

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2017/0000211

Asunto: Solicitud de patente para: COMPUESTOS DERIVADOS DE AMIDAS O AMINAS Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LOS MISMOS, ACTIVOS COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES SIGMA-1

Solicitante: CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE (CHRU)
UNIVERSITE DE LILLE 2 DROIT ET SANTE

Fecha de solicitud: 10 DE ENERO DE 2017

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado/a de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 13252, notificado por fijación en lista el 08 de noviembre de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 12 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 12 a 16 y 18;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 12 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 1 a 11 y 17, respectivamente;
- se reemplaza la expresión *“una composición de diagnóstico de formación de imagen”* por *“Una composición de diagnóstico de imágenes”* en el preámbulo de la nueva Reivindicación 12;

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002 - COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- se actualizan las dependencias de acuerdo con las modificaciones mencionadas.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

El Examinador señala que el título de la presente invención no corresponde con el objeto de la solicitud y se refiere a materia no patentable.

Teniendo en cuenta las amables sugerencias del Examinador, el título de la invención ha sido modificado de tal forma que ahora lee:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE AMIDAS O AMINAS Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LOS
MISMOS, ACTIVOS COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES SIGMA-1”

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO A MATERIA NO PATENTABLE

El Examinador señala que la Reivindicación 12 corresponde a materia no patentable puesto que reclama un uso. En respuesta, quisiera señalar que dicha reivindicación fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio. Por lo tanto, pido que se tenga por superada la objeción al respecto.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a la objeción acerca de la supuesta falta de concisión de la Reivindicación 1, quisiera señalar que un inventor está en todo su derecho de reclamar protección para la

totalidad el concepto inventivo desarrollado, el cual en este caso corresponde al compuesto de Fórmula I reclamado en la Reivindicación 1 de la presente invención, el cual se encuentra debidamente soportado por los 37 ejemplos del Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que, dentro del ámbito de las patentes es un hecho conocido que los ejemplos específicos son únicamente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la invención desarrollada. Así entonces, no existe obligación alguna de realizar una limitación exclusivamente a las modalidades o compuestos que se encuentren probados o sustentados en los ejemplos. Más específicamente, la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (Guía de la SIC) en su numeral 2.7.2 establece que:

“...la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción.”¹

Por lo tanto, restringir adicionalmente el número de sustituyentes en el compuesto reclamado, limitaría injustificadamente el alcance de la protección al cual el inventor tiene derecho. De hecho, el uso del término “*alquilo*” en la definición del sustituyente R² reclamados en la presente invención corresponde a generalizaciones razonables de los ejemplos específicos revelados dentro del Capítulo Descriptivo.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.7.2.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

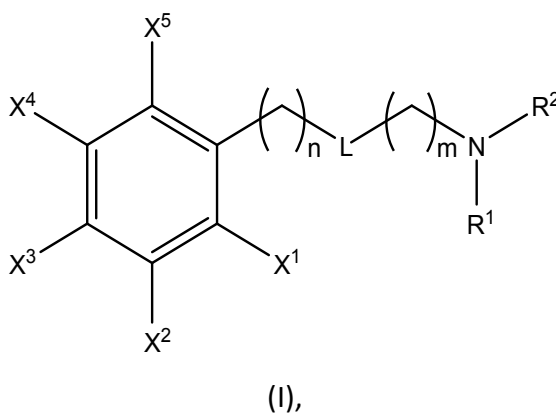
El Examinador considera el siguiente documento como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20130274233A1	<i>"Modulators of hedgehog signaling pathway"</i>	17 de octubre de 2013

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala que la Reivindicación 22 de la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador debido a lo siguiente:

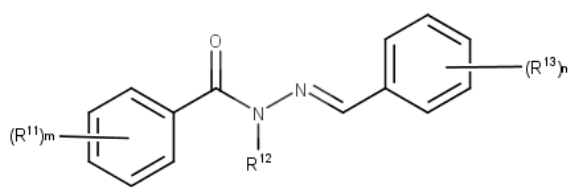
En primer lugar, me permito señalar que la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



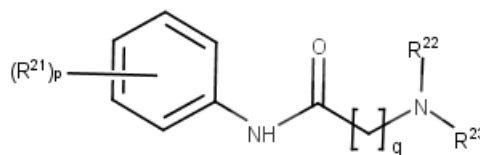
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X^1 y X^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-C4, haloalquilo de C1-C4, ciano, nitro, di(alquilo de C1-C4)amino, $-NHCOOR'$, y $-COOR'$, en donde R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo; X^2 , X^3 , X^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, alquilo de C1-C4,

haloalquilo de C1-C4, alcoxi de C1-C4, ciano, nitro, di(alquilo de C1-C4)amino, $-\text{NHCOOR}'$, y $-\text{COOR}'$, en donde $\mathbf{R}'$ es metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo; con la condición de que al menos una de $\mathbf{X}^1$, $\mathbf{X}^2$, $\mathbf{X}^3$, $\mathbf{X}^4$, $\mathbf{X}^5$ no sea hidrógeno y que al menos una de $\mathbf{X}^2$, $\mathbf{X}^3$, $\mathbf{X}^4$ no sea alcoxi de C1-C4; $\mathbf{L}$ es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, o $-\text{NH}-$; $\mathbf{n}$ es 0, 1 o 2; $\mathbf{m}$ es 1, 2, 3, 4 o 5; $\mathbf{R}^1$ es H o alquilo, y $\mathbf{R}^2$ es arilalquilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilalquilo de 5 o 6 miembros, en donde el radical cíclico de dicho arilalquilo o cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; oR^1 y $\mathbf{R}^2$ forman junto con el átomo de nitrógeno que están unidos a un grupo heterocíclico de 5 miembros que se fusiona con un grupo arilo de 5 o 6 miembros y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C1-C3, preferiblemente metilo, y en donde el radical heterocíclico resultante está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

Por otra parte, D1 se relaciona con compuestos útiles para modular la vía de señalización de Hedgehog. En particular, D1 revela compuestos de Fórmula (I) y de Fórmula (II):

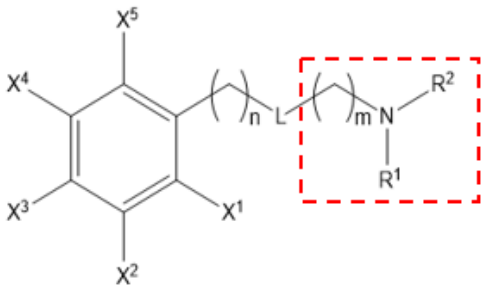
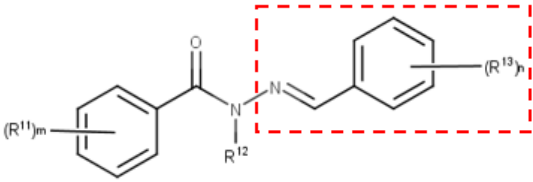


Fórmula I



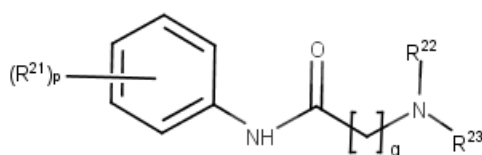
Fórmula II

Sin embargo, contrario a la opinión del Examinador, los compuestos de la presente invención no solo difieren de los compuestos de Fórmula (II) de D1 en que no comprenden un grupo $-\text{N}=\text{CH}-\text{Ph}-(\text{R}^{13})_n$ (ver recuadro rojo), sino además en el hecho de que los compuestos de D1 son activos hacia dianas biológicas diferentes. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son activos como moduladores de los receptores Sigma-1 y los compuestos de D1 son activos como moduladores de la vía de señalización de Hedgehog. Por lo tanto, D1 no debería ser considerado como relevante para la presente invención debido a que soluciona un problema técnico diferente.

Fórmula I de la presente invención	Fórmula I of D1
	

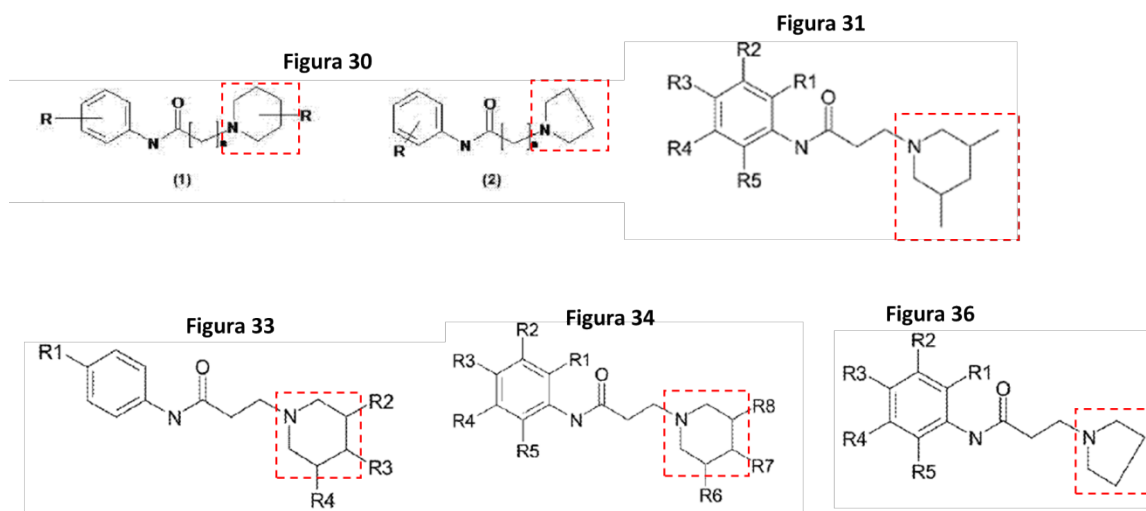
Teniendo en cuenta lo anterior, el efecto técnico asociado a las diferencias estructurales mencionadas se evidencia en las Tablas 2 a 4 de la sección de Ejemplos del Capítulo Descriptivo, en donde los compuestos de la presente invención resultan tener una potente actividad como moduladores, en particular agonistas, en la actividad del receptor Sigma-1, con una buena selectividad sobre el receptor Sigma-2.

Por otra parte, D1 revela compuestos de Fórmula (II), en donde la definición de los sustituyentes R^{22} y R^{23} se solapa con el alcance de la definición d R^1 y R^2 de los compuestos de la presente invención.



Fórmula (II) de D1

Sin embargo, ninguno de los ejemplos d D1 revela un compuesto en donde la definición de los sustituyentes R^{22} y R^{23} se solape con el alcance de la definición d R^1 y R^2 de los compuestos de la presente invención. De hecho, todos los Ejemplos descritos en las Figuras 30, 31, 33, 34 y 36 son compuestos en donde R^{22} y R^{23} forman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, el cual no se encuentra fusionado con un grupo arilo de 5 a 6 miembros, tal y como se puede observar en los recuadros rojos a continuación:



Considerando lo anterior, D1 no revela ningún compuesto de Fórmula (II) que se encuentre dentro del alcance de los compuestos de Fórmula I de la presente invención.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no hubiera estado motivada, en primer lugar, empezar desde los compuestos de Fórmula (I) de D1 para obtener moduladores de la actividad del receptor Sigma-1, ya que en D1 estos compuestos son revelados como derivados de DY131 y fueron ensayados como moduladores de la vía de señalización de Hedgehog.

Adicionalmente, la persona medianamente versada en la materia no hubiera estado motivada a hacer la modificaciones estructurales en la Fórmula (I) de D1 incluyendo el grupo alquilenamina de los compuestos de Fórmula (II) en los compuestos de benzamida de Fórmula (I) para llegar a la estructura específica de los compuestos reclamados en la presente invención, ya que ninguno de los compuestos de Fórmula (II) en donde la definición de los sustituyentes R^{22} y R^{23} se solapa con el alcance de la definición de R^1 y R^2 de los compuestos de la presente invención se revela en D1. Asimismo, la persona medianamente versada en la materia no hubiera esperado que dichos compuestos hubieran sido potentes como moduladores de la actividad del receptor Sigma-1, con una buena selectividad sobre el receptor Sigma-2.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando

“(...) 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”.

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención de las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que un compuesto químico o una composición química tienen nivel inventivo cuando el compuesto o la composición tienen una estructura inesperada o cuando estos presentan un efecto técnico inesperado. En el presente caso, nada en D1 hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a hacer las modificaciones estructurales en la Fórmula (I) de D1 incluyendo el grupo alquilenamina de los compuestos de Fórmula (II) en los compuestos de benzamida de Fórmula (I) para llegar a la estructura específica de los compuestos reclamados en la presente invención, esperando que hubieran sido potentes como moduladores de la actividad del receptor Sigma-1, con una buena selectividad sobre el receptor Sigma-2.

Por lo tanto, considero que las Reivindicaciones 2 a 12 también son inventivas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1, presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, presentan nivel inventivo.

Por otra parte, vale la pena resaltar que, los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “análisis hindsight” porque, aunque D1 revela alguna de las características técnicas de la invención, no hay mención o incluso sugerencia alguna en este que hubiera motivado a la persona normalmente versada en la materia a combinar las características estructurales específicas de las Fórmulas (I) y (II) de D1 para llegar a la presente invención, con una expectativa razonable que dicha combinación tuviera los efectos técnicos mencionados anteriormente. En otras palabras, el Examinador simplemente combinó las características estructurales mostradas anteriormente, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención.

Así entonces, las objeciones elevadas por la SIC intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un si se tratara de armar un rompecabezas. De hecho, la simple mención algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona normalmente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos.

Adicionalmente, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era -posible de obtener-, pues esto haría todas las invenciones obvias haría que el sistema de patentes fuera inviable. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis no es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta de sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo.

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 12 reivindicaciones;

Señora Directora,

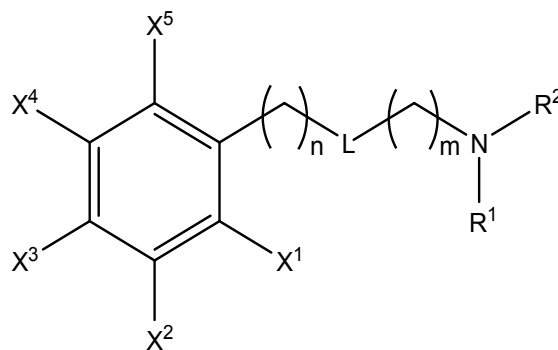
ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un compuesto de Fórmula I:



(I),

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

X^1 y X^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , haloalquilo de C_1 - C_4 , ciano, nitro, di(alquilo de C_1 - C_4)amino, $-NHCOOR'$, y $-COOR'$, en donde R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo;

X^2 , X^3 , X^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, alquilo de C_1 - C_4 , haloalquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , ciano, nitro, di(alquilo de C_1 - C_4)amino, $-NHCOOR'$, y $-COOR'$, en donde R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo; con la condición de que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 no sea hidrógeno y que al menos una de X^2 , X^3 , X^4 no sea alcoxi de C_1 - C_4 ;

L es $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, o $-NH-$;

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^1 es H o alquilo, y

R² es arilalquilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilalquilo de 5 o 6 miembros, en donde el radical cíclico de dicho arilalquilo o cicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; o

R¹ y **R²** forman junto con el átomo de nitrógeno que están unidos a un grupo heterocíclico de 5 miembros que se fusiona con un grupo arilo de 5 o 6 miembros y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₃, preferiblemente metilo, y en donde el radical heterocíclico resultante está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque

n es 0 y **L** se selecciona de -C(O)NH-, -NHC(O)-, -SO₂NH-, preferiblemente **L** es -C(O)NH-; o

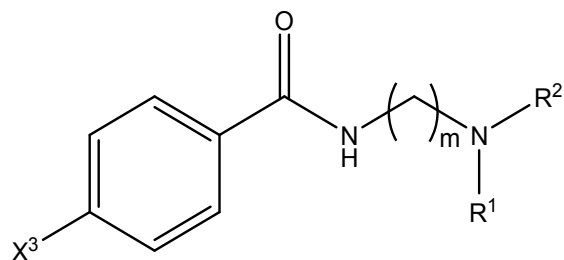
n es 1 y **L** es -NH- o -NHC(O)-.

3. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 o 2 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque **R¹** es metilo.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque **R²** es aril de 5 o 6 miembros-alquilo de C₁-C₂.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque **m** es 2, 3 o 4.

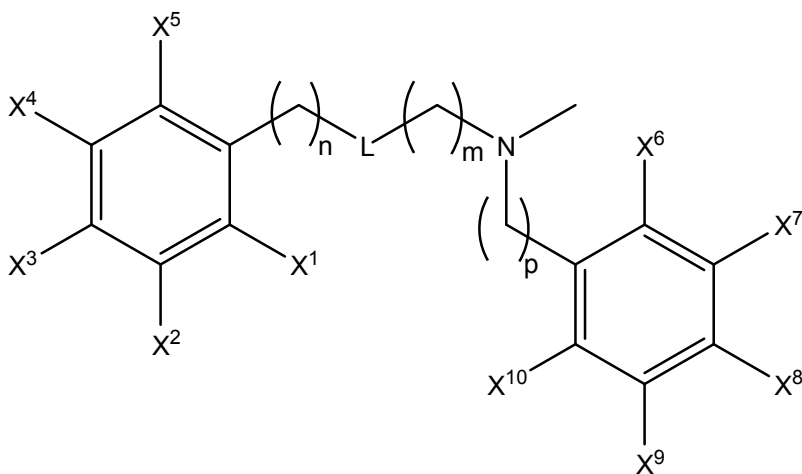
6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque tiene la Fórmula II



II

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde **X³**, **m**, **R¹**, y **R²** son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con la condición de que **X³** no sea hidrógeno.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque tiene la Fórmula III



III

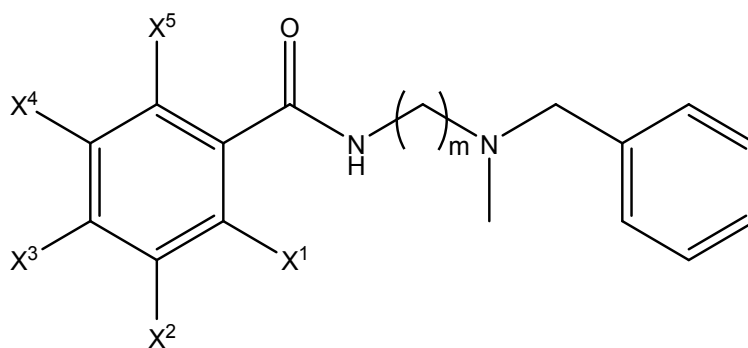
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

X¹, **X²**, **X³**, **X⁴**, **X⁵**, **L**, **n** y **m** son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones anteriores;

p es 1 o 2;

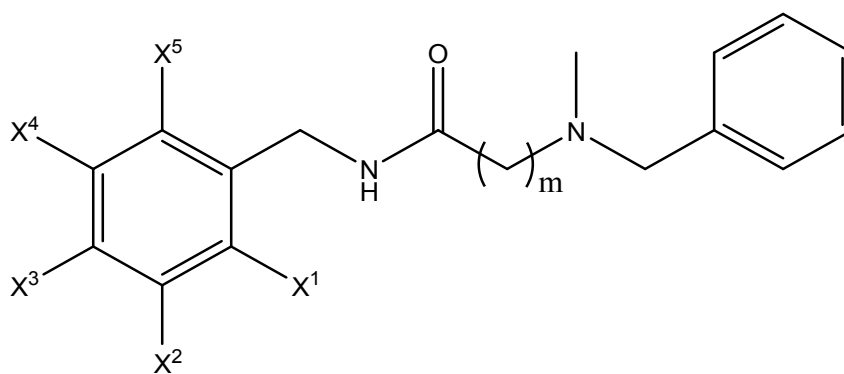
X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halógeno.

8. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque tiene la Fórmula IV



(IV).

9. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque tiene la Fórmula V



(V).

10. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque es seleccionado del grupo que consiste en:

N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-propilbenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-butilobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-*terc*butilobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-trifluorometilbenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-fluorobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-2-clorobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-3-clorobenzamida,
N-[3-(2-(*N*-metilbencil)amino)etil]-4-clorobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-clorobenzamida,
N-[4-(bencilmetilamino)butilo]-4-clorobenzamida,
N-[3-(*N*-metil-2-feniletilamino)propil]-4-clorobenzamida,
N-[3-(isoindolin-2-il)metilamino)propil]-4-clorobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-2-bromobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-2,3-diclorobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-2,4-diclorobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-3,4-diclorobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-3,5-diclorobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-3-metoxibenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-metoxibenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-3-dimetilaminobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-cianobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-nitrobenzamida,
N-(2-(bencil(metil)amino)etil)-3-clorobenzamida,
N-(2-(bencil(metil)amino)etil)-2,4-diclorobenzamida,
N-(2-(bencil(metil)amino)etil)-4-cianobenzamida,

N-(2-(bencil(metil)amino)etil)-4-nitrobenzamida,
N-[3-(bencilmetilamino)propil]-4-clorobencensulfonamida,
4-(bencilmetilamino)-*N*-(4-clorofenil)butanamida,
N-(4-clorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida,
N-(4-nitrobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida,
N-(4-cianobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida,
N-(2,4-diclorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida,
N-(3-clorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamida, y
N-(4-clorobencil)-3-(bencilmetilamino)propanamina.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
12. Una composición de diagnóstico de imágenes que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.