

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0008914

Asunto: Solicitud de patente para: COMPUESTOS DERIVADOS DE BENCENOSULFONILÚREAS ASIMÉTRICAS, COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE GRElina Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN

Solicitante: HELSINN HEALTHCARE SA

Fecha de solicitud: 27 de agosto de 2018

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 6735, notificado por fijación en lista el 26 de julio de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 21 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 07 de noviembre de 2018 en respuesta al examen de forma, en donde se realizan los siguientes cambios:

- en la nueva Reivindicación 1 se realizan las siguientes modificaciones:
 - se elimina la definición de CO para el sustituyente X del compuesto de fórmula IV;
 - se limita la definición de R¹ y R² a únicamente H, alquilo C₁₋₃, metoxi, halo u OH, eliminando las definiciones adicionales presentes en el anterior Capítulo Reivindicatorio;
 - se elimina la definición de R¹ y X del Capítulo Reivindicatorio;

- la definición de heteroarilo en el sustituyente R³ se limita a *“heteroarilo nitrogenado y oxigenado de 5 o 6 miembros”*, soporte para esta modificación se puede encontrar en los compuestos incluidos en las páginas 20 a 106 de la Descripción;
- se elimina de la definición de R' los *“heteroarilos”*;
- la definición de heterocicloalquilo en el sustituyente R' se limita a *“heterocicloalquilo nitrogenado y oxigenado de 6 miembros”*, soporte para esta modificación se puede encontrar en los compuestos incluidos en las páginas 20 a 106 de la Descripción;
- se elimina CONH₂ de las definiciones de R⁷ y R⁸;
- se eliminan de la Reivindicación 3 los compuestos H1248, H1249 y H1251.

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 sostiene que título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en las Reivindicación y la Descripción

De esta forma, y de acuerdo con la amable sugerencia del Examinador, el nuevo título de la solicitud se lee como sigue:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE BENCENOSULFONILÚREAS ASIMÉTRICAS, COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE GRElina Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”

Tomando en consideración esta modificación, muy amablemente se solicita al Examinador considerar esta objeción como superada.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a las objeciones de la supuesta falta de claridad del Capítulo Reivindicatorio, me permito llamar la atención del Examinador al capítulo reivindicatorio modificado, con el cual considero se responde a estas objeciones.

El Examinador señala que la Reivindicación 1 no es concisa, toda vez que contiene términos en los que no se especifica ni el número ni el tipo de átomos o heteroátomos, en respuesta llamo la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado en el cual se han definido de manera más precisa los sustituyentes objetados. Todas las modificaciones correspondientes se encuentran debidamente mencionadas en la sección I del presente memorial y sustentadas en las moléculas divulgadas en la Descripción de la solicitud.

Con base en 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.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

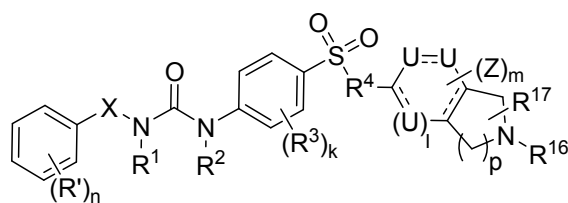
D1, referido al documento US 2009/186870 titulado "*Therapeutic Agents - 802*" que se refiere a compuestos tipo N-aróil-N'-(6-(opcionalmente sustituido) alquilsulfonil benzotiazol-2-il) ureas, su uso como moduladores del receptor de grelina, formulaciones farmacéuticas que los contienen y a procesos para su preparación.

D2, referido al documento titulado "*Identification of spirocyclic piperidine-azetidine inverse agonists of the ghrelin receptor*" publicado en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters por Daniel Kung y colaboradores, que describe la identificación de agonistas inversos de piperidina-azetidina espirocíclicos del receptor de grelina.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC), a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

La presente invención se refiere a nuevas ureas asimétricas de bencenosulfonilo de fórmula IV



Fórmula IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y a procedimientos para la síntesis de estos compuestos. Los compuestos son activos en los receptores de grelina que tienen actividad agonista inversa; son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades fisiopatológicas mediadas por el receptor de grelina, como por ejemplo la obesidad, la diabetes y el abuso de sustancias. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se define aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano en tanto se refiere a N-aroil-N'-(6-(opcionalmente sustituido) alquilsulfonyl benzotiazol-2-il) ureas de Fórmula 1 (Ver Figura 1), como moduladores del receptor de grelina que son útiles en la regulación de la ingesta de alimentos, a formulaciones farmacéuticas que las contienen y a los procesos para su obtención.

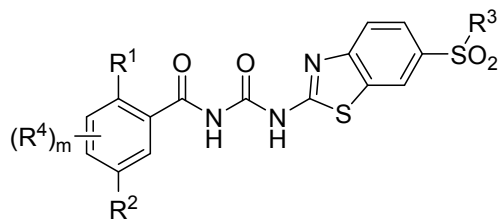


Figura 1. Compuestos de Fórmula 1 de D1

Por otro lado, D2 se refiere a una síntesis eficiente de tres pasos y un ensayo de unión de agonistas inversos espirocíclicos de piperidina-azetidina del receptor de grelina. Uno de los compuestos sintetizados de D2 se muestra en la Figura 2.

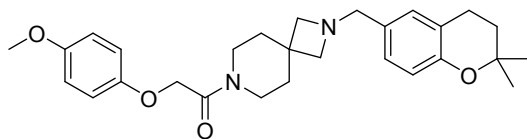


Figura 2. Compuesto 10b divulgado en D2

Considerando las figuras presentadas anteriormente, es evidente que los compuestos reclamados por la presente invención difirieren en gran medida de los compuestos divulgadas por el arte previo más cercano encontrado. Por lo tanto, es indiscutible que una persona versada en la materia necesariamente debería incluir una gran cantidad de consideraciones estructurales en los compuestos del arte previo de forma que pueda llegar a los incluidos en la presente invención.

Específicamente y contrario a la opinión del Examinador, D1 y la presente invención no solo difieren en la presencia de un fenilo que se encuentra entre la urea y el sulfonilo (círculo rojo, Figura 3), sino también en la presencia del grupo X adicional que podría ser un enlace o CR₇R₈ (círculo azul, Figura 3). Finalmente, el patrón de sustitución de R³ en D1 no incluye los sustituyentes descritos por la presente invención en la posición equivalente (círculo verde, Figura 3).

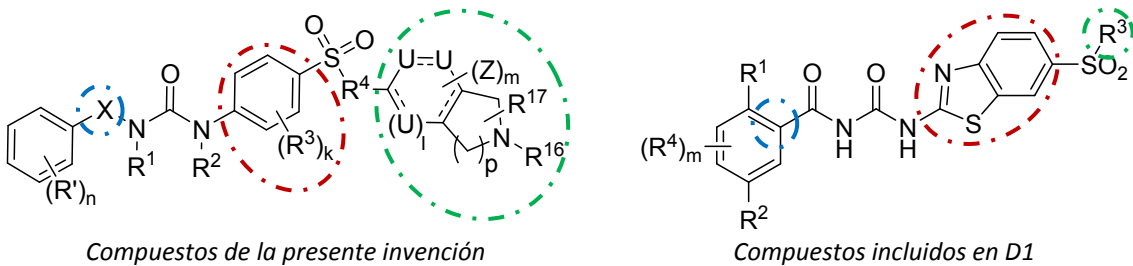


Figura 3. Diferencias estructurales entre la presente invención y D1

Si consideramos el documento complementario D2, en primer lugar quiero señalar que dicho documento se ocupa de la síntesis y caracterización de un tipo de compuestos completamente diferente al los divulgados en la presente invención, a saber, derivados de piperidina-azetidina espirocíclicos, los cuales cuentan con una estructura general distinta a la de los compuestos divulgados en la presente invención. Para realizar el análisis de nivel

inventivo, el Examinador incluye el compuesto 5 de la Figura 1 de D2, el cual corresponde a un compuesto de ejemplo que utilizan los autores para generar un contexto de lo que se va a divulgar en el artículo, por lo que ni siquiera hace parte de la discusión de D2.

Sin embargo, en gracia de discusión, y siguiendo una línea de argumentación del Examinador, hemos realizado una comparación entre los compuestos descritos por la presente invención y D2, obteniendo nuevamente diferencias considerables (Figura 4).

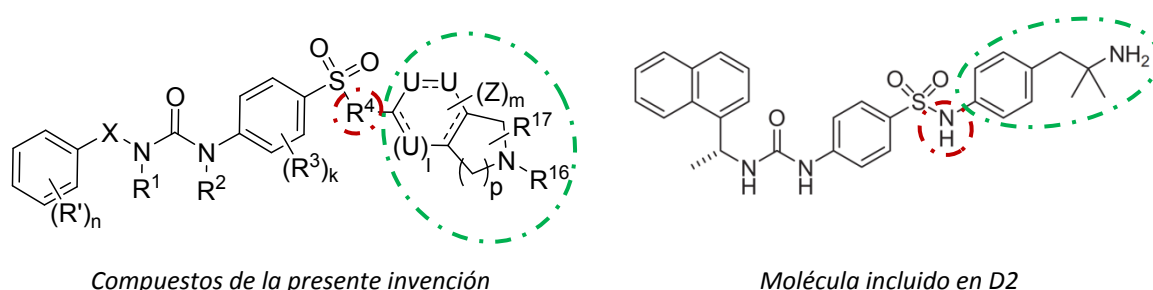


Figura 4. Diferencias estructurales entre la presente invención y D2

Particularmente, D2 incluye un átomo de nitrógeno unido al grupo sulfonilo (círculo rojo, Figura 4) mientras que la presente invención describe un enlace o un CR_9R_{10} . De la misma manera, el patrón de sustitución específico señalado en el círculo verde no es equivalente al sustituyente 2-metil-1-fenilpropan-2-amina de D2,

Teniendo en cuenta las diferencias estructurales señaladas anteriormente, para una persona versada en la materia no sería evidente, basándose en los documentos citados en el presente examen, llegar a los compuestos reclamados por la presente invención, teniendo además la certeza de que estos presentarán un efecto en la inhibición de los receptores de grelina.

En análisis presentado anteriormente no debe tomarse simplemente como una identificación de las diferencias entre las moléculas divulgadas por la presente invención cuando se comparan con aquellas conocidas en el arte previo, sino como una demostración de porqué los documentos citados, solos o en combinación, no permitirían a una persona con conocimientos en el campo técnico de la invención llegar a los compuestos reclamados de manera obvia.

Los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque, aunque D1 menciona algunas características, D2 no revela las características esenciales reivindicadas ni hay ninguna enseñanza particular en D1 que motive la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D1 y D2, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Las objeciones del Examinador intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas. En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos.

Quisiera añadir que, 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. El análisis de nivel inventivo no puede entonces basarse en si la invención era **-posible de desarrollarse-**, pues esto haría de todas las invenciones obvias y, tal y como se evidencia, existe. 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. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es **-mejor-** que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.

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*”.¹ En el presente caso, es evidente

¹ Ibid. Sección 2.13.5.1

que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo actividad inventiva.

VI. 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.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que la Dirección de Nuevas Creaciones tenga observaciones adicionales a la patentabilidad del invento, solicito emitir un nuevo requerimiento en el marco del Artículo 45 de la Decisión 486 de 2000.

ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por **21** reivindicaciones.
2. Comprobante de pago de tasa de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908