

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-108123- -00010-0000

Fecha: 2015-10-28 17:12:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 15

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 412

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ORYZON GENOMICS, S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1".-Clase C07D 213/74.-Expediente número 14-108.123.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ORYZON GENOMICS, S.A**, organizada y existente de conformidad con las leyes de España y domiciliada en Cornellà de Llobregat, España, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **64535**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 17 de Septiembre de 2015, y notificada por fijación en lista del 22 de Septiembre de 2015 en relación con la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Me permito manifestar ante ese Despacho que mi mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **64535** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideró el alcance e importancia de los compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de la desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1), que es objeto de la invención allí reclamada en su verdadera dimensión.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en mi memorial de Agosto 18 de 2015 (en respuesta al Oficio No. **5244**), en la Resolución impugnada ese Despacho expone objeciones frente al Nivel Inventivo de la solicitud, afirmando categóricamente lo siguiente:

"(...) cualquier persona normalmente versada en la materia al observar compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos simples en química heterocíclica, habría podido modificar los enlazadores entre la amina del grupo principal y el cicloalquilo que la sustituye, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud (...)"

Además, enuncia:

"(...) cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los procesos de preparación de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos simples en síntesis orgánica, habría podido modificar los sustituyentes que acompañan a los grupos nucleofílicos o electrofílicos, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 64 de la presente solicitud (...)"

En vista de lo anterior, a continuación me permito brindar argumentos técnicos que no sólo demostrarán a ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, sino que además establecerán que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea tanto la invención como el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al mencionado Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

1. **PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DIVISIONAL.**

Me permito manifestar que con el fin de brindar mayor claridad y concisión al objeto de la invención de la presente solicitud, es deseo del solicitante el fraccionamiento de la misma en una **solicitud original** dirigida únicamente a los compuestos de la fórmula I, en donde el grupo A corresponde a un fenilo que se puede encontrar sustituido o no sustituido con uno o varios R^1 que pueden ser seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; B es hidrogeno; D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R^3 seleccionado entre $-NR^7R^8$ y $-alquileo C_{1-4}-NR^7R^8$, y además esta opcionalmente sustituido con un R^4 que corresponde a un alquilo C_{1-4} . Además, presentar una **solicitud divisional** dirigida a compuestos de fórmula I que corresponden a demás realizaciones de la invención de dicha fórmula I con sustituyentes específicos que se encuentran descritos en el capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el artículo 36 de la Decisión Andina 486/2000, se ha dividido la presente solicitud de patente en dos (2) solicitudes, a saber:

- i) Una **solicitud original** con un **nuevo capítulo reivindicatorio** compuesto por **26** reivindicaciones, el cual encuentra sustento en los capítulos descriptivo y reivindicatorio actualmente presentados a este Despacho con la presente solicitud número **14-108.123**.
- ii) Una **solicitud divisional** que presenta un **nuevo capítulo reivindicatorio** constituido por **55** reivindicaciones, el cual encuentra sustento en los capítulos descriptivo y reivindicatorio originalmente presentados para la solicitud número **14-108.123**.

En relación con lo anterior, me permito reiterar que los capítulos reivindicatorios tanto de la solicitud original como de la nueva solicitud divisional cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud en estudio, y no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención.

a) A continuación, anexo los documentos relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

i) **Solicitud original No. 14-108.123: "COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1".**

(a) Copia de las páginas **246 a 252** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **26** reivindicaciones, y que tienen como base las reivindicaciones actualmente presentadas con la solicitud número **14-108.123** inicialmente radicada el 20 de Mayo de 2014;

(b) Recibo número 15-108970, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas.

ii) **Solicitud divisional: "COMPUESTOS DE (HETERO)ARILCICLOPROPILAMINA COMO INHIBIDORES DE LSD1".**

(a) Recibo número **15-116927**, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;

(b) Recibos número **15-116926**, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago por las reivindicaciones **11 a 55**;

- (c) Resumen-objeto y finalidad de la invención (formato digital);
 - (d) Páginas **1 a 245** de la descripción, que corresponden al texto de la descripción de la solicitud de patente número **14-108.123** originalmente presentada (formato digital);
 - (e) Páginas **246 a 258** del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **26** reivindicaciones que se basan en las reivindicaciones presentadas originalmente en la solicitud número **14-108.123**, las cuales encuentran sustento en las revelaciones de la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **14-108.123** inicialmente radicados (formato digital);
 - (f) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye el resumen y el sector (formato digital);
 - (g) Tarjeta de propietario (formato digital);
 - (h) Arte Final (formato digital);
 - (i) Copia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctora ANA MARIA CASTRO WEY y/o al doctor ENRIQUE ÁLVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial la sociedad **ORYZON GENOMICS, S.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de España y domiciliada en Cornellà de Llobregat, España. (formato digital);
 - (j) Copia del documento que acredita el traspaso de los derechos de la presente invención que los autores de dicho invento hacen a favor de mi representado (formato digital); y
 - (k) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.
- iii) Por otro lado, dado que la fecha de presentación de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento es la misma --20 de Mayo de 2014--, atentamente solicito a usted se sirva reconocer esta fecha. Adicionalmente, la Clasificación Internacional, acorde con el objeto de las dichas solicitudes resultantes, es la siguiente: **C07D 213/74**.
- iv) En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto a la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase Internacional de las solicitudes número **EP 11382324.9** de **Octubre 20 de**

2011, EP 11382329.8 de Octubre 27 de 2011, US 61/558,370 de Noviembre 10 de 2011 y US 61/558,369 de Noviembre 10 de 2011.

De conformidad con lo establecido por el artículo 36 de la Decisión Andina 486/2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

2. **REIVINDICACIONES.**

2.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

En conexión con lo anterior, me permito señalar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, el cual reemplaza el actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho en la Resolución No. 64535.

En relación con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define de forma más precisa los novedosos compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de la desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1) de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

Nueva Reivindicación	Sustento
1	Corresponde a la reivindicación 1 de la solicitud actualmente presentada, en donde se ha limitado aún más el alcance la misma; además se incluyó material de las reivindicaciones 23, 27, 43 y 46 actualmente presentadas.
2-16	Corresponden las reivindicaciones 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 28, 29, y 31 actualmente presentadas.
17	Corresponde a la reivindicación 47 de la solicitud actualmente presentada, en donde se han eliminado algunos de los compuestos citados para mejorar la claridad y concisión.
18-26	Corresponden a las reivindicaciones 48 a 52, 56 a 57, 59, 63 actualmente presentadas.

Me permito señalar que las reivindicaciones **3, 5, 8, 13, 14, 19, 20, 21, 24 a 26, 30, 32 a 42, 44, 45, 53 a 55, 58, 60 a 62 y 64** del Capítulo Reivindicatorio de la solicitud actual fueron **eliminadas** del documento modificado.

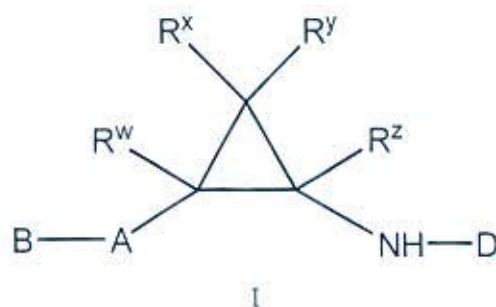
Adicionalmente, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA.

Con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas asociadas a la materia revelada en la solicitud de patente negada.

La presente solicitud declara de manera específica y exclusiva compuesto con la formula I



en donde el grupo A corresponde a un fenilo que se puede encontrar o no sustituido con uno o varios R^1 que pueden ser seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ; B es hidrogeno; D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R^3 seleccionado entre $-NR^7R^8$, y $-alquilenos\ C_{1-4}-NR^7R^8$ y además esta opcionalmente sustituido con un R^4 que corresponde a un alquilo C_{1-4} .

Dichos compuestos son altamente importantes ya que cuentan **con actividad inhibitoria de la desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1)**, la cual se encuentra involucrada en las modificaciones de las lisinas en las histonas y es considerada una diana interesante para el desarrollo de nuevos fármacos.

Se sabe que la LSD1 cuenta con similitud estructural con algunas oxidasas como la monoamino oxidasa A (**MAO-A**), así pues compuestos que contienen ciclopropilamina pueden inhibir dichas dianas. Sin embargo la inhibición de MAO-A no es deseada ya que puede provocar efectos secundarios indeseables haciendo necesario identificar derivados de ciclopropilamina que exhiban una potente actividad inhibitoria de LSD1 mientras que carezcan o tengan una actividad inhibitoria de MAO-A sustancialmente reducida.

Los compuestos reclamados en la presente solicitud logran resolver dicha problemática, ya que sorprendentemente no solo proveen compuestos con una actividad inhibitoria potente contra LSD1, sino que además poseen una alta selectividad por la inhibición LSD1 que es desprovista de actividad al receptor MAO-A.

Asimismo, las demás reivindicaciones dentro del capítulo reivindicatorio mencionan características técnicas esenciales de la invención, las cuales permiten definir y caracterizar claramente el objeto de la presente solicitud. En este sentido, es oportuno aclarar que las reivindicaciones dependientes permiten diferenciar la invención del estado del arte además de proporcionar claridad para que la persona normalmente versada en la materia pueda desarrollar y reproducir la invención.

A la luz de las anteriores consideraciones, me permito concluir ante ese Despacho que **los compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de la desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1), constituyen una novedosa invención.** Asimismo, las características técnicas esenciales de la dicha invención se evidencian a lo largo de la descripción de la solicitud.

4. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE AL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION DENEGADA.

Me permito manifestar ante ese Despacho que los novedosos compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de la desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1) de la solicitud de patente denegada presenta un inequívoco nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento **"WO2010084160" (D1).**

En la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador considera que una persona versada en la materia, al observar compuestos de la anterioridad D1, y con conocimientos básicos y simples de química heterocíclica, habría podido modificar los enlazadores entre la amina del grupo principal y el cicloalquilo que la sustituye, para llegar así al objeto de la reivindicación 1; por lo cual se considera obvia. Además indica que las reivindicaciones 2 a 63 no mencionan características inventivas adicionales, por lo que también carecerían de nivel inventivo.

Por otro lado, el señor examinador indica que una persona versada en la materia, al observar los procesos de preparación de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos en síntesis orgánica, habría podido modificar los sustituyentes que acompañan a los grupos nucleofílicos o electrofílicos, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 64 de la presente solicitud, por lo que también carecería de nivel inventivo

Frente a tales consideraciones, **me permito sostener que las enseñanzas del documento D1 de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los novedosos compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de la desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1), tal y como se reclaman en el presente memorial.**

Con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que la anterior afirmación es completamente correcta, a continuación me permito presentar los siguientes argumentos técnicos:

Al comparar las características técnicas esenciales de D1 y las reivindicaciones rechazadas en la **Resolución No 64535**, amablemente me permito mencionar que se evidencia que el señor Examinador provee una definición parcial e incompleta de las características esenciales de los compuestos en las reivindicaciones presentadas y de D1.

Para comenzar, el señor examinador menciona como una característica técnica esencial de D1 que $R^7 = \text{cicloalquilo}$. R^7 no puede ser considerado como una característica técnica esencial de los compuestos de D1 porque **es un grupo opcional** y por lo tanto este sustituyente puede estar o no presente (por ejemplo cuando R^7 es H). Solo **las características estructurales que son compartidas por todos los compuestos** (es decir, que deben estar presentes en todos los compuestos) **pueden ser vistos como una característica técnica esencial**. Se evidencia adicionalmente que $R^7 = \text{cicloalquilo}$ es una característica opcional de los compuestos en D1 y no una característica técnica esencial de D1, debido a que en ninguno de los 79 ejemplos descritos en D1 contienen $R^7 = \text{cicloalquilo}$.

Adicionalmente, el señor Examinador no ha tenido en cuenta una característica esencial de los compuestos de la presente solicitud, que consiste en que el **anillo cicloalquil D debe llevar un sustituyente R^3 (para ser seleccionado de una lista estrecha de posibilidades: $-\text{NR}^7\text{R}^8$, y $-\text{alquilenos } \text{C}_{1-4}-\text{NR}^7\text{R}^8$)**. Este sustituyente R^3 se encuentra presente en todos los compuestos de la presente invención reclamada y por lo tanto es una característica esencial de la presente invención. Esta sustitución de cicloalquilo con un grupo R^3 no es ni sugerido ni mencionado en D1.

Continuando con lo anteriormente dicho, el señor Examinador también ha hecho caso omiso a otra característica técnica esencial de D1: el grupo R^8 , este grupo corresponde a un grupo -L-heterociclilo o -L-arilo, unido por medio de un CHR^7 al grupo NR^6 . R^8 no puede encontrarse ausente, sino que está presente en todos los compuesto de formula I en D1 y por lo tanto es una característica estructural esencial para los compuestos en D1. **Esta característica muy importante de D1 no se encuentra en la presente invención**, hecho que ha sido ignorado por el señor examinador al comparar D1 con las reivindicaciones actualmente presentadas.

Ciertamente, el señor Examinador a interpretado la fracción " $-CH(R^8)-$ " como si fuera un simple enlazador de metileno, y por lo tanto como si la única diferencia ente D1 y los compuestos reclamados fuera la presencia (en D1) o la ausencia (en la presente solicitud) de dicho enlazador de metileno. Pero $-CH(R^8)-$ es un grupo voluminoso que contiene un anillo aromático o una anillo heterocíclico; así pues, en ningún momento puede ser visto como un simple enlazador que podría ser omitido. **No existe ninguna enseñanza en D1 que haría que la persona normalmente versada en la materia omitiera dicho enlazador de metileno voluminoso sustituido por anillos aromáticos o heterociclos, ya que es una característica estructural fija que comparten todos los compuestos en D1 y por lo tanto seria visto por una persona versada en la materia como una característica importante para la actividad biológica de los compuestos en dicho documento.**

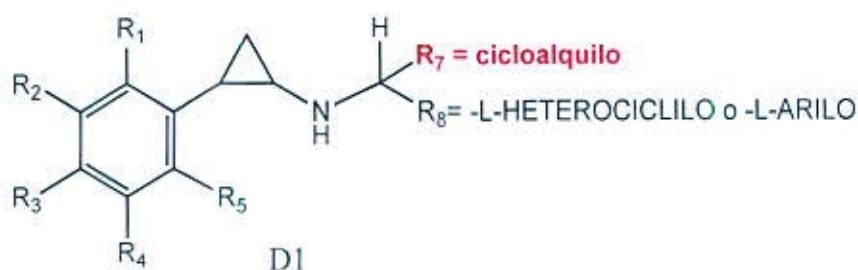
En su evaluación, el señor Examinador ha indicado que los compuestos de la presente invención son estructuralmente diferentes a los compuestos de D1, reconociendo así la novedad de la presente invención. Los compuestos de la presente invención difieren de D1 del núcleo faltante de la fracción $-CHR^8-$ de D1, en vista del sustituyente R^8 heterocíclico/arilo de D1 y en vista de la presencia de grupo R^3 amino sustituido ligado al esqueleto del cicloalquilo D.

El señor Examinador alega que estas diferencias estructurales son "sustituciones bioisostericas" obvias. Para soportar lo anteriormente dicho el señor Examinador cita el capítulo 2.2 E.4 de Silverman R.B. (The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2nd Edition, 2004). Me permito respetuosamente mencionar que ninguna de las diferencias estructurales entre la invención y D1 son citadas como "sustituciones bioisotericas" en Silverman. No hay ninguna descripción en dicho documento, ni bajo los biososteres clásicos ni los biososteres no clásicos que sugieran remplazar un enlazador metileno como en D1, por un enlace covalente (como en los compuestos reclamados, donde D este directamente enlazado al grupo NH), mucho menos para remplazar un grupo $-CH(R^8)-$, donde R^8 es -L-heterociclilo o -L-arilo, con un enlace covalente.

Amablemente me permito indicar, que estoy en desacuerdo con la opinión del señor Examinador cuando indica que dichas diferencias podrían ser consideradas "bioisostericas". **El enlazador y heterociclilo/arilo adicional en R⁸, como es presentado en D1, afecta sustancialmente las propiedades farmacológicas (como se indica más adelante).** Además, el grupo adicional amino en R³ en la presente reivindicación 1 no solo afecta las propiedades farmacológicas, sino también las propiedades químicas (por ejemplo basicidad) de los compuestos reclamados. Por lo tanto, dichas modificaciones sustanciales de la estructura no pueden ser consideradas "bioisostericas".

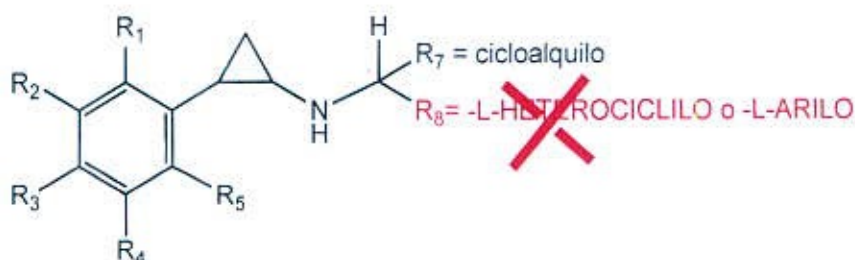
Aplicando la lógica seguida por el señor Examinador, una persona versada en la materia comenzando de las enseñanzas en D1 necesitaría seguir los siguientes pasos para poder obtener un compuesto actualmente reclamado en la presente solicitud:

- 1) **Paso 1: seleccionar como punto de partida en D1 un compuesto de formula I en donde R⁷ = cicloalquilo** entre lo compuestos de formula I para llegar a los compuestos siguientes:



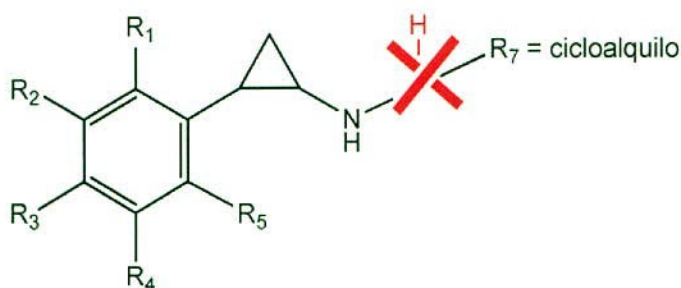
Dicho punto de partida no sería en absoluto evidente para la persona versada en la materia ya que D1 no menciona ningún ejemplo de trabajo ni tampoco que dicha elección sería preferida.

- 2) **Paso 2: comenzando desde el compuesto obtenido en el paso 1, remover el grupo - L-HETEROCICLILO o -L-ARILO (R⁸) unido al grupo -CHR⁷-.**



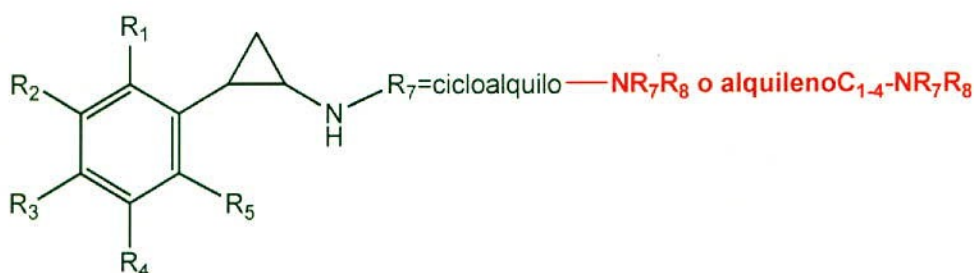
Nuevamente, la persona versada en la materia no tiene ningún incentivo o razón para hacer esto basada en las enseñanzas de D1, ya que el grupo R⁸ es una característica técnica esencial de los compuestos de formula I. No hay ningún indicio en D1 que permita a la persona versada en la materia, creer que este grupo R⁸ podría ser removido sin tener un impacto en las propiedades del compuesto resultante.

- 3) **Paso 3:** desde el compuesto obtenido en el paso 2, **remover el grupo metileno que se une el grupo cicloalquilo con el grupo NH y conectar directamente el cicloalquil con el grupo NH.**



Nuevamente, la persona versada en la materia no tiene ningún incentivo o razón para hacer esto basada en las enseñanzas de D1, pues el grupo metileno enlazador es una característica esencial de los compuestos de fórmula I y no es una característica opcional que podría sugerir a la persona versada en la materia omitirlo.

- 4) **Paso 4:** comenzando desde el compuesto obtenido en el paso 3, **introducir un sustituyente amino R^3 en el grupo cicloalquilo.**



Nuevamente, no hay ninguna evidencia en D1 que sugiera a la persona versada en la materia a adicionar el sustituyente amino R^3 al anillo de cicloalquilo, ya que D1 no menciona que R^7 =cicloalquilo podría ser sustituido, mucho menos que puede ser sustituido con un grupo NR^7R^8 o -alquilenoc₁₋₄- NR^7R^8 (con R^7 y R^8 siendo definidos como en la nueva reivindicación 1).

Así pues, no hay ninguna enseñanza en el documento D1 que motivaría a la persona versada en la materia a modificar las revelaciones de D1 de acuerdo a los pasos 1 a 4 respectivamente para terminar con los compuestos de la presente invención.

Por otro lado, debe ser considerado que el problema a ser resuelto por la presente invención no fue solamente proveer compuestos con una actividad inhibitoria potente contra LSD1 sino compuestos potentes con una alta selectividad por la inhibición LSD1 que es desprovista de actividad al receptor MAO-A. Como fue establecido en la página 2 de la presente solicitud, la inhibición de MAO-A puede causar efectos secundarios no deseables

(como por ejemplo, efectos neurológicos, interacciones dietarias potencialmente letales e interacción con medicamentos.

Los inventores de la presente invención han descubierto de manera sorprendente que los compuestos definidos en el capítulo reivindicatorio modificado presente en este memorial, **proveen dicho perfil de actividad favorable**. Como se puede observar en la tabla a), los compuestos reclamados en la presente invención exhiben una muy alta potencia con concentración requerida para inhibición máxima media (50%) de LSD1 (IC50) en el rango nanomolar (15 nM a 292 nM). Además y muy importante, todos estos compuestos son prácticamente desprovistos de actividad contra MAO-A (IC50 > 100 µM). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son altamente selectivos para LSD1 sobre MAO-A.

Ejemplo No.	MAO-A (IC50 - µM)	LSD1 (IC50 - µM)
1	>100	0.017
2	>100	0.135
3	>100	0.292
4	>100	0.033
5	>100	0.015
15	>100	0.081
16	>100	0.148
17	>100	0.062
18	>100	0.045
19	>100	0.068
22	>100	0.066
26	≈100	0.051
27	>100	0.027
28	>100	0.037
29	>100	0.036
31	>100	0.035
32	>100	0.037
40	>100	0.034

Tabla a). Datos extraídos de la Tabla 2 de acuerdo a los ejemplos 109 y 110 de la solicitud presentada.

Contrario a esto, los compuestos como son mostrados en D1 no muestran dicho perfil de actividad favorable. La tabla 1 en las paginas 143-145 de D1 igualmente muestra valores IC50 para la actividad inhibitoria de MAO-A y LSD1. Como es evidente de inmediato, **los compuestos de D1 exhiben una actividad inhibitoria substancialmente alta en el receptor MAO-A con valores IC50 tan bajos como 1 μ M y una selectividad substancialmente disminuida y son por lo tanto menos seguros que los compuestos presentados en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.**

Fue una contribución de los inventores de la presente invención descubrir que la combinación particular de características estructurales de los compuestos definidos en las presentes reivindicaciones, particularmente de las fracciones D que tienen un sustituyente amino R³ y directamente enlazado al grupo ciclopropil-NH, proveen una actividad favorable y un perfil seguro. No hay ninguna insinuación o sugerencia en todo el documento D1 o en cualquier estado del arte previo, que la modificación de la fracción D teniendo un sustituyente amino en R³ siendo directamente unido al grupo ciclopropil-NH, como se encuentra en la presente invención, pueda mejorar la selectividad versus el receptor MAO-A mientras mejora o por lo menos retiene la potente actividad en contra de LSD1.

Ahora bien, el señor Examinador considera carente de nivel inventivo a la reivindicación 64, sin embargo me permito mencionar que tal como se enunció en el numeral 2.1 del presente memorial, dicha reivindicación ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

A la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de la las enseñanzas del documento D1, los novedosos compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de la desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1), objeto de la presente invención, es claro que el documento de la anterioridad no puede de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, especialmente como es reclamada dentro del capítulo reivindicatorio presentado, no solamente es clara y se encuentra sustentada en la descripción, sino que además presenta nivel inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **64535** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

Es así como, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento D1, se estableció de manera incontrovertible que los novedosos compuestos derivados de (hetero)arilciclopropilamina de fórmula I con actividad inhibitoria de la desmetilasa específica de lisina-1 (LSD1) en estudio, de ninguna manera es anticipada por las enseñanzas de dicho documento, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

Como consecuencia de lo anterior, me permito resaltar que dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene el Artículo 18 de dicha Decisión.

III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y de los argumentos presentados y revocar la Resolución Número **64535**, para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado junto con mi solicitud de patente de 20 de Mayo de 2014.

V. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,

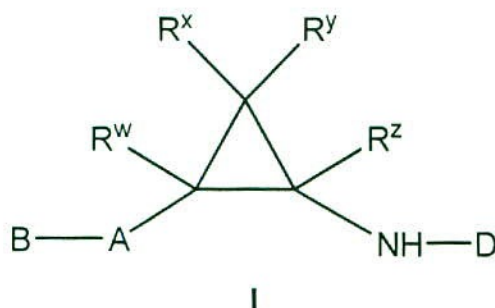


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



en donde:

A es fenilo, sustituido o no sustituido con uno o más R^1 ;

B es hidrógeno;

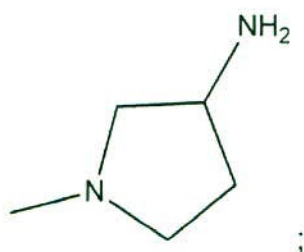
D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de C, en donde dicho grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R^3 y además esta opcionalmente sustituido con un R^4 ;

cada R^1 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$, y -alquilenos $C_{1-4}-NR^7R^8$;

R^4 es alquilo C_{1-4} ;

cada R^7 y cada R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} , o R^7 y R^8 están unidos entre sí para formar, junto con el átomo N al que están unidos, un grupo de fórmula

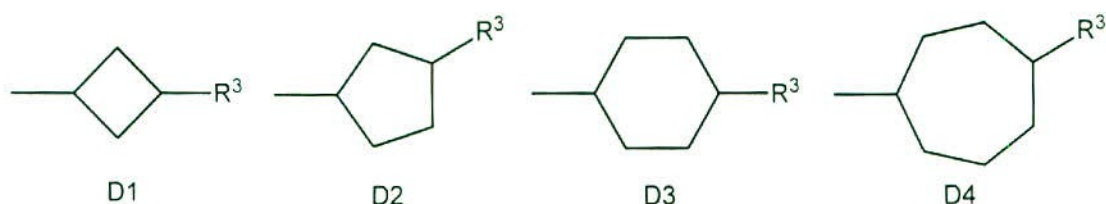


R^W , R^x , R^y y R^z son hidrógeno;

en donde los sustituyente $-A-B$ y $-NH-D$ en la fracción del ciclopropil se encuentran en configuración trans;

o una sal o solvato del mismo;

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D se selecciona de D1, D2, D3 y D4:



en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D1, el anillo ciclopentilo comprendido en D2, el anillo ciclohexilo comprendido en D3 y el anillo cicloheptilo comprendido en D4 no está o está sustituido con un R^4 .

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es

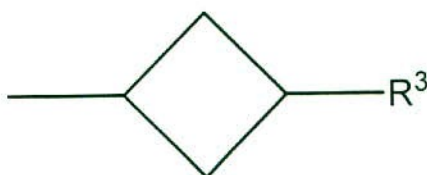


en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está sustituido con un R^4 .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es

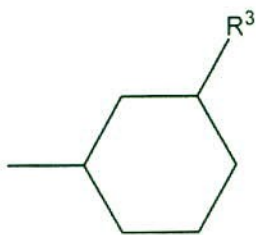


6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, en donde el grupo cicloalquilo tiene un sustituyente R^3 .
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o 6 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, o 6, en donde el grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono que forma parte de D es un grupo ciclohexilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es



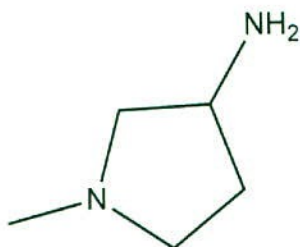
en donde el anillo ciclobutilo comprendido en D no está o está sustituido con un R^4 .

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde D es



en donde el anillo ciclohexilo comprendido en D no está o está opcionalmente sustituido con un R^4 .

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde R^3 se selecciona de $-NR^7R^8$.
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en donde R^7 y R^8 cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en donde R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno.
13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en donde $-NR^7R^8$ es un grupo de la fórmula:



14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 13 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde A está sustituido con 1 o 2 grupos R^1 .
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde A está sustituido con 1 grupo R^1 .
16. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 13 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde A no está sustituido con ningún R^1 .

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona de:

N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (R)-1-(4-(((trans)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil)pirrolidin-3-amina;
 N1-metil-N4-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 1-metil-N4-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 4-(aminometil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina;
 N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,3-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(o-tolil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-(2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(o-tolil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(4-metoxifenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(2-fluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 N1-((trans)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina;
 (cis)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (cis)-N1-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 (trans)-N1-((1S,2R)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina;
 y sales y solvatos de los mismos.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (cis)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (trans)-N1-((1S,2R)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (cis)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, o una sal o solvato del mismo.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es 4-(aminometil)-N-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexanamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-((trans)-2-fenilciclopropil)ciclobutan-1,3-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es N1-metil-N4-(((trans)-2-fenilciclopropil)ciclohexan-1,4-diamina, un estereoisómero ópticamente activo del mismo, o una sal o solvato del mismo.
26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 18, o 23 a 25 o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, o 23 a 25, en donde el compuesto es un estereoisómero ópticamente activo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 108970

Bogotá D.C., Octubre 05 de 2015 - 18:08:37

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	467196682	05/10/2015	13.758.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		132.000.00	132.000.00
			\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-108123- -00010-0000

Fecha: 2015-10-28 17:12:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 15

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

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

Octubre 5 de 2015 - 18:09:49