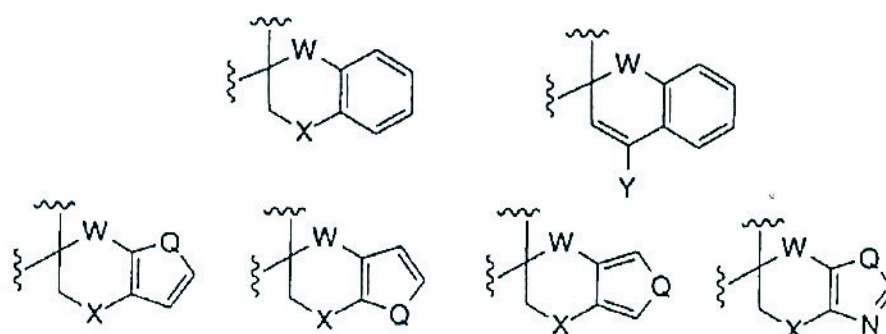
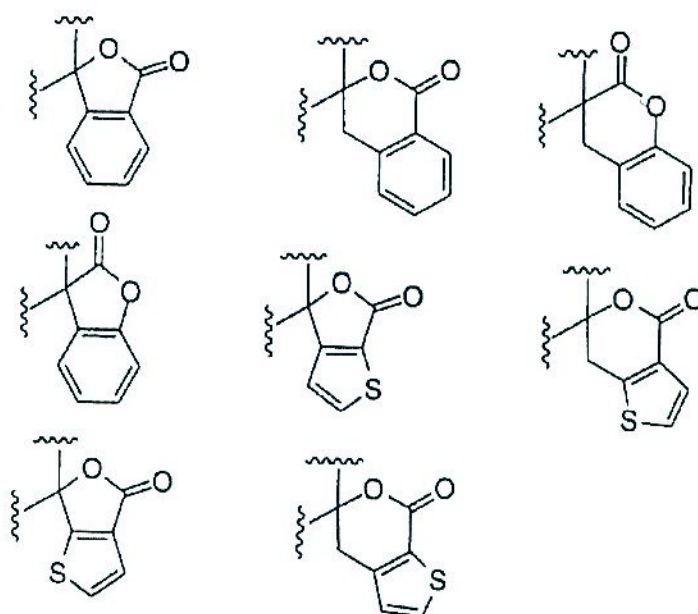
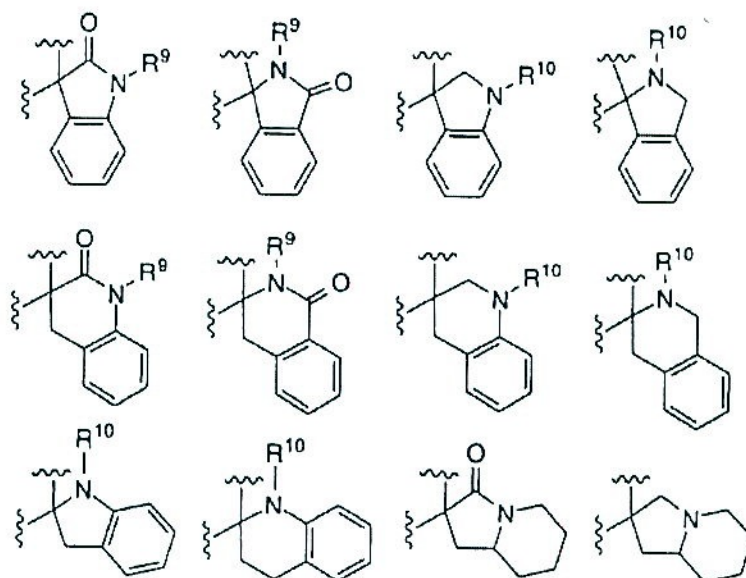


En donde el anillo de piperidina se encuentra sustituido con una fracción $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{N}(\text{R}^{2a})\text{C}(\text{O})\text{A}(\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5))$.

Particularmente, B se selecciona de los siguientes grupos:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



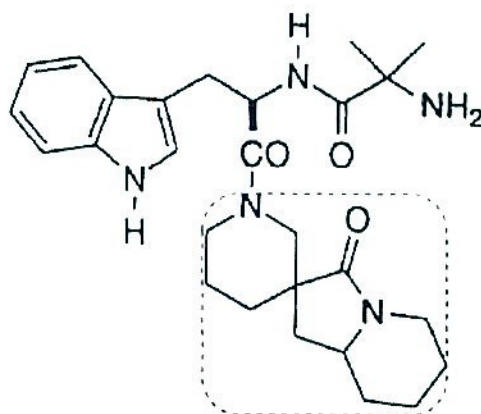
Teniendo en cuenta lo anterior, los compuestos de D1 comprende un anillo bicíclico unido al grupo piperidina, para formar un sistema de **tres anillos**, mientras que los compuestos de la presente invención tienen una fracción espirocíclica que solo comprende **dos anillos**

Adicionalmente, el Examinador señala que el primer compuesto de la página 24 de D1 muestra las similitudes de los compuestos de D1 con los compuestos de la invención. Sin embargo, me permito señalar que el ejemplo citado, muestra de manera **aún más evidente** las diferencias

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

estructurales que existen entre los compuestos de la invención y D1, como se muestra a continuación:



Compuesto de D1

Tal y como se muestra en este ejemplo particular, los compuestos de D1 muestran un sistema espiro que incluye **necesariamente tres anillos**, mientras que los compuestos de la invención tienen un sistema espiro de **dos anillos**.

De esta forma, las diferencias de los compuestos de la presente invención no solo se encuentran en las sustituciones del anillo 2,8-diazaespiro[4.6]undecan-8-ilo, sino que el sistema espiro es completamente diferente, debido a que D1 incluye 3 anillos, lo cual no se contempla en la invención. Por lo tanto, los compuestos de D1 son estructuralmente diferentes a los compuestos aquí reclamados.

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

A diferencia de la opinión del Examinador, quien sostiene que la presente invención no presenta efecto técnico alguno, debo señalar enfáticamente que dadas las diferencias entre la presente invención y el arte previo expuestas en el presente memorial, el efecto técnico alcanzado en el presente caso consiste en que los compuestos de la presente invención son agonistas de receptores de la ghrelina, tal y como se muestra en el Capítulo Descriptivo, en particular en el ensayo de calcio, el cual muestra los valores de EC_{50} para los compuestos divulgados en la presente invención (ver Tabla 4) y el ensayo de contractilidad del Fundus de Rata Aislado (ver Tabla 5).

Adicionalmente, me permito señalar que aunque los compuestos de D1 son promotores de la hormona del crecimiento, D1 no sugiere o enseña que dichos compuestos puedan actuar específicamente como agonistas de los receptores de la ghrelina, tal y como los compuestos de la invención.

De acuerdo a lo anterior, es evidente que los compuestos reclamados en la presente invención si presentan efectos técnicos sorprendentes e inesperados, lo cual, de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención de la Superintendencia de Industria y Comercio es un fuerte indicio del nivel inventivo de la presente invención.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Con base en lo anteriormente mencionado respecto al arte previo, el problema técnico de la presente invención, tal como se propone en el Capítulo Descriptivo de esta solicitud, ésta pretende proporcionar nuevos agonistas de receptores de la ghrelina.

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.

i) Respecto a la presente etapa del análisis, la Guía de la SIC establece que: *“Esta etapa 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, sin realizar una actividad inventiva”* (subrayado y énfasis fuera de texto).

En este caso en particular, el Examinador no cita documento adicional alguno que proporcione sugerencias o enseñanzas para modificar los compuestos de D1 y llegar a los compuestos de la invención y mucho menos que indique las grandes diferencias mencionadas anteriormente que existen entre D1 y la materia reclamada en la presente invención.

Sin embargo, el Examinador afirma que la persona medianamente versada en la materia que tuviera acceso a D1 junto con los conocimientos básicos de química heterocíclica, podría llegar a los compuestos de la invención. Contrario a las afirmaciones del Examinador, y como lo mencioné respecto a D1, los compuestos de la presente invención son estructuralmente diferentes

a los compuestos divulgados por D1, y adicionalmente, D1 no enseña o sugiere que el sistema espiro pueda contener solo dos anillos, por el contrario, una de las características esenciales de los compuestos de D1 es que su sistema espiro tiene tres anillos. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia que se base en los compuestos de D1 necesariamente obtendría compuestos estructuralmente diferentes a los compuestos de la invención. Adicionalmente, D1 no señala que los compuestos puedan ser útiles como agonistas de los receptores de la ghrelina. En este punto vale la pena resaltar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención de la Superintendencia de Industria y Comercio establece en la sección de nivel inventivo que “el Estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante”. En este orden de ideas, D1 se encuentra en un campo técnico completamente diferente del campo técnico de la presente invención. Por lo tanto, si el Despacho considera que D1 es el documento más cercano a la presente invención, es evidente que el estado de la técnica citado no proporciona las enseñanzas para derivar la solución y por tanto no llevarían de manera inmediata a la persona medianamente versada en la materia a la solución propuesta en la presente invención. En este caso es completamente claro que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 necesariamente requiere de pasos adicionales para llegar a la invención, por lo tanto, D1 no revela la solución al problema.

Finalmente, es oportuno señalar que la Autoridad de Búsqueda Internacional en su Informe de Búsqueda Internacional (ISR, por sus siglas en inglés) catalogó a D1 como un documento de categoría “A”. Esto es, D1 corresponde a un documento que simplemente define el estado general del arte y no se considera importante o relevante para la evaluación de la novedad o el nivel inventivo de la presente invención.

ii) Por otra parte, en cuanto a los argumentos de isosterismo planteados por el Examinador, debo anotar que la definición clásica de bioisosterismo requiere que los parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales de las moléculas, sean analizados cuidadosamente para predecir modificaciones en términos, por ejemplo, de actividad farmacológica (ej. interacción con el receptor). Cualquier reemplazo bioisósterico debe ser precedido por un análisis cuidadoso de lo siguiente:

- el tamaño, el volumen y la distribución electrónica, y consideraciones acerca del grado de hibridización, polaridad, ángulos de unión y efectos inductivo y mesomérico (resonancia);
- el grado de solubilidad en agua y en lípidos, para predecir la alteración de las propiedades fisicoquímicas tales como log P y pKa;

- la reactividad de los grupos o subunidades bioisósteras para predecir alteraciones importantes en la biotransformación, incluyendo cambios en la toxicidad;
- factores conformacionales, incluyendo capacidad diferencial para formar enlaces de hidrógeno inter o intra moleculares.

Adicionalmente, Silverman R, enseña que las modificaciones isostéricas pueden alterar la actividad y tienen un rol significativo en la alteración de parámetros farmacocinéticos. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia, a partir de D1, no habría determinado que tipo de modificaciones estructurales lo habrían llevado a obtener compuestos como los de la invención útiles como agonistas de los receptores de la ghrelina.

En este sentido, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la composición reclamado tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **uso o efecto sorprendente**.³ Por tales razones, es claro que en el presente caso, no sólo las características estructurales de los compuestos reclamados son inesperadas, sino también que los efectos técnicos logrado por los mismos, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

Así, resulta notable que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Examinador no se rigió por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que este debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas** y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia la ruta sintética aquí reclamada, la cual, como se demostró anteriormente, no existen.

De aceptar el estándar de nivel inventivo del Examinador, donde supuestamente el desarrollo de los compuestos aquí reclamados es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

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

³ Manual Andino de Patentes, ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1. Páginas 82.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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 alguna⁴. Evidentemente, el Examinador simplemente buscó algunas similitudes en D1 de los compuestos de la invención, sin explicar de manera coherente, motivada y detallada los argumentos en contra del nivel inventivo, ni mucho menos especificar cómo la persona medianamente versada en la materia llegaría a utilizar un sistema espiro de dos anillos y no de tres tal y como lo ilustra D1.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo de la presente invención suministrada anteriormente, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos de la presente invención, por lo que considero respetuosamente que la presente invención reviste nivel inventivo a la luz del arte previo citado por el Despacho.

5. 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

Anexos:

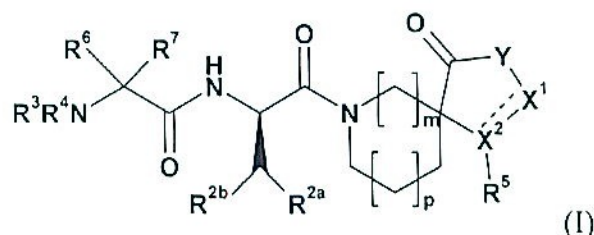
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por 3 reivindicaciones adicionales

⁴ 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>)

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde

— es un enlace sencillo;

X¹ es (CR^{x1}H)_n y X² es (CH);

n es 1;

R^{x1} se selecciona a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

m es 1 y p es 1;

Y es NR¹;

R¹ se selecciona a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo

R^{2a} es -A- fenilo;

en donde el fenilo está no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo y C₁₋₆haloalquilo;

A se selecciona a partir de un enlace, -(CR^{A1}R^{A2})-, -(CR^{A1}R^{A2})(CR^{A1}R^{A2})-, -(CR^{A1}R^{A2})-O- y -O-(CR^{A1}R^{A2})-;

R^{A1} y R^{A2} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

R^{2b} es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R³ y R⁴ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

R⁵ es fenilo no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo y C₁₋₆haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R⁵ es fenilo no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno y C₁₋₆alquilo.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^{2a} es -A-fenilo, no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo y halógeno.

4. Un compuesto según la Reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de
- 2-amino-N-[(R)-1-benciloximetil-2-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diaza-espiro[4.5]decan-7-il)-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-oxo-1-(1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)propan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-isopropil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(4-(4-clorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-2-metil-N-((2R)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)propanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-etil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - N-((2R)-3-(1H-indol-3-il)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-amino-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-2-metil-N-((2R)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxo-5-fenilpentan-2-il)propanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-etil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-2-metil-N-((2R)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)propanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(4-metilbenciloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
 - 2-amino-N-((2R)-3-(3-metoxibenciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxo-5-fenilpentan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-2-metil-N-((2R)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxo-5-fenilpentan-2-il)propanamida;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(1H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-benciloximetil-2-[2-(2,2-dimetilpropil)-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-2-oxo-etil)-2-metilpropionamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-benciloximetil-2-(2-isobutil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil)-2-metilpropionamida;

2-amino-N-((R)-1-benciloximetil-2-[4-(4-clorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il]-2-oxo-etil)-2-metilpropionamida;

2-amino-N-((R)-1-benciloximetil-2-(2-isopropil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil)-2-metilpropionamida;

2-amino-N-((R)-1-benciloximetil-2-oxo-2-(1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il)-etil)-2-metilpropionamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-otolil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-ptolil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-2-metil-N-((2R)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(4-metilbenciloxi)-1-oxopropan-2-il)propanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(4-clorobenciloxi)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-(piridin-3-il)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(ciclohexilmetoxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,7-triazaspiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-3-fenil-2,6-diazaespiro[3.5]nonan-6-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-3-fenil-2,6-diazaespiro[3.5]nonan-6-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

N-((2R)-3-(1H-Indol-3-il)-1-(2-isopropil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-amino-2-metilpropanamida;

2-amino-N-[(R)-1-benciloximetil-2-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil]-3-hidroxi-2-metil-propionamida;

2-amino-N-[(R)-1-(4-metoxi-benciloximetil)-2-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida;

2-amino-N-[(R)-2-[4-(4-fluoro-fenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il]-1-(4-etoxi-benciloximetil)-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida;

2-amino-N-[(R)-1-(4-fluoro-benciloximetil)-2-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida;

2-amino-N-[(R)-1-(3,4-difluoro-benciloximetil)-2-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida;

2-amino-N-[(R)-1-(2,4-difluoro-benciloximetil)-2-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida;

2-amino-N-((2R)-3-(3-metoxibenciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(2,4-difluorobenciloxi)-1-(4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-p-tolil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(4-(3,5-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(3,4-difluorobenciloxi)-1-(4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(4-fluorobenciloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-(oxazol-2-ilmetil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(2-metilbenciloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(4-fluorobenciloxi)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(4-(4-fluorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(3-metilbenciloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-1-(4-(4-fluorofenil)-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxo-5-fenilpentan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-2-metil-N-((2R)-1-(2-metil-1-oxo-4-p-tolil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-3-(2-metilbenciloxi)-1-oxopropan-2-il)propanamida;

2-amino-2-metil-N-((R)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxo-5-fenilpent-4-en-2-il)propanamida;

2-amino-N-((S)-3-(benciltio)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-p-tolil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-2-metil-N-((R)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxo-3-(piridin-2-ilmetoxi)propan-2-il)propanamida;

2-amino-N-((R)-3-(benciloxi)-1-oxo-1-(1-oxo-4-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)propan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilbutanamida;

2-amino-2-metil-N-((R)-1-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxo-4-fenoxibutan-2-il)propanamida;

2-amino-N-[(R)-1-benciloximetil-2-((4S,5R)-2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal según la Reivindicación 1 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la Reivindicación 1 que es 2-amino-N-[(R)-1-benciloximetil-2-(2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la Reivindicación 1 que es 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-((4S,5R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-yl)-2-metilpropanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la Reivindicación 1 que es 2-amino-N-((2R)-3-(benciloxi)-1-(2-metil-1-oxo-4-p-tolil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-7-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la Reivindicación 1 que es 2-amino-N-[(R)-1-benciloximetil-2-((4S,5R)-2-metil-1-oxo-4-fenil-2,7-diaza-espiro[4.5]dec-7-il)-2-oxo-etil]-2-metil-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, el cual es una sal L-malato.
11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 7, el cual es una sal L-malato.
12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8, el cual es una sal L-malato.
13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 9, el cual es una sal L-malato.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 004166

Bogotá D.C., Enero 15 de 2015 - 16:25:59

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	129703	05/12/2014		128.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
3	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	96.000.00
				<u>\$96.000.00</u>
				=====

SON: **NOVENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-273132- -00003-0000

Fecha: 2015-01-15 16:31:55 Dep. 2020 DIR NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 15 de 2015 - 16:26:00