

Clarke, Mo

COLOM

P-2090

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008195- -00006-0000

Fecha: 2012-12-05 15:25:22
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 09.008.195 ✓

Solicitud de patente a nombre de **KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD.**, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 15848 notificado por fijación en lista el 11 de septiembre de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 6 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

Inicialmente, deseamos poner de presente las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, las cuales son las siguientes:

La reivindicación original 2 se modifica en una forma independiente ya que se redacta nuevamente en la reivindicación 1. La reivindicación 1 original se cancela.

Las reivindicaciones 3 y 4 originales se modifican por lo que corresponden a las nuevas reivindicaciones 2 y 3. La nueva reivindicación 3 se limita de acuerdo con la modificación de la reivindicación 2 original.

La nueva reivindicación 6 corresponde a la anterior reivindicación 5 que se relaciona con un método para producir un derivado de amino alcohol representado por la fórmula general (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En la nueva

reivindicación 6, los grupos funcionales de los compuestos como materias primas se describen de manera clara, así como la indicación de las etapas de dicho proceso está claramente descrita.

Igualmente, se aclara que se ha agregado la nueva reivindicación 4 que tiene soporte en el ejemplo 45 de la descripción. Específicamente, la descripción describe el proceso sintético del clorhidrato de (-)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol, el peso molecular determinado por ESI-MS, y los valores medidos de rotación óptica como Ejemplo 45 en el párrafo 0265. Se aprecia fácilmente que el compuesto del Ejemplo 45 es “clorhidrato de (-)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol”, no clorhidrato de (-)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol”, por el peso molecular de 404 [M+H]⁺ mostrado en el ejemplo 45 y la descripción que se relaciona con el proceso sintético. Por lo tanto, consideramos que la materia objeto de la reivindicación 4 nuevamente redactada no presenta materia nueva.

La nueva reivindicación 5 es correspondiente a la reivindicación 6 original. Las reivindicaciones originales 7 a 9 se cancelan. En dicha reivindicación 5 se modifica “farmacéutico” a “composición farmacéutica”.

Con respecto al título

Deseamos poner de presente que el título de la solicitud se modifica a “**DERIVADOS DE ARYLSULFURO Y ARYLETER QUE CONTIENEN UN GRUPO AMINOALCOHOL, ANTAGONISTA S1P COMO AGENTE INMUNOSUPRESOR Y COMPOSICIONES QUE CONTIENEN LOS MISMOS**”

Con respecto al rechazo que se relaciona con los términos “hidrato”

Como se puede observar en las reivindicaciones modificadas, los términos “hidrato” se han eliminado de las reivindicaciones. Por lo tanto se debe retirar dicha objeción.

Con respecto al rechazo a la reivindicación original 5

Solicitamos amablemente se tenga por superada dicha objeción, en razón a que se elimina la reivindicación 5 original escrita en formato de reivindicación de producto por reivindicación de proceso.

Con respecto al rechazo a las reivindicaciones 7 y 9 originales

El rechazo se debe retirar en razón a que se eliminan dichas reivindicaciones 7 y 9.

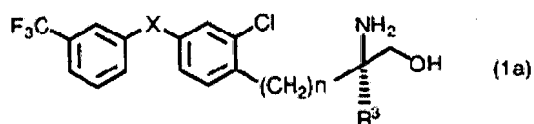
Por consiguiente, se considera que con las modificaciones efectuadas siguiendo las observaciones realizadas por el Señor Examinador se debe tener por superada las objeciones formuladas con base al no cumplimiento de las disposiciones de los artículos 28 y 30.

3. Requisitos de Patentabilidad

El examinador ha rechazado las reivindicaciones 1-11 porque considera que se encontraban anticipadas (Reivindicaciones 1-3) y porque se hubieran derivado de manera obvia (Reivindicaciones 4-8) en vista del documento D1 (EP1548003), por lo que respetuosamente nos permitimos decir que no nos encontramos de acuerdo con dichas premisas teniendo en cuenta las siguientes razones:

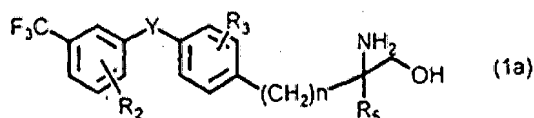
Con respecto a la Novedad:

Se formula una objeción de novedad en contra de la reivindicación 1 en vista de D1. A este respecto, se aclara que la reivindicación 1 como se modificó actualmente se relaciona con los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de los mismos:



[en donde R^3 representa un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n denota 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la reivindicación 2 de D1, se describen los compuestos de la siguiente fórmula genérica



En donde:

R_2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo aralquilo, un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi;

R₃ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi interior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benziloxi, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcoxio que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

R₅ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo monohalogenado, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquiltiometo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxietilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo interior que tiene 2 a 4 átomos de carbono;

Y es O o S; y

n es un entero de 1 a 4 (D1: reivindicación 2).

Y es O o S; y

N es un entero de 1 a 4 (D1: reivindicación 2).

De acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4 de D1, el grupo R₃ en la anterior fórmula es un átomo de cloro (D1: reivindicación 3) o un grupo trifluorometilo (D1: reivindicación 4).

Los compuestos genéricos de acuerdo con la reivindicación 1 de D1 son menos relevantes debido a que ellos se definen más ampliamente que los compuestos genéricos de la reivindicación 2 y por lo tanto incluso más remotos que los compuestos actualmente reivindicados.

De esta manera, se tendría que hacer una selección de diversas listas genéricas de opciones alternas para los grupos R₂, R₃, y R₅ en los compuestos de acuerdo con la reivindicación 2 de D1 con el fin de llegar a un compuesto de acuerdo con la presente reivindicación 1.

En particular, la única opción que tendría el "átomo de hidrógeno" para ser seleccionado de la lista genérica de opciones para R₂, la única opción que tendría el "átomo de cloro" para ser seleccionado para R₃ (las dos opciones para R₃ que se mencionan en las reivindicaciones 3 y 4 de D1 son alternativas iguales y, por lo tanto, ambas forman una lista genérica de opciones), y la única opción que tendría el "grupo alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono" se tendría que seleccionar de la lista genérica de opciones para R₅. De manera importante, ninguna de estas selecciones de opción única de las listas genéricas se describe como preferida en D1.

En consecuencia, los compuestos actualmente reivindicados constituyen una selección novedosa de D1.

Adicionalmente la reivindicación 1 actual requiere que el átomo de cloro (grupo R2 en la presente reivindicación 1) se una al anillo de fenilo en una *posición específica*, es decir en la posición orto para el grupo a-aminoalcanol unido al mismo anillo fenilo. En contraste a este, D1 falla en describir cualquier posición particular preferida para el sustituyente R3 en la fórmula genérica discutida anteriormente en la reivindicación 2 de D1, mucho menos para el caso específico de R3 que es un átomo de cloro. La posición específica del átomo de cloro en la presente reivindicación 1 es por lo tanto un elemento novedoso que no puede estar derivado directamente e inequívocamente de D1.

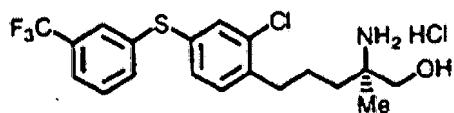
Igualmente, es deseo del solicitante poner de presente que D1 tampoco describe la configuración de R³. Como se entiende a partir de la reivindicación 1 nuevamente redactada, la configuración de R³ se limita a la configuración R-

Con respecto al Nivel inventivo:

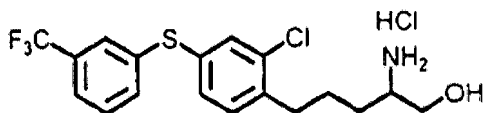
El Examinador considera a D1 como el documento de la técnica anterior más cercano para la evaluación del nivel inventivo.

Como se discutió anteriormente, los compuestos de la presente reivindicación 1 constituyen una selección novedosa de los compuestos definidos genéricamente descritos en D1. El efecto técnico que resulta de esta selección novedosa consiste en una actividad inmunosupresora mejorada de los compuestos reivindicados actualmente según se compara con los compuestos de D1, que se demuestra en pruebas experimentales comparativas descritas en lo siguiente.

El compuesto del Ejemplo 27 de acuerdo con la presente solicitud así como también los compuestos estructuralmente relacionados del Ejemplo 76 de D1 se prueban por su actividad inhibidora en contra del rechazo injerto versus anfitrión en ratones utilizando la prueba in vivo descrita en el Ejemplo Experimental 2 de la presente solicitud (véase páginas 77 a 79, WO2008/01847).



Compuesto de acuerdo con la invención reivindicada
(solicitud actual: páginas 60 a 61, Ejemplo 27)



Compuesto comparativo de acuerdo con D1
(D1: página 38, Ejemplo 76)

El compuesto del Ejemplo 27 de acuerdo con la invención actualmente reivindicada se encuentra que tiene un valor ED₅₀ de 0,11 mg/kg mientras que el compuesto comparativo de acuerdo con el Ejemplo 76 de D1 tiene un valor ED₅₀ de 6,0 mg/kg. De acuerdo con lo anterior, la actividad inmunosupresora del compuesto del presente Ejemplo 27 como se determina en este experimento es aproximadamente 55 veces mayor que la actividad correspondiente del compuesto de acuerdo con el Ejemplo 76 de D1. Los compuestos actualmente reivindicados muestran así una actividad inmunosupresora considerablemente mejorada según se compara con los compuestos de D1.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención reivindicada también son ventajosos ya que no muestran efectos colaterales sobre el aparato respiratorio que son típicos de los compuestos que tienen una alta actividad agonista sobre los receptores S1P₃, tal como hiperpermeabilidad vascular, hiperreactividad de las vías respiratorias y aumento del peso de los pulmones (véase páginas 82 a 83), en el que los compuestos del Ejemplo 27 se encuentra que no tienen efecto sobre el peso del pulmón de ratas incluso en una alta dosis de administración de 100 mg/kg.

La actividad inmunosupresora sorprendentemente mejorada de los compuestos actualmente reivindicados así como sus sorprendentes bajos efectos colaterales no se pudieron haber esperado o inferido de D1. En particular, un experto partiendo de D1 y que tiene el objetivo de proporcionar agentes terapéuticos que tengan una actividad inmunosupresora mejorada y bajos efectos colaterales no habría encontrado ninguna sugerencia o indicación en D1 que lo hubiera conducido a los compuestos actualmente reivindicados. Por lo tanto, solicitamos se reconozca la presencia de nivel inventivo.

Finalmente, se aclara que la nueva reivindicación 4 también tiene novedad y nivel inventivo, ya que se puede comprender fácilmente que el compuesto de la reivindicación 4 muestra los resultados ventajosos que son iguales con el efecto de los compuestos de la reivindicación 1, aunque la configuración del grupo metilo que corresponde a R³ en la fórmula general (1a) no se identifica.

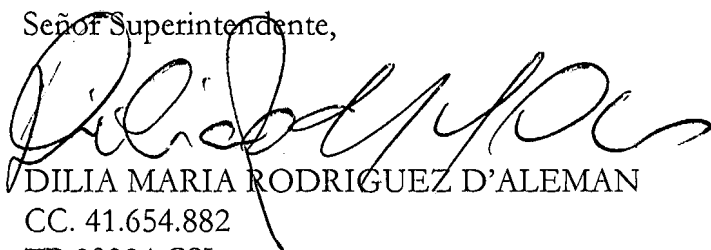
De acuerdo con lo anterior, la materia objeto de las actuales reivindicaciones 1 a 6 es novedosa e inventiva en vista de D1.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de la anterioridad citada por su Despacho no lleva a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, de manera tal acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamus expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

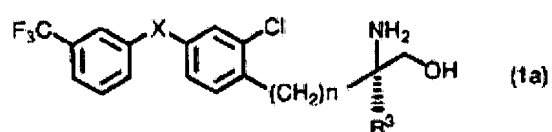
CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de amino alcohol, representado por la fórmula general (1a),



en donde R^3 representa un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n denota 2 o 3 o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. El derivado de amino alcohol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula general (1a), R^3 es un grupo metilo, o su sal farmacéuticamente aceptable.
3. El derivado de alcohol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1a) es,

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol,

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol,

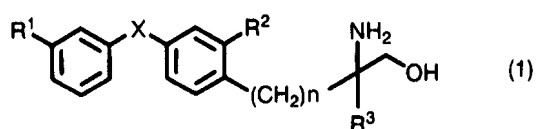
(R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-
2-metilbutan-1-ol,

(R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-
trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol,

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-
trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentan-1-ol,

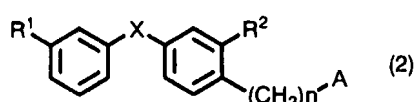
o su sal farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en donde dicho compuesto es clorhidrato de (-)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol.
5. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amino alcohol, o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un ingrediente activo.
6. Un proceso para producir un derivado de amino alcohol representado por la formula general (1),



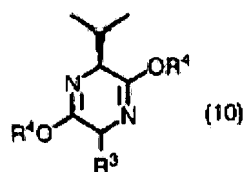
en donde R^1 representa un grupo trifluorometilo, R^2 representa un átomo de cloro, R^3 representa un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n denota 2 o 3, o su sal farmacéuticamente aceptable,

en donde dicho método comprende la etapa de reaccionar un compuesto de formula general (2) en la presencia de una base



en donde R^1 representa un grupo trifluorometilo, R^2 representa un átomo de cloro, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n denota 2 o 3;

con un compuesto de formula general (10)



en donde R^3 es un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono y R^4 representa un grupo alquilo

que tiene de 1 a 6 átomos de carbono

y la etapa para someter el producto resultante a acidólisis, luego proteger adicionalmente un átomo de nitrógeno con un grupo t-butoxicarbonilo, reducir, y desproteger el átomo de nitrógeno.