

Doctor
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-
E. S. D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.
Calle 151 No. 18A-34
Oficina 409 Bogotá D.C.
C.P. 110131166 - Colombia
NIT 900.367.556-3
Tel +57 1 526 0350
Tel +57 1 805 1166
Cel +57 320 334 0887
<http://www.tobos.com.co>
tobos@tobos.com.co

Referencia: Expediente No. NC2016/0000664
Solicitud de patente de invención titulada: “Compuestos heteroarilo
bicíclicos sustituidos como agonistas RXR”
Solicitante: CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD.

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR CORREO ELECTRÓNICO OFICIO NO. 5938

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad CONNEXIOS LIFE SCIENCES PVT. LTD., respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

En resumen, el resultado del referido examen de fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE - REIVINDICACIONES

1.1 La Examinadora señala que la reivindicación 21 no es clara puesto que no reclama una característica adicional que no haya sido reclamada en las reivindicaciones 1 a 20.

1.2. En respuesta a esta observación, la solicitante presenta un capítulo reivindicatorio modificado en el cual ha decidido retirar la reivindicación 21.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

2.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, concluyó que el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 21 está afectada por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008030618	“Benzo-Funsed Compounds for Use in Treatment Metabolic Disorder”	13/marzo/2008

D2	EP0098591	“Neue Heterocyclische Verbindungen Und Diese Enthaltende Rodentizide”	18/enero/1984
----	-----------	---	---------------

En cuanto a la reivindicación 1, la Examinadora considera que:

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de formula I, útiles para el tratamiento de desórdenes metabólicos (Párrafo [002]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en los dos radicales metilo unidos al ciclohexano del anillo bicíclico fusionado, el heteroátomo W y el sustituyente Y como enlace que une el anillo aromático con el grupo carboxilo.

El efecto que se logra por el hecho de incluir en los dos radicales metilo unidos al ciclohexano del anillo bicíclico fusionado y el sustituyente Y, es que compuestos alternativos agonistas de receptores RXR útiles en el tratamiento de condiciones que pueden ser tratadas por medio de la activación de estos receptores.

(...)

Sin embargo, la utilización de los dos radicales metilo unidos al ciclohexano del anillo bicíclico fusionado y el sustituyente Y, para obtener compuestos alternativos agonistas de receptores RXR útiles en el tratamiento de condiciones que pueden ser tratadas por medio de la activación de estos receptores, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos de formula I y su uso donde los radicales metilo están unidos al ciclohexano del anillo fusionado y el grupo carboxilo (R2) está enlazado directamente al arilo R1. (Reiv. 1) (Pág. 1, líneas 10–24).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría de los dos radicales metilo unidos al ciclohexano del anillo bicíclico fusionado, el heteroátomo W y el sustituyente Y del documento D2 en los compuestos divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia”.

Adicionalmente, la Examinadora señala que las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no reclaman alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual considera que no tienen nivel inventivo.

2.2. Argumentos a favor del nivel inventivo de la invención

2.2.1. El requisito de nivel inventivo se encuentra definido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la siguiente manera:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

La presente invención cuenta con nivel inventivo frente a las enseñanzas divulgadas en D1 y D2 debido a que dichas enseñanzas no llevan de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud y mucho menos se puede prever su resultado.

2.2.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones, establece lo siguiente con respecto al requisito de nivel inventivo:

“Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema.”¹

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Página 130.

El conjunto de enseñanzas que señala la Examinadora en este caso, no lleva a la solución propuesta por la solicitud, puesto que en esta invención se requirió corroboración para determinar la actividad biológica de los compuestos de heteroarilo bicíclicos sustituidos para actuar como agonistas de RXR.

2.2.3. El documento D1 se refiere a compuestos de cicloalcano benzo-fusionado para el tratamiento de desórdenes metabólicos relacionados con el nivel de insulina en el organismo. La solicitante señala que este documento reclama una actividad biológica de dichos compuestos como moduladores del receptor GPR40 (párrafo [0200] a [0204]), el cual se encuentra involucrado en la regulación de la secreción de insulina (párrafo [003]).

En contraste, los compuestos reclamados en la presente solicitud son moduladores de RXR (receptor X retinoide), los cuales tienen un mecanismo de acción completamente diferente en comparación con el mecanismo de acción de los compuestos divulgados en D1. El ácido retinoico regula la expresión genética y tiene un papel vital en la regulación de la salud tisular y la respuesta inflamatoria, por lo cual, entre las condiciones que pueden ser tratadas mediante la activación de RXR se encuentran cánceres, trastornos dermatológicos, trastornos del sistema respiratorio y pulmonar, trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades renales, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

2.2.4. Adicionalmente, los compuestos reclamados en D1 presentan diferencias estructurales en comparación con los compuestos reclamados en la presente solicitud. Una de las principales diferencias es que D1 reclama compuestos de cicloalcano benzo-fusionados, es decir, incluyen un anillo de benceno fusionado a un ciclohexano, mientras que los compuestos objeto de la presente invención se relacionan con compuestos que tienen una porción de cicloalcano de heteroarilo fusionado, la cual consiste de un ciclohexano fusionado a un ciclopentadieno doblemente sustituido. Asimismo, comparando los compuestos estudiados en D1 (Tabla 1, página 197 a 222), con los compuestos estudiados en la presente solicitud (Tabla 1, página 240 a 267), se pueden ver con mayor claridad las diferencias estructurales entre los compuestos reclamados en D1 y los compuestos objeto de la presente invención.

2.2.5. Por otro lado, la presente solicitud presenta evidencia suficiente que sustenta el nivel inventivo de los compuestos heteroarilo bicíclicos sustituidos como agonistas RXR. La actividad biológica de los compuestos reclamados fue evaluada a través de estudios de expresión genética en células HepG2, células C2C12 y células 3T3 L1; ensayo de transactivación, ensayos in vitro para la Enfermedad de Alzheimer, análisis del impacto del agonista RXR sobre la línea células de cáncer pancreático, líneas celulares de cáncer de mama y líneas celulares de leucemia; así como ensayos in vivo en ratas (página 267 a 291).

En contraste, el documento D1 divulga los resultados de ensayos de aequorina basado en células realizados con el fin caracterizar la actividad moduladora de compuestos en la vía de señalización GPR40, así como los resultados de ensayos de secreción de insulina utilizando células humanas y células de roedores (página 195 a 222).

Adicionalmente, D1 no menciona la posibilidad de usar los compuestos de cicloalcano benzo-fusionado como moduladores de receptores diferentes al GPR40, ni sugiere que estos compuestos puedan ser utilizados en el tratamiento de trastornos o enfermedades diferentes a desórdenes metabólicos relacionados con la secreción de insulina.

2.2.6. Con respecto al documento D2, la solicitante señala que la invención allí reclamada se refiere a compuestos de alta toxicidad utilizados como rodenticidas. Este documento no hace referencia a compuestos agonistas del receptor RXR ni menciona el uso de los compuestos reclamados en el tratamiento de enfermedades metabólicas, neurodegenerativas, renales, entre otras. Por lo tanto, la solicitante considera respetuosamente que esta referencia no es relevante como estado de la técnica para la presente solicitud, puesto que una persona normalmente versada en la materia no se vería motivada a utilizar este documento de manera individual, ni en combinación con D1, como referencia para desarrollar los compuestos agonistas de RXR reclamados en la invención.

Asimismo, los compuestos divulgados en D2 son estructuralmente distintos a los compuestos de la presente solicitud, puesto que tienen un grupo de enlace de eteno definido ($-\text{CH}=\text{CH}-$) el cual no está presente en los compuestos reclamados en la invención.

2.2.7. Teniendo en cuenta que D1 y D2 no se relacionan con el mecanismo o modo de operación de los compuestos que se reclaman en la presente solicitud, y dado que hay unas marcadas diferencias estructurales en las fórmulas de Markush de la invención comparadas con las fórmulas divulgadas en el estado de la técnica, la solicitante considera que los documentos citados no afectan el nivel inventivo de la solicitud.

Adicionalmente, los compuestos reclamados en la presente solicitud no solo son efectivos en el tratamiento de enfermedades metabólicas, sino también en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, trastornos de la piel, enfermedades asociadas con el metabolismo lipídico, enfermedades renales, enfermedades autoinmunes e inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas, por lo cual cuentan con nivel inventivo frente a las enseñanzas de D1 y D2.

3. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

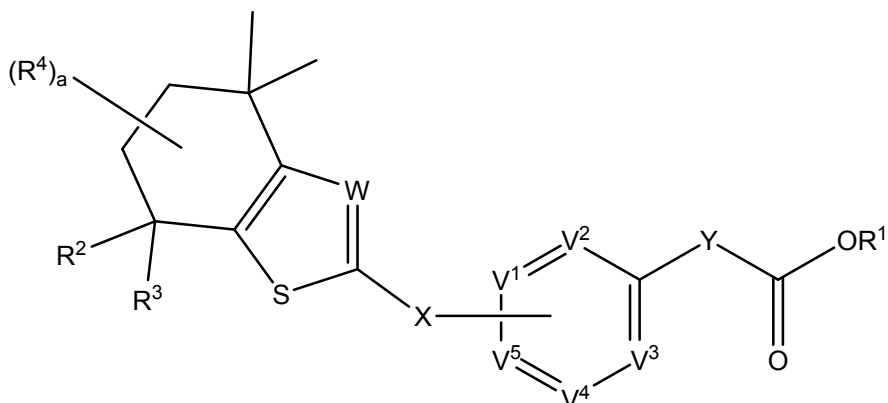
Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS
C.C. 52.223.325 de Bogotá
T.P. 148648

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

donde:

R¹ es H;

R² y R³ son independientemente seleccionados del grupo consistente de H y alquilo C₁-C₆;

cada R⁴ es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, OH, alquilo-C₁-C₁₂, alquilo-C₁-C₁₂ o dos R⁴ en el mismo átomo de carbono cuando se toman en conjunto forman un sustituyente =O o un grupo de fórmula =NOH, o dos R⁴ en átomos de carbono adyacentes cuando se toman en conjunto forman un doble enlace;

a es un entero seleccionado del grupo consistente de 0, 1, y 2;

donde X es seleccionado del grupo consistente de un enlace, -O-, -NR¹⁰-, NR¹⁰C(=O)-, -C(=R¹¹)- y -(CR¹²R¹³)_b-;

donde R¹⁰ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo-C₁-C₁₂, alqueno-C₂-C₁₂, alquino-C₂-C₁₂, haloalquilo-C₁-C₁₂, heteroalquilo-C₂-C₁₂, cicloalquilo-C₃-C₁₂, cicloalquil-C₃-C₁₂-alquilo-C₁-C₁₂, aril-C₆-C₁₈-alquilo-

C_1-C_{12} , SO_3H , $SO_2NR^5R^5$, SO_2R^5 , $SONR^5R^5$, SOR^5 , COR^5 , $COOH$, $COOR^5$, $CONR^5R^5$ y acilo;

donde R^{11} es seleccionado del grupo consistente de O , NR^{14} , NOR^{14} y $CR^{14}R^{15}$, donde cada R^{14} y R^{15} es H , cada R^{12} y R^{13} es independientemente seleccionado del grupo consistente de H , o R^{12} y R^{13} en el mismo átomo de carbono cuando se toman en conjunto forman un residuo cíclico, o R^{12} y R^{13} en átomos de carbono adjacentes cuando se toman juntos, forman un doble enlace,

b es un entero seleccionado del grupo consistente de 0 , 1 , 2 , 3 y 4 ;

V^2 , V^3 y V^4 son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente de N y CR^6 ;

cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H , halógeno, OH , NO_2 , CN , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , alquilo C_1-C_{12} , ;

V^1 y V^5 son seleccionados del grupo consistente de N , CR^7 y CR^8 de modo que uno de V^1 y V^5 sea CR^8 y el otro sea N o CR^7 ; R^7 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H , halógeno, OH , NO_2 , CN , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , OCH_3 , y alquilo C_1-C_{12} , , o R^7 cuando se toma en conjunto con el átomo de carbono al cual está unido forma un residuo cíclico con un sustituyente en X ;

R^8 es un enlace a X ,

Y es un enlace;

W es seleccionado del grupo consistente de N y CR^9 ;

R^9 es seleccionado de H y alquilo C_1-C_6 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde a es 0.

3. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde R^2 y R^3 son alquilo C_1-C_6 .

4. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^2 y R^3 son metilo.

5. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde W es N.

6. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde W es CR^9 .

7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6 donde R^9 es metilo.

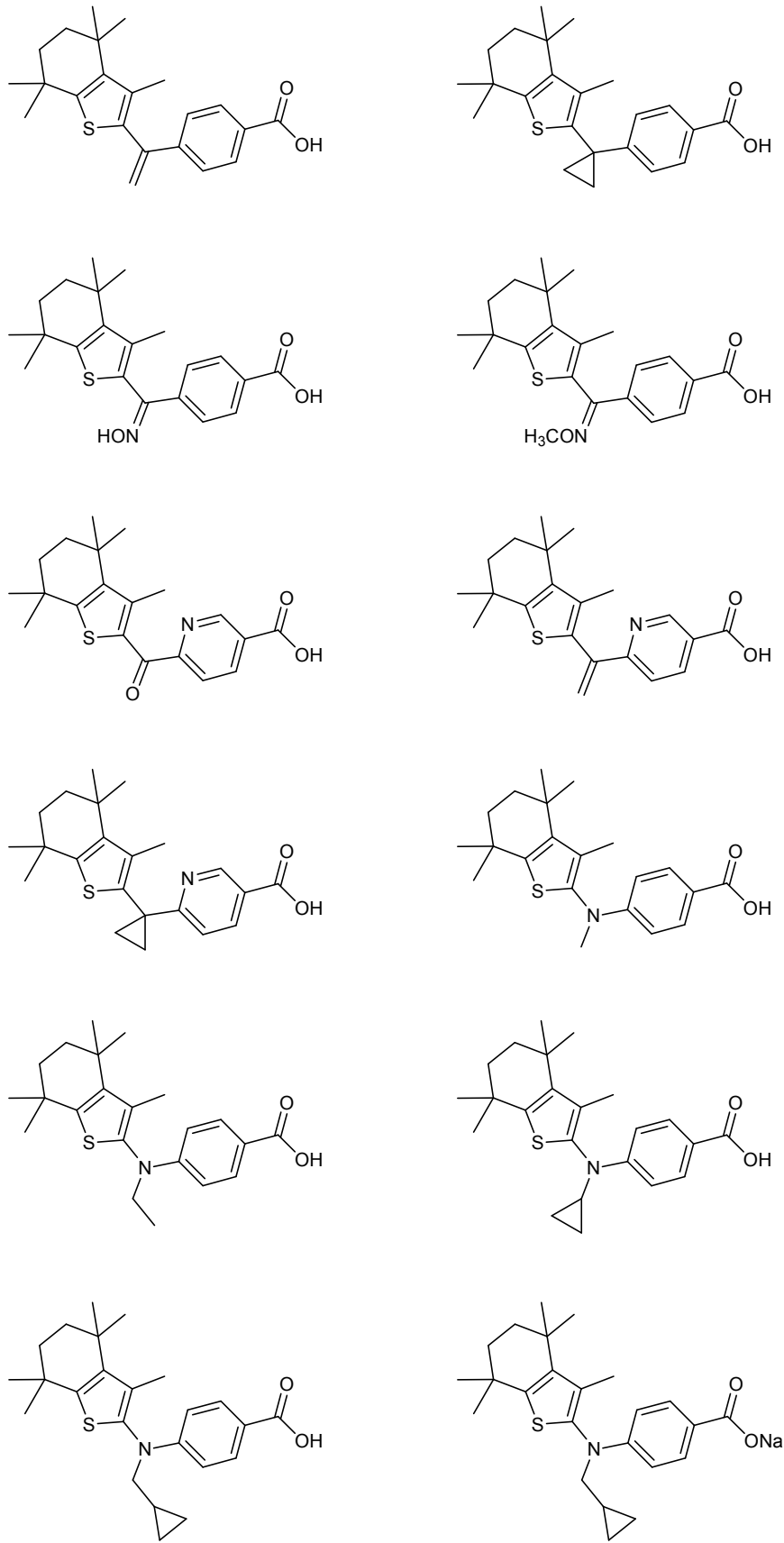
8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde X es $-NR^{10}-$

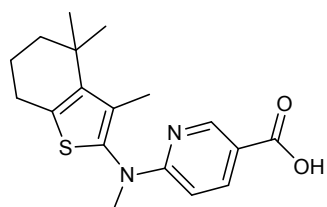
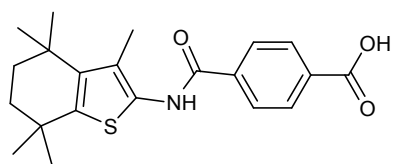
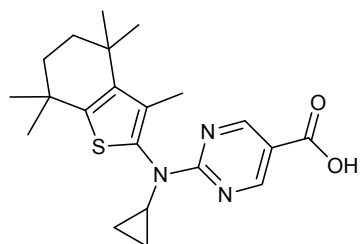
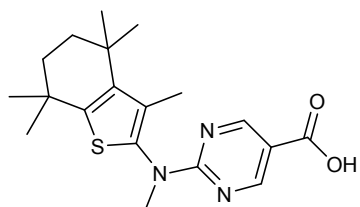
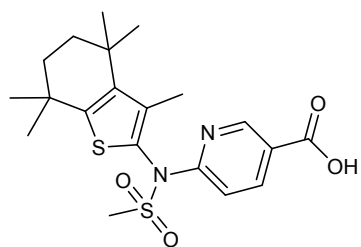
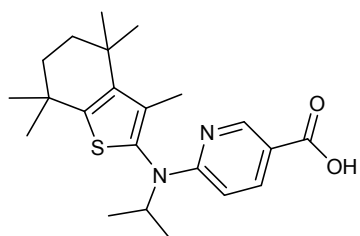
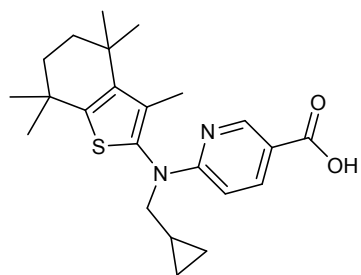
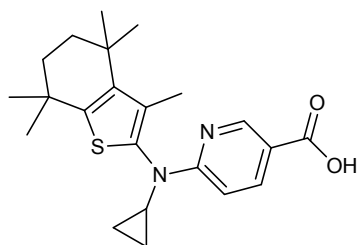
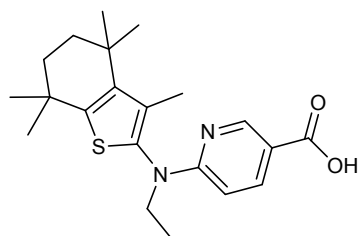
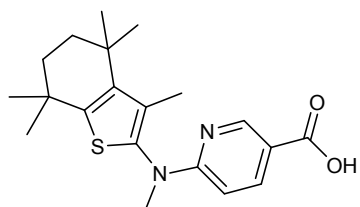
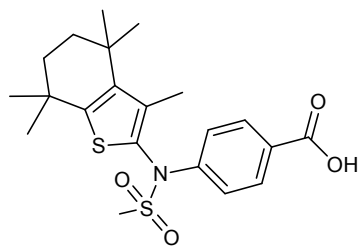
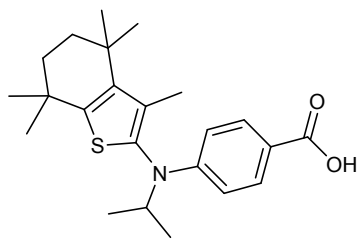
9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 donde R^{10} es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C_1-C_{12} , y cicloalquil- C_3-C_{12} -alquilo- C_1-C_{12} .

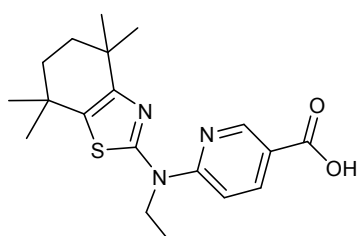
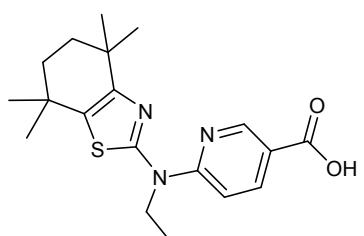
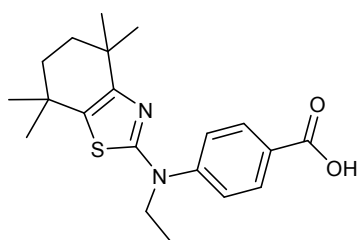
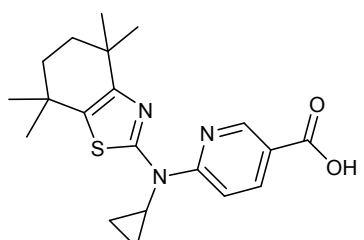
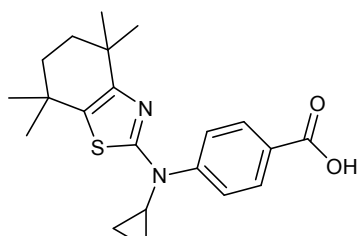
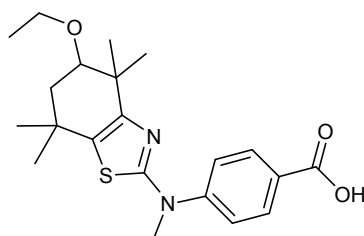
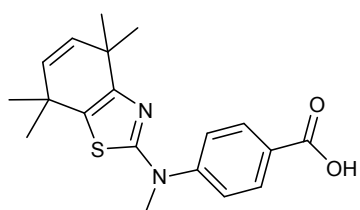
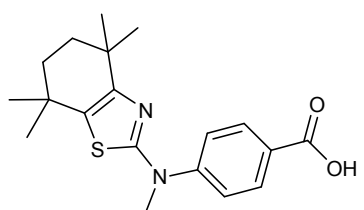
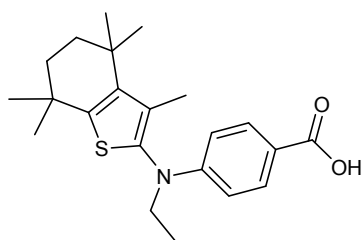
10. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde V^2 es CR^6 .

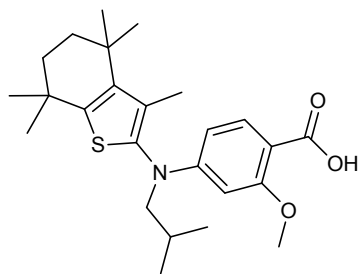
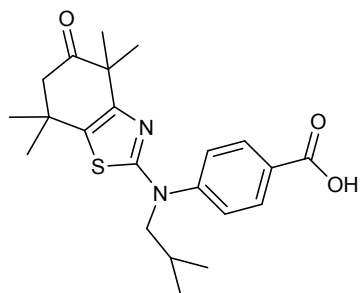
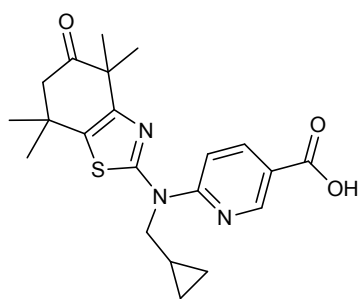
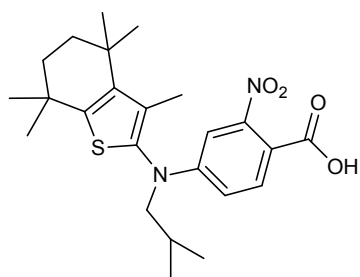
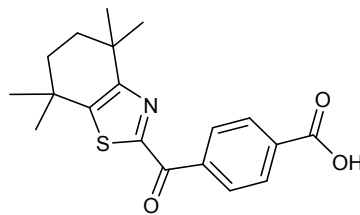
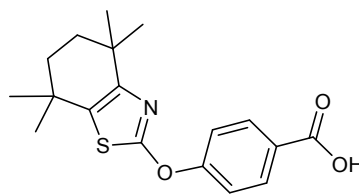
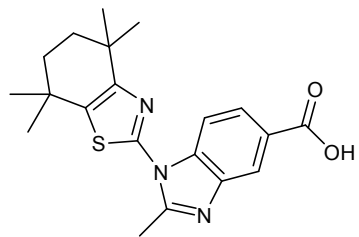
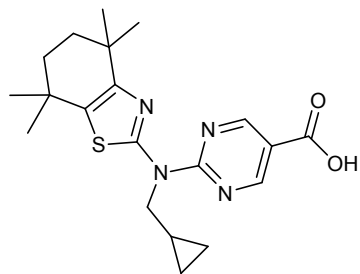
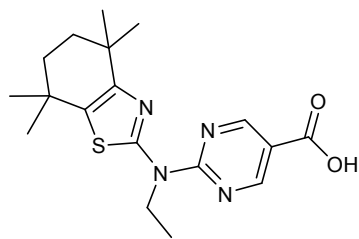
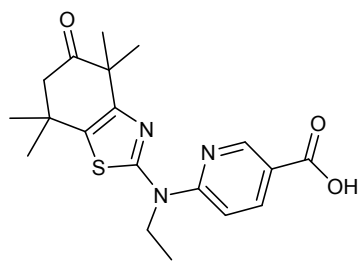
11. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde V^3 es CR^6 .
12. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde V^5 es CR^8 .
13. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde V^4 es CR^6 .
14. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde V^4 es N.
15. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde V^1 es CR^6 .
16. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde V^1 es N.
17. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo C_1-C_{12} y alquiloxi C_1-C_{12} .
18. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , NH_2 , CN, OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 , y OCF_3 .

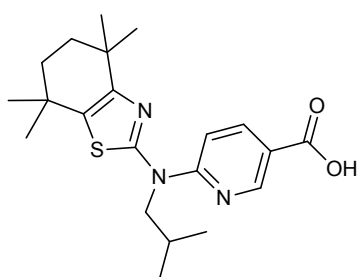
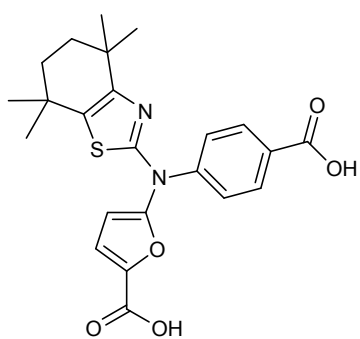
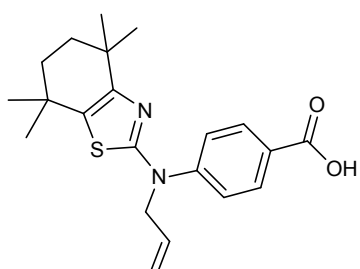
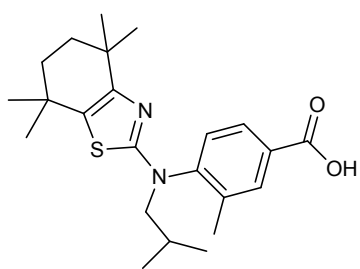
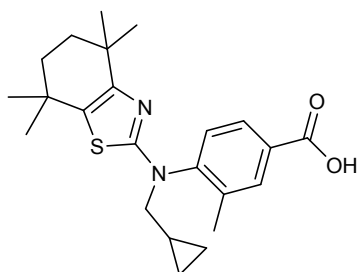
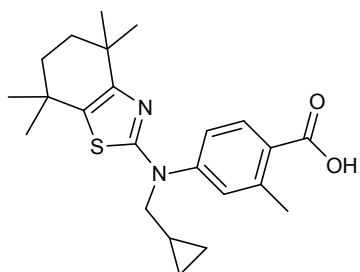
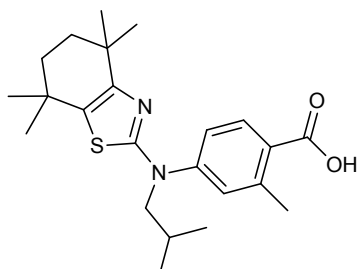
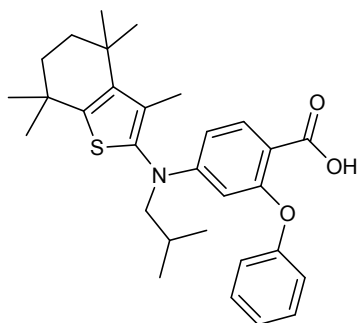
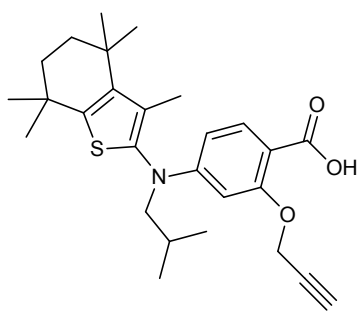
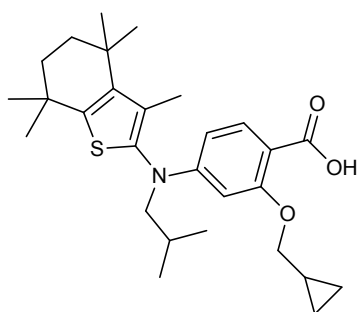
19. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de

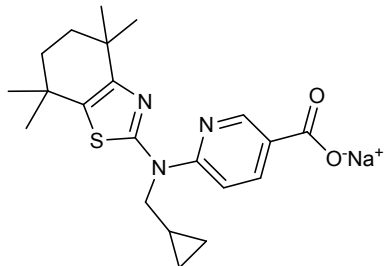
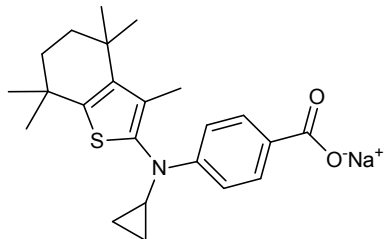
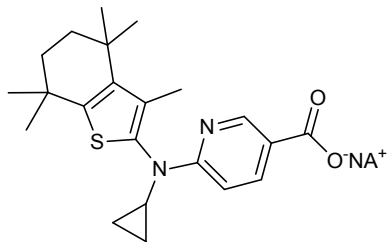
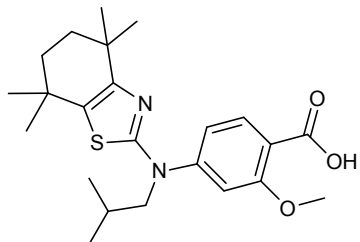
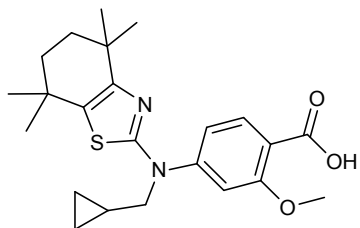
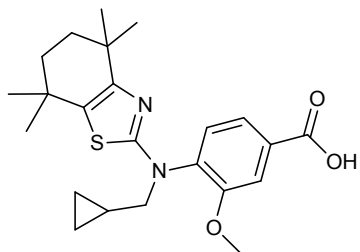
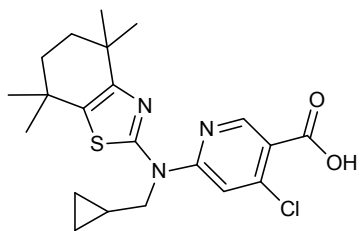
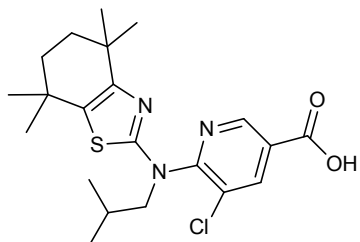
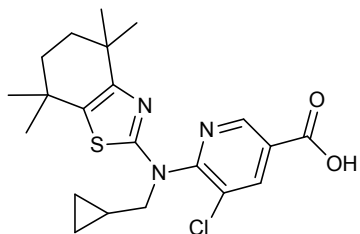
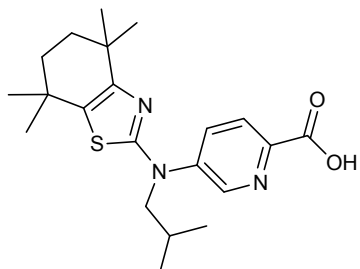
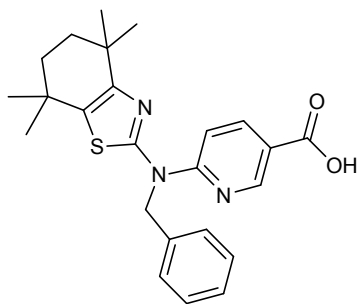
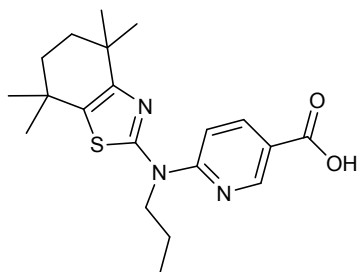


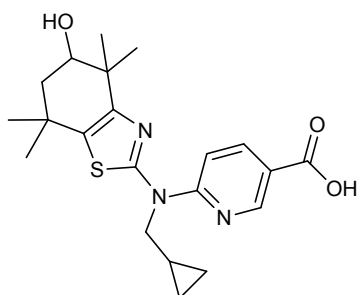
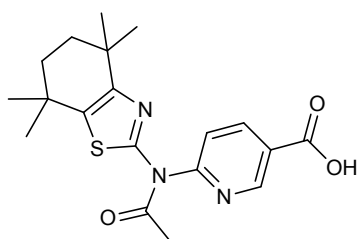
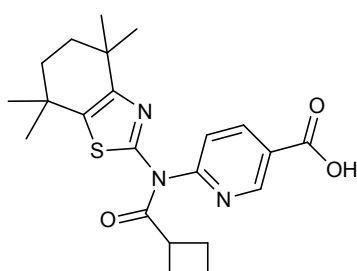
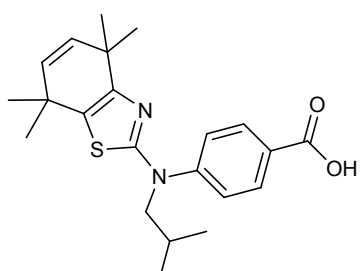
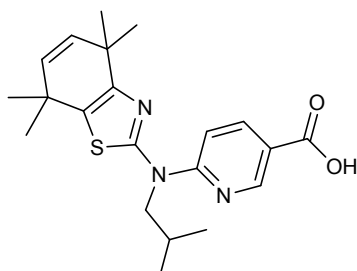
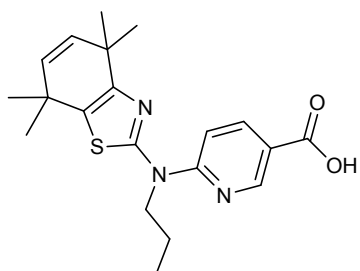
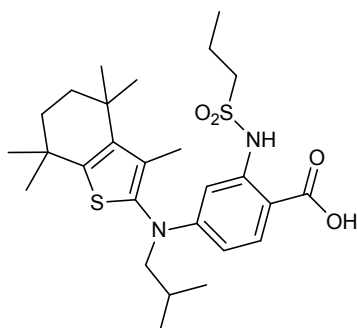
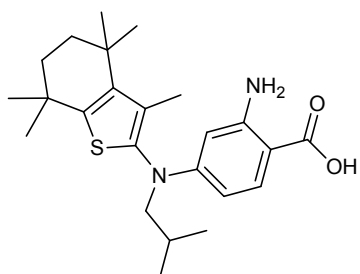
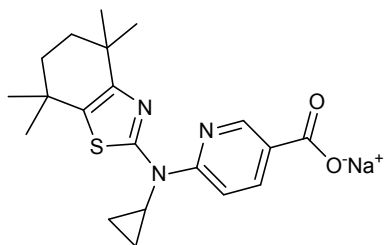
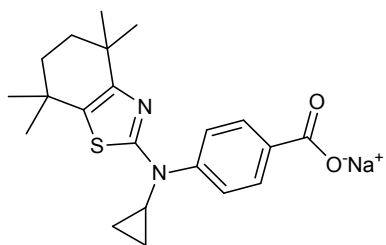


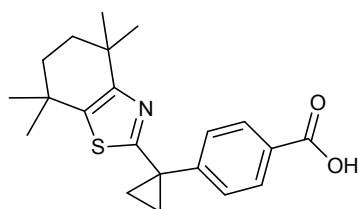
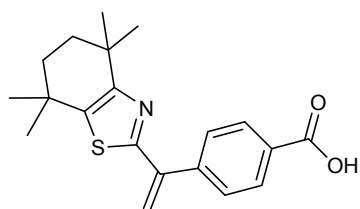
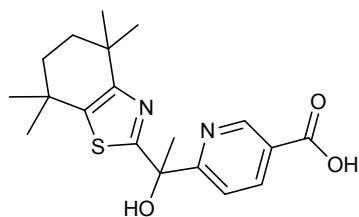
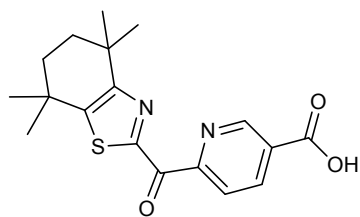
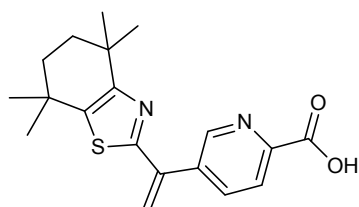
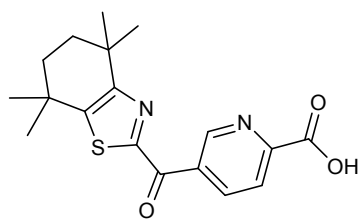
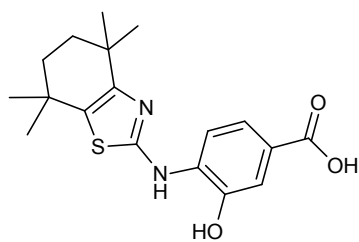
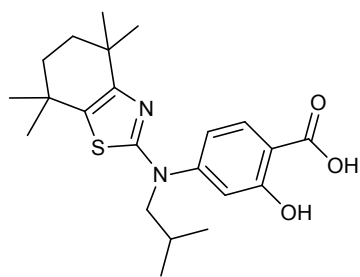
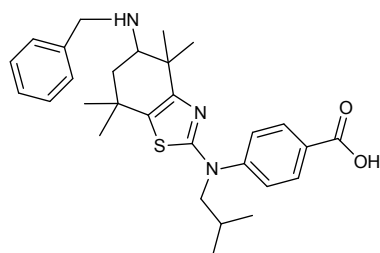
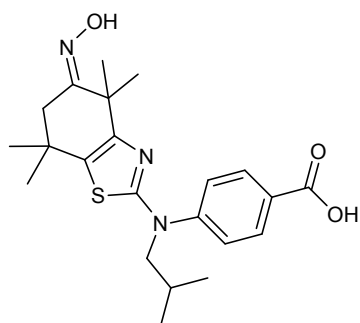
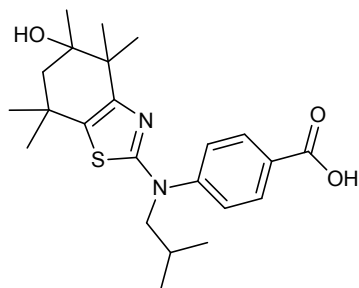
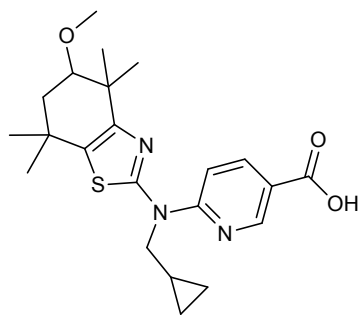


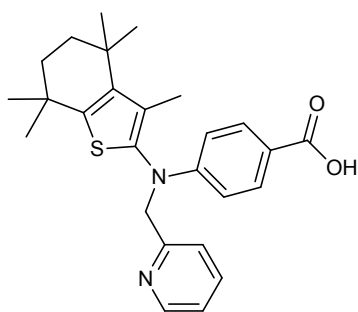
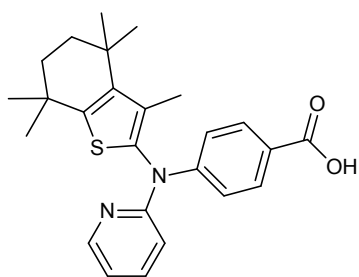
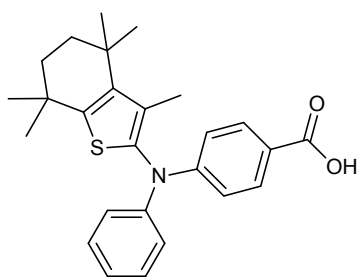
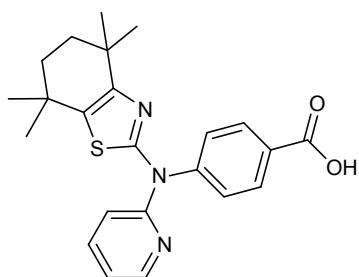
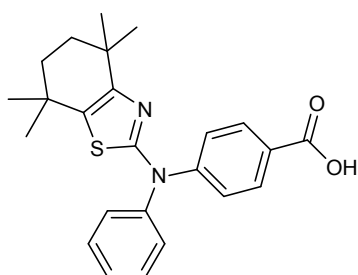
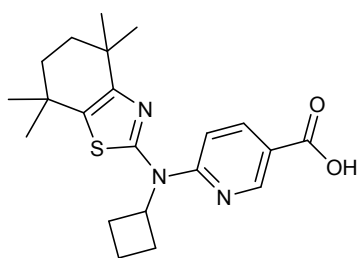












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica incluyendo un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.