

Aviso de estado Pre-AIA o AIA

La presente solicitud, presentada el o después del 16 de marzo de 2013, está siendo examinada bajo la disposición del primer inventor en presentar registros de la AIA.

Prioridad

La presente solicitud reclama el beneficio de las solicitudes provisionales 62/672,261, 62/649,856, 62/591,247 y 62/520,430 presentadas el 16 de mayo del 2018, el 29 de marzo del 2018, el 28 de noviembre del 2017 y el 15 de junio del 2017, respectivamente. Las reivindicaciones 1-9 y 15-27 tienen soporte en el documento 62/520,430 y, por lo tanto, la fecha de presentación efectiva para estas reivindicaciones es el 15 de junio del 2017. Las reivindicaciones 10-14 no tienen soporte en los documentos 62/520,430 o 62/591,247 (por ejemplo, donde el alcance del método se amplía a las enfermedades asociadas con GPR6 o donde dicho método cubre la depresión). Sin embargo, las reivindicaciones 10-14 están soportadas en el documento 62/672,261 y, por lo tanto, tienen una fecha de presentación efectiva del 16 de mayo del 2018.

Estado de las reivindicaciones

Las reivindicaciones 1 a 27 están pendientes.

Rechazos de reivindicaciones - 35 USC § 112

La siguiente es una cita del primer párrafo de 35 U.S.C. 112 (a):

(a) EN GENERAL. — La descripción deberá contener una descripción escrita de la invención, y de la manera y el proceso de hacerla y usarla, en términos tan completos, claros, concisos y exactos que permitan a cualquier persona versada en la materia técnica a la que pertenece, o con la que esté más relacionada, fabricar y hacer uso la misma. Además, deberá establecer la mejor manera contemplada por el inventor o coinventor de llevar a cabo la invención.

La siguiente es una cita del primer párrafo del pre-AIA 35 U.S.C. 112:

La descripción deberá contener una descripción escrita de la invención, y de la manera y el proceso de hacerla y usarla, en términos tan completos, claros, concisos y exactos que permitan a cualquier persona versada en la materia técnica a la que pertenece, o con la que esté más relacionada, fabricar y hacer uso la misma. Además, deberá establecer la mejor manera contemplada por el inventor de llevar a cabo la invención.

Las reivindicaciones 10 y 12-14 se rechazan bajo 35 U.S.C. 112 (a) o 35 U.S.C. 112 (pre-AIA), primer párrafo, porque la descripción, si bien permite el tratamiento de enfermedades específicas (por ejemplo Alzheimer, Parkinson) a través de la capacidad de la Fórmula (I) para inhibir la actividad constitutiva del cAMP del receptor GPR6, no proporciona razonablemente una legitimación para el amplio alcance del tratamiento de toda "enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR6 en un sujeto". La descripción no permite a cualquier persona versada en la materia técnica a la que pertenece, o con la que está más cercanamente relacionada, utilizar la invención de una manera equiparable en alcance con estas reivindicaciones.

En la referencia Wands, 8 USPQ2d 1400 (1988), se describen factores a considerar para determinar si una divulgación cumple con el requisito de legitimación de 35 U.S.C. § 112, primer párrafo. Estos son:

1. la naturaleza de la invención,
2. el estado del arte previo,
3. la previsibilidad o falta de la misma en la materia,
4. la cantidad de dirección u orientación presente,
5. la presencia o ausencia de ejemplos de trabajo,
6. la amplitud de las reivindicaciones,
7. la cantidad de experimentación necesaria, y
8. el nivel de experticia en la materia.

En el presente caso, las reivindicaciones están dirigidas a cualesquiera enfermedades y/o trastornos que no estén acreditadas en la descripción.

La naturaleza de la invención está dirigida a un método para el tratamiento de cualquier enfermedad en la que GPR6 esté involucrada, que comprende administrar el presente compuesto reivindicado de Fórmula (I) a un paciente que necesite del mismo. Las reivindicaciones rechazadas no mencionan una enfermedad específica a tratar. Más bien las reivindicaciones rechazadas citan que el compuesto de Fórmula (I) puede tratar cualquier enfermedad o trastorno que involucre GPR6.

Además, las enfermedades listadas en la página 2-3 de la descripción no son las mismas, sino que incluyen muchas enfermedades/afecciones diferentes no relacionadas, como el trastorno del metabolismo de la glucosa y la enfermedad neoplásica. La naturaleza de las técnicas farmacéuticas es que involucra la evaluación y selección *in vitro* e *in vivo* para determinar qué compuestos exhiben las actividades farmacológicas deseadas. No hay absoluta previsibilidad incluso en vista del aparentemente alto nivel de experticia en la materia técnica. La existencia de estos obstáculos establece que el conocimiento contemporáneo en la técnica evitaría que la persona normalmente versada en la materia aceptara cualquier régimen terapéutico a primera vista.

Además, en ausencia de una demostración de correlación entre las enfermedades reclamadas como susceptibles de ser tratadas por el compuesto de la reivindicación 1 y la actividad de GPR6, una persona versada en la técnica no es capaz de predecir por completo los posibles resultados de la administración del compuesto de la reivindicación 1.

La cantidad de dirección u orientación presente

La descripción contiene experimentación para probar los efectos de la actividad de GPR6 en células CHO-K1, con los resultados mostrados en las Tablas 1 y 2. Los resultados son vagos y no hay indicación de qué enfermedad (específicamente) es afectada mediante la actividad de GPR6 y el compuesto de Fórmula (I) mencionado. La eficacia de un compuesto individual contra una enfermedad o síntoma específico debe ser específica e individualmente soportada por evidencia fáctica. Dicha evidencia no ha sido descrita ni respaldada por la descripción.

La presencia o ausencia de ejemplos de trabajo.

Los datos proporcionados en la divulgación no son pruebas suficientes para los métodos de tratamiento de cualquiera y todas las enfermedades y trastornos en los que está involucrado GPR6. "La selección de los ejemplos... utilizados como divulgación para soportar una reivindicación, deben ser adecuadamente representativos del área cubierta por esta", por favor véase la referencia Cavallito et al. (CCPA 19/0) 429 F2d 452, 166 USPQ 552. Consecuentemente, la presente descripción carece de datos significativos para dar cabida a tantas enfermedades o trastornos como se alega en las reivindicaciones.

La amplitud de las reivindicaciones

Los solicitantes están reivindicando métodos para tratar un número extremadamente amplio de enfermedades o trastornos abarcados por las reivindicaciones antes mencionadas.

La cantidad de experimentación necesaria

La cantidad de experimentación necesaria es inapropiada. Una persona normalmente versada en la materia técnica, sin dirección, sería incapaz de tratar todas y cada una de las enfermedades/afecciones abarcadas por el lenguaje de las reivindicaciones antes mencionadas empleando los compuestos reivindicados en la presente. Una persona versada en la técnica necesitaría determinar qué enfermedades específicas serían causadas por los efectos de GPR6 y los efectos del compuesto de Fórmula (I). Asimismo, se tendría una experimentación insuficiente para determinar si el compuesto reivindicado proporcionaría el tratamiento de ***todas*** las enfermedades y trastornos mediante dicha actividad de GPR6.

El nivel de experticia en la materia técnica

El nivel de experticia en la materia técnica es bajo. Además, debido a la imprevisibilidad en la industria farmacéutica, se observa que cada encarnación de la invención debe ser evaluada individualmente para establecer su actividad fisiológica mediante evaluación y selección *in vitro* e *in vivo*, determinando así qué compuestos exhiben la actividad farmacológica deseada y qué enfermedades se beneficiarían de esta actividad.

Por tanto, la descripción no proporciona suficiente soporte del amplio uso del compuesto de la reivindicación 1 para el tratamiento de todas las enfermedades/trastornos reclamados en las reivindicaciones mencionadas anteriormente. Como resultado, es necesario que una persona versada realice una búsqueda exhaustiva de las enfermedades declaradas que podrían ser tratadas con el compuesto de la reivindicación 1 con el fin de hacer uso de la invención reivindicada.

El Examinador recomienda insertar enfermedades específicas de relevancia en el mundo real en la reivindicación independiente 10 y 12-14. Además, las reivindicaciones también se rechazan bajo 35 U.S.C. 112, primer párrafo, por ser reivindicaciones de resultado a alcanzar. Las reivindicaciones están dirigidas a un método de tratamiento de una enfermedad en la que GPR6 está involucrado, sin embargo, las reivindicaciones no cumplen con los requisitos de "cómo usar" según 35 U.S.C. 112, primer párrafo, como se indicó anteriormente.

El Examinador sugiere reclamar las posibles enfermedades y condiciones que han de ser tratadas, en lugar de reivindicar los mecanismos, que son especulativos.

Rechazos de reivindicaciones - 35 USC § 103

En caso de que la determinación del estado de la solicitud sujeta a AIA 35 U.S.C. 102 y 103 (o sujeta a pre-AIA 35 U.S.C. 102 y 103) sea incorrecta, cualquier corrección de la base legal para el rechazo no se considerará como un nuevo fundamento de rechazo si se basó en el estado del arte previo y la justificación que soporta el rechazo sería la misma en cualquier estatus.

Esta aplicación actualmente nombra inventores conjuntos. Al considerar la patentabilidad de las reivindicaciones, el Examinador presume que la materia objeto de las diversas reivindicaciones era propiedad común desde la fecha de presentación efectiva de la invención reivindicada en ausencia de cualquier prueba que indique lo contrario. Se informa al solicitante de la obligación bajo 37 CFR 1.56 acerca de señalar el inventor y las fechas de presentación efectivas de cada reivindicación que no era de propiedad común a la fecha de presentación efectiva de la invención, de manera que el examinador considere la aplicabilidad de 35 U.S.C. 102 (b) (2) (C) para cualquier potencial documento del estado del arte previo 35 U.S.C. 102 (a) (2) contra la presente invención.

Autoridad legal

La siguiente es una cita del 35 U.S.C. 103 que forma la base de todos los rechazos de obviedad establecidos en esta acción oficial:

No se puede obtener una patente para una invención reivindicada, a pesar de que la invención reivindicada no se divulgue de manera idéntica a como se establece en la sección 102, si las diferencias entre la invención reivindicada y la técnica anterior son tales que la invención reivindicada en su conjunto hubieran sido obvias antes de la fecha de presentación efectiva de la invención reivindicada, para una persona normalmente versada en la materia técnica a la que pertenece la invención reivindicada.
La patentabilidad no se negará por la forma en que se realizó la invención.

Rechazo(s):

Las reivindicaciones 1-27 se rechazan bajo el 35 U.S.C. 103 por ser obvia con relación al documento WO 2015/095728.

La referencia suministrada tiene un solicitante y/o inventor común con la presente solicitud.

Con base en la fecha de presentación efectiva inicial de la referencia, ésta constituye una técnica previa según el 35 U.S.C.102(a)(2).

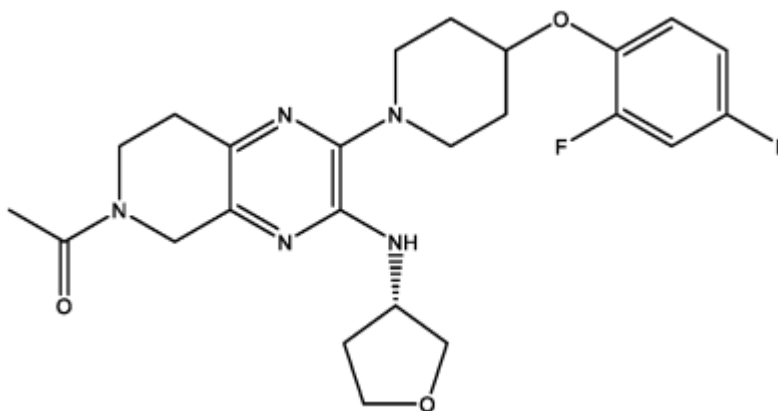
Este rechazo bajo 35 U.S.C.103 podría superarse mediante: (1) una demostración según 37 CFR 1.130 (a) de que la materia objeto divulgada en la referencia se obtuvo directa o indirectamente del inventor o un inventor conjunto de esta solicitud y, por lo tanto, no hace parte del estado del arte previo de acuerdo con 35 U.S.C.102(b)(2)(A); (2) una demostración bajo 37 CFR 1.130(b) de una divulgación pública previa bajo 35 U.S.C. 102(b)(2)(B); o (3) una declaración de conformidad con 35 U.S.C. 102(b)(2)(C) estableciendo que, a más tardar en la fecha de presentación efectiva de la invención reivindicada, la materia objeto divulgada y la invención reivindicada eran propiedad de la misma persona o estaban sujetas a una obligación de cesión a la misma persona o sujetas a un acuerdo de investigación conjunta. Véase en general MPEP § 717.02. **Sin embargo, la materia técnica anterior también califica como materia 102 (a)(1). Ya que la fecha de publicación del documento WO 728 está fuera del período de gracia.**

Análisis:

Como cuestión preliminar, el documento WO 2015/095728 ("WO '728") fue publicado el 25 de junio de 2015 y, por lo tanto, es materia técnica previa según 35 U.S.C. 102(a)(1) y 102(a)(2).

Las consultas objetivas establecidas en *Graham v. John Deere Co.*, 383 U.S. 1, 148 USPQ 459 (1966), se aplican para establecer un antecedente para determinar la obviedad bajo 35 U.S.C. 103. Estos factores son: (1) determinar el alcance y el contenido de la materia técnica anterior; (2) indagar las diferencias entre la materia técnica previa y las reivindicaciones en cuestión; (3) resolver el nivel de experticia normal en la materia técnica pertinente; y (4) considerar evidencia objetiva presente en la solicitud que indique la obviedad o no obviedad. Los factores *Graham* se discuten a continuación en vista de la materia técnica previa.

El documento WO '128 enseña en una porción relevante, el compuesto de fórmula (I) como moduladores de GPR6 y el método de uso de la misma¹. La invención de la materia técnica previa de fórmula (I) abarca la presente invención de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma². La materia técnica anterior además enseña un método para tratar enfermedades asociadas con GPR6, incluyendo la enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, etc³. De acuerdo con el documento WO '728, las composiciones se formulan en la forma de dosis unitaria desde aproximadamente 0.5 mg hasta 100 mg y la administración puede adaptarse para la administración oral⁴. La invención puede usarse sola o en combinación (terapia de combinación) con otros agentes que traten trastornos neurológicos, incluyendo la depresión, esquizofrenia, Alzheimer y Parkinson, que incluye agentes como carbidopa, amantadina, donepezilo, citalopram y medicamentos antipsicóticos, etc⁵. La especie más cercana del documento WO '728 que es estructuralmente similar a las presentes invenciones es el siguiente compuesto⁶.



(S)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxil)piperidin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-b]pirazin-6(5H)-il)etanona

“Al determinar las diferencias entre la técnica anterior y las reivindicaciones, la pregunta de la Sección 103 no es si las diferencias en sí mismas hubieran sido obvias, sino si la invención

¹ Véase WO 2015/095728 en los párr. 2-3.

² Id. en el párr. 3; véase también párr. 4.

³ Id. en párr. 4.

⁴ Id. en párr. 673-674, por ejemplo.

⁵ Véase Id. en párr. 676 y 684

⁶ Id. en párr. 653.

en su conjunto habría sido obvia". MPEP 2141.02 I. (*citando* Stratoflex, Inc. v. Aeroquip Corp., 218 USPQ 871 (Cir. Fed. 1983). En la parte relevante, la técnica anterior enseña la Fórmula Ejemplo 149, mostrado arriba, que es un enantiómero de la presente fórmula (1). La diferencia entre la presente reivindicación 1 y el documento WO 128 es que la técnica anterior enseña el racemato e isómeros del mismo y el isómero (S) del presente compuesto (que es el isómero (R)). La técnica anterior no dice nada con respecto al exceso enantiomérico, pero como se menciona, la técnica anterior enseña que el compuesto cubre los enantiómeros. Además, los ejemplos en él enseñan los pasos para preparar los enantiómeros. El exceso enantiomérico es la caracterización de los productos aislados.

"Los factores que pueden considerarse para determinar el nivel de experticia normal en la materia técnica incluyen: (a) tipo de problemas encontrados en el estado del arte; (b) soluciones a esos problemas hallado en el estado del arte previo; (c) rapidez con la que se hacen innovaciones; (d) sofisticación de la tecnología; y (e) el nivel de educación de los trabajadores activos en el campo". *Envtl Designs, Ltd. V. Union Oil Co.*, 713 F.2d 693, 696 (Cir. Fed.1983) (*citando a Orthopedic Equip. Co. v. All Orthopedic Appliances, Inc.*, 707 F.3d 1376, 1381-82 (Cir. Fed. 1983)). Los factores anteriores no son exhaustivos, sino son una guía. *Id.*

En este caso, la materia técnica anterior enseña el racemato de Fórmula (I) y el proceso de elaboración y uso del mismo para tratar las enfermedades GPR6. La técnica anterior también enseña sus enantiómeros y el proceso para fabricar dichos isómeros⁷. Con el nivel de educación del inventor y el nivel de educación de los trabajadores activos en el campo de la química orgánica, así como el alto grado de sofisticación requerido para los resolver problemas encontrados en el estado del arte, una persona normalmente versada en la materia probablemente tendría al menos un título universitario en el campo de la química con uno o más años de experiencia investigativa.

Las reivindicaciones rechazadas habrían sido obvias para una persona normalmente versada en la materia técnica después de consideración del documento del estado del arte previo y los factores *Graham* mencionados por las siguientes razones. La modalidad de la presente invención es estructuralmente similar a la invención de la publicación WO 728. "Similitud estructural entre la materia objeto reivindicada y la materia objeto del documento del estado del arte previo, probado mediante la combinación de referencias o de otro modo,

⁷ Véase *Id.* en parr. 58-59, 96, 110, 118, y 660.

cuando el estado del arte previo da razón o motivación para hacer las composiciones reivindicadas, crea un caso *prima facie* de obviedad". *Takeda v. Alphapharm*, 83 USPQ2d 1169 (Cir. Fed. 2001) (*citando la referencia Dillon*, 919 F.2d 688, 692 (Cir. Fed. 1990)). La "razón o motivación" no necesita ser una enseñanza explícita de que el compuesto reivindicado tendrá una utilidad particular. Es suficiente mostrar que los compuestos reivindicados y del documento del estado del arte previo poseen "una relación suficientemente cercana... para crear una expectativa", a la luz de la totalidad del estado del arte previo, que el nuevo compuesto tendrá 'propiedades similares' al viejo". *Aventis v. Lupin*, 84 USPQ2d 1197 (Cir. Fed. 2007) (*citando a Dillon*, 919 F.2d 692). "Una vez que se establece el caso *prima facie*, corresponde al solicitante o al titular de la patente refutarlo, por ejemplo, con una demostración de que el compuesto reivindicado tiene propiedades inesperadas". *Id.*

En este caso, la técnica anterior también es técnica análoga, ya que (1) la referencia al estado del arte previo pertenece al mismo campo objetivo de la invención reivindicada. Con *referencia a Bigio*, 381 F.3d 1320, 1325 (Cir. Fed. 2004). La presente invención habría sido obvia para una persona normalmente versada en la materia técnica antes del momento de la presente invención en vista de la enseñanza en su conjunto, porque en la presente invención se divulga expresamente un contenido más amplio que en el estado del arte previo. Además, en la técnica anterior se identifican las realizaciones preferidas, muchas de las cuales se superponen con aquellas de la presente invención. El isómero R presente habría sido obvio para una persona normalmente versada en la materia (PHOSITA) porque la técnica anterior enseña el racemato, que inevitablemente incluye los isómeros (S) y (R). Además, el documento del estado del arte previo enseña que la invención incluye dichos isómeros⁸. La técnica anterior asimismo enseña un método para preparar el isómero (S) de la presente invención y también proporciona orientación acerca de cómo hacer un isómero (R) con un compuesto estructuralmente similar usando un método de preparación similar al del ejemplo 149⁹.

Por consiguiente, en vista de todo el análisis anterior, el documento WO'728 hace obvias las presentes reivindicaciones.

⁸ Véase *Id.* en parr. 59.

⁹ Véase *Id.* en parr. 660-661.

Doble patentamiento

El rechazo por doble patentamiento no estatutario se basa en una doctrina creada judicialmente basada en política pública (una política reflejada en la ley escrita) para evitar la extensión injustificada o inadecuada en el tiempo del "derecho a excluir" otorgado por una patente y para prevenir la posible persecución por múltiples cesionarios. Un rechazo de doble patentamiento no estatutario es apropiado cuando las reivindicaciones en conflicto no son idénticas, pero al menos una reivindicación de la solicitud examinada no es patentablemente distinta de la(s) reivindicación(es) de referencia porque la reivindicación de la solicitud examinada es anticipada por, o hubiera sido obvia sobre, la(s) reivindicación(es) de referencia. Véase, por ejemplo, la referencia a *Berg*, 140 F.3d 1428, 46 USPQ2d 1226 (Cir. Fed. 1998); la referencia a *Goodman*, 11 F.3d 1046, 29 USPQ2d 2010 (Cir. Fed. 1993); la referencia a *Longi*, 759 F.2d 887, 225 USPQ 645 (Cir. Fed. 1985); la referencia a *Van Ornum*, 686 F.2d 937, 214 USPQ 761 (CCPA 1982); la referencia a *Vogel*, 422 F.2d 438, 164 USPQ 619 (CCPA 1970); la referencia a *Thorington*, 418 F.2d 528, 163 USPQ 644 (CCPA 1969).

Un descargo de responsabilidad final presentado oportunamente, de conformidad con 37 CFR 1.321(c) o 1.321(d) se puede utilizar para superar un rechazo real o provisional basado en el doble patentamiento no estatutario, siempre y cuando en la solicitud o la patente de referencia se demuestre que son de propiedad común con la solicitud examinada, o se reivindique una invención realizada como resultado de actividades realizadas dentro del alcance de un acuerdo de investigación conjunta. Véase MPEP § 717.02 para solicitudes sujetas a examen bajo las disposiciones de primer inventor en presentar de la AIA como se explica en MPEP § 2159. Véase MPEP §§ 706.02(I)(1) – 706.32(I)(3) para solicitudes no sujetas a examen bajo las disposiciones de primer inventor en presentar de la AIA. Un descargo de responsabilidad final debe estar firmado de conformidad con 37 CFR 1.321(b).

El sitio web de la USPTO en Internet contiene formularios de descargo de responsabilidad final que pueden ser utilizadas. Por favor visite www.uspto.gov/patent/patents-forms. La fecha de presentación de la solicitud en la que se presenta el formulario determina qué formato (p. ej., PTO/SB/25, PTO/SB/26, PTO/AIA/25 o PTO/AIA/26) se debe ser utilizado. Un descargo de responsabilidad final electrónico con base en la web se puede rellenar completamente en línea utilizando pantallas web. Un descargo de responsabilidad final electrónico que cumple con todos los requisitos se auto-procesa y se aprueba inmediatamente

después de su presentación. Para obtener más información sobre los descargos de responsabilidad final electrónicos, consulte la página web

www.uspto.gov/patents/process/file/efs/guidance/eTDE-info-/.jsp.

Las reivindicaciones 1 a 11 se rechazan sobre la base de doble patentamiento no estatutario por no ser patentable sobre las reivindicaciones 1 - 15 de la patente de EE. UU. No. 9181249. A pesar de que las reivindicaciones en cuestión no son idénticas, no son patentablemente distintas entre sí.

El análisis de doble patentamiento no estatutario de tipo obviedad es comparable al análisis de obviedad bajo la Sección 103; es decir, las consultas fácticas establecidas en *Graham v. John Deere Co.*

Las consultas objetivas establecidas en *Graham v. John Deere Co.*, 383 U.S. 1, 148 USPQ459 (1966), que se aplican para establecer un antecedente para determinar la obviedad bajo 35 U.S.C. 103 (a) son resumidos como sigue:

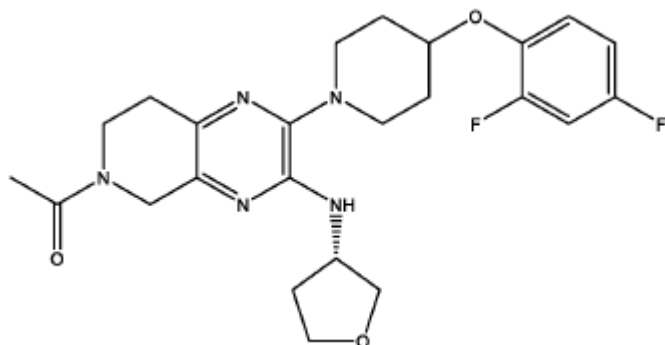
1. Determinación del alcance y contenido del estado del arte previo.
2. Conocer las diferencias entre el estado del arte previo y las reivindicaciones controvertidas.
3. Resolver el nivel de experticia normal en la materia técnica pertinente.
4. Considerar la evidencia objetiva presente en la solicitud que indique obviedad o no obviedad.

Uso adecuado de la Descripción

La descripción puede usarse (i) como un diccionario para la terminología de las reivindicaciones; (ii) o porciones de la divulgación que brinden apoyo a las reivindicaciones de la patente o solicitud potencialmente conflictiva para determinar si los capítulos reivindicatorios representan una variación obvia. La corte explicó que también es apropiado mirar la utilidad divulgada en la divulgación de referencia para determinar la cuestión general de obviedad en un contexto de doble patentamiento no estatutario. Véase AbbVie Inc. v. Kennedy Institute of Rheumatology Trust, 112 USPQ2d 1001 (Cir. Fed. 2014).

El documento **9181249** reivindica, en la parte relevante, el compuesto de fórmula (I) como modulador de GPR6 y el método de uso de la misma. La invención del estado del arte previo de fórmula (I) abarca la presente invención de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. La patente en co-propiedad

9181249 además enseña un método de tratamiento de enfermedades asociadas con GPR6, incluyendo la enfermedad de Parkinson. La patente **9181249** reivindica el compuesto estructuralmente similar, mostrado a continuación, como una especie en la reivindicación 13.



(S)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxil)piperidin-1-il)-3-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7,8-dihidropirido[3,4-b]pirazin-6(5H)-il)etanona

"Al determinar las diferencias entre el documento **9181249** y las reivindicaciones, la pregunta bajo la Sección 103 no es si las diferencias en sí mismas hubieran sido obvias, sino si la invención reivindicada en su conjunto habría sido obvia". MPEP 2141.02 I. (*citando a* Stratoflex, Inc. v. Aeroquip Corp., 218 USPQ 871 (Cir. Fed. 1983). En la parte relevante, la materia técnica previa enseña la Fórmula Ejemplo 149, que se muestra arriba, la cual es un enantiómero de la presente fórmula (1). La diferencia entre la presente reivindicación 1 y el documento **9181249** es que el documento **9181249** enseña el racemato e isómeros del mismo y el isómero (S) del presente compuesto (que es el isómero (R)). El documento **9181249** guarda silencio con respecto al exceso enantiomérico, pero como se mencionó, el estado del arte previo enseña que el compuesto cubre los enantiómeros. Adicionalmente, los ejemplos en él enseñan los pasos para producir los enantiómeros. El exceso enantiomérico es la caracterización del producto aislado.

"Los factores que pueden considerarse para determinar el nivel de experticia normal en la materia técnica incluyen: (a) tipo de problemas encontrados en el estado del arte; (b) soluciones a esos problemas hallado en el estado del arte previo; (c) rapidez con la que se hacen innovaciones; (d) sofisticación de la tecnología; y (e) el nivel de educación de los

trabajadores activos en el campo". *Envtl Designs, Ltd. V. Union Oil Co.*, 713 F.2d 693, 696 (Cir. Fed.1983) (*citando a Orthopedic Equip. Co. v. All Orthopedic Appliances, Inc.*, 707 F.3d 1376, 1381-82 (Cir. Fed. 1983)). Los factores anteriores no son exhaustivos, sino son una guía. *Id.*

En este caso, el documento **9181249** reivindica el racemato de fórmula (I) y el proceso de elaboración y uso del mismo para tratar enfermedades GPR6. El nivel de educación del inventor y el nivel de educación de los trabajadores activos en el campo de la química orgánica, así como el alto grado de sofisticación requerido para resolver problemas encontrados en la técnica, una persona medianamente versada en la técnica probablemente tendría al menos un grado universitario en el campo de la química con uno o más años de experiencia en investigación.

Las reivindicaciones rechazadas habrían sido obvias para un experto en la técnica después de consideración de la técnica anterior y los factores Graham anteriores por las siguientes razones. La modalidad de la presente invención es estructuralmente similar a las reivindicaciones del documento **9181249**. "Similitud estructural entre la materia objeto reivindicada y la materia objeto del documento del estado del arte previo, probado mediante la combinación de referencias o de otro modo, cuando el estado del arte previo da razón o motivación para hacer las composiciones reivindicadas, crea un caso *prima facie* de obviedad". *Takeda v. Alphapharm*, 83 USPQ2d 1169 (Cir. Fed. 2001) (*citando la referencia Dillon*, 919 F.2d 688, 692 (Cir. Fed. 1990). La "razón o motivación" no necesita ser una enseñanza explícita de que el compuesto reivindicado tendrá una utilidad particular. Es suficiente mostrar que los compuestos reivindicados y del documento del estado del arte previo poseen "una relación suficientemente cercana... para crear una expectativa", a la luz de la totalidad del estado del arte previo, que el nuevo compuesto tendrá 'propiedades similares' al viejo". *Aventis v. Lupin*, 84 USPQ2d 1197 (Cir. Fed. 2007) (*citando a Dillon*, 919 F.2d 692). "Una vez que se establece el caso *prima facie*, corresponde al solicitante o al titular de la patente refutarlo, por ejemplo, con una demostración de que el compuesto reivindicado tiene propiedades inesperadas". *Id.*

En este caso, la técnica anterior también es técnica análoga, ya que (1) la referencia al estado del arte previo pertenece al mismo campo objetivo de la invención reivindicada. Con *referencia a Bigio*, 381 F.3d 1320, 1325 (Cir. Fed. 2004). La presente invención habría sido

obvia para una persona normalmente versada en la materia técnica antes del momento de la presente invención en vista de la enseñanza en su conjunto, porque en la presente invención se divulga expresamente un contenido más amplio que en el estado del arte previo. Además, el documento **9181249** identifica las realizaciones preferidas, muchas de las cuales se superponen con aquellas de la presente invención. El isómero R presente habría sido obvio para una persona normalmente versada en la materia (PHOSITA) porque el documento **9181249** reivindica el racemato, que inevitablemente incluye los isómeros (S) y (R). Además, el documento **9181249** enseña que la invención incluye dichos isómeros¹⁰. La técnica anterior también enseña un método de hacer el isómero (S) de la presente invención y también proporciona orientación sobre cómo hacer un isómero (R) a un compuesto estructuralmente similar usando un método de preparación similar al del ejemplo 149¹¹.

En consecuencia, en vista de todo el análisis anterior, el documento **9181249** hace obvias las reivindicaciones actuales.

Las reivindicaciones 1 a 11 se rechazan sobre la base de doble patentamiento no estatutario por no ser patentables sobre las reivindicaciones 1-4, 6, 7, 10 y 11 de la Patente de Estados Unidos No. 10,077,266. Aunque las reivindicaciones en cuestión no son idénticas, ellas no son patentablemente distintas entre sí.

El análisis del doble patentamiento no estatutario de tipo obviedad es comparable al análisis de obviedad bajo la Sección 103; es decir, las consultas fácticas establecidas en *Graham v. John Deere Co.*

Las consultas fácticas establecidas en *Graham v. John Deere Co.*, 383 U.S. 1, 148 USPQ459 (1966), que se aplican para establecer un trasfondo para determinar la obviedad bajo 35 U.S.C. 103 (a) se resumen como sigue:

1. Determinación del alcance y contenido del estado del arte previo.
2. Conocer las diferencias entre el estado del arte previo y las reivindicaciones controvertidas.
3. Resolver el nivel de experticia normal en la materia técnica pertinente.
4. Considerar la evidencia objetiva presente en la solicitud que indique obviedad o no obviedad.

¹⁰ **US 9181249 en col. 7, ll. 19-23.**

¹¹ Véase Id. en parr. 660-661.

Uso adecuado de la Descripción

La descripción puede usarse (i) como un diccionario para la terminología de las reivindicaciones; (ii) o porciones de la divulgación que den soporte a las reivindicaciones de la patente o solicitud potencialmente conflictiva para determinar si los capítulos reivindicatorios representan una variación obvia. La corte explicó que también es apropiado mirar la utilidad divulgada en la divulgación de referencia para determinar la cuestión general de obviedad en un contexto de doble patentamiento no estatutario. Véase AbbVie Inc. v. Kennedy Institute of Rheumatology Trust, 112 USPQ2d 1001 (Cir. Fed. 2014).

El documento **10,077,266** reivindica en la parte relevante, el compuesto de fórmula (I) como modulador de GPR6 y el método de uso de la misma. La invención de la técnica anterior de fórmula (I) abarca la presente invención de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. La patente en co-propiedad **10,077,266** enseña además un método de tratamiento de enfermedades asociadas con GPR6, incluida la enfermedad de Parkinson.

"Para determinar las diferencias entre **10,077,266** y las reivindicaciones, la pregunta bajo la Sección 103 no es si las diferencias en sí mismas hubieran sido obvias, sino si la invención reivindicada como un todo habría sido obvia". MPEP 2141.02 1. (*citando* *Stratoflex, Inc. v. Aeroquip Corp.*, 218 USPQ 871 (Cir. Fed. 1983)). En la parte relevante, la técnica anterior enseña el ejemplo de fórmula 149, mostrado anteriormente que es un enantiómero de la presente fórmula (1). La diferencia entre la presente reivindicación 1 y el documento **10,077,266** es que el documento **10,077,266** enseña el racemato e isómeros del mismo y el isómero (S) del presente compuesto (que es el isómero (R)). El documento **10,077,266** guarda silencio con respecto al exceso enantiomérico, pero como se mencionó, la técnica anterior enseña que el compuesto cubre los enantiómeros. Además, los ejemplos en este enseñan los pasos para hacer los enantiómeros. El exceso enantiomérico es la caracterización del producto aislado.

"Los factores que pueden considerarse para determinar el nivel de experticia mediana en la técnica incluyen: a) tipo de problemas encontrados en el estado del arte; (b) soluciones a esos problemas hallado en el estado del arte previo; (c) rapidez con la que se hacen innovaciones; (d) sofisticación de la tecnología; y (e) el nivel de educación de los trabajadores activos en el campo." *Envtl Designs, Ltd. V. Union Oil Co.*, 713 F.2d 693, 696 (Cir. Fed.1983)

(citando a *Orthopedic Equip. Co. v. All Orthopedic Appliances, Inc.*, 707 F.3d 1376, 1381-82 (Cir. Fed. 1983)). Los factores anteriores no son exhaustivos, sino son una guía. *Id.*

En este caso, el documento **10,077,266** reivindica el racemato de la fórmula (I) y el proceso de elaboración y uso del mismo para tratar enfermedades GPR6. El nivel de educación del inventor y el nivel de educación de los trabajadores activos en el campo de la química orgánica, así como el alto grado de sofisticación requerido para resolver los problemas encontrados en la técnica, una persona normalmente versada en la materia técnica probablemente tendría al menos un grado universitario en el campo de la química con uno o más años de experiencia en investigación.

Las reivindicaciones rechazadas habrían sido obvias para un experto en la materia técnica después de considerar el estado del arte previo y los factores *Graham* anteriores por las siguientes razones. La modalidad de la presente invención es estructuralmente similar a las reivindicaciones del documento **10,077,266**. "Similitud estructural entre la materia objeto reivindicada y la materia objeto del documento del estado del arte previo, probado mediante la combinación de referencias o de otro modo, cuando el estado del arte previo da razón o motivación para hacer las composiciones reivindicadas, crea un caso *prima facie* de obviedad". *Takeda v. Alphapharm*, 83 USPQ2d 1169 (Cir. Fed. 2001) (citando la referencia *Dillon*, 919 F.2d 688, 692 (Cir. Fed. 1990)). La "razón o motivación" no necesita ser una enseñanza explícita de que el compuesto reivindicado tendrá una utilidad particular. Es suficiente mostrar que los compuestos reivindicados y del documento del estado del arte previo poseen "una relación suficientemente cercana... para crear una expectativa", a la luz de la totalidad del estado del arte previo, que el nuevo compuesto tendrá 'propiedades similares' al viejo". *Aventis v. Lupin*, 84 USPQ2d 1197 (Cir. Fed. 2007) (citando a *Dillion*, 919 F.2d 692). "Una vez que se establece el caso *prima facie*, corresponde al solicitante o al titular de la patente refutarlo, por ejemplo, con una demostración de que el compuesto reivindicado tiene propiedades inesperadas". *Id.*

En este caso, la técnica anterior también es técnica análoga, ya que (1) la referencia al estado del arte previo pertenece al mismo campo objetivo de la invención reivindicada. Con referencia a *Bigio*, 381 F.3d 1320, 1325 (Cir. Fed. 2004). La presente invención habría sido obvia para una persona normalmente versada en la materia técnica antes del momento de la presente invención en vista de la enseñanza en su conjunto, porque en la presente invención

se divulga expresamente un contenido más amplio que en el estado del arte previo. Además, el documento **10,077,266** identifica las realizaciones preferidas, muchas de las cuales se superponen con aquellas de la presente invención. El isómero R presente habría sido obvio para una persona normalmente versada en la materia (PHOSITA) porque el documento **10,077,266** reivindica el racemato, que inevitablemente incluye los isómeros (S) y (R). Además, el documento **10,077,266** enseña que la invención incluye dichos isómeros. La técnica anterior también enseña un método de hacer el isómero (S) de la presente invención y también proporciona orientación sobre cómo hacer un isómero (R) a un compuesto estructuralmente similar usando un método de preparación similar al del ejemplo 149.

En consecuencia, en vista de todo el análisis anterior, el documento **10,077,266** hace obvias las reivindicaciones actuales.

Las reivindicaciones 10-11 se rechazan sobre la base de la no declaración/doble patentamiento no estatutario por ser provisionalmente no patentable sobre las reivindicaciones 1-5, 7, 8, 10, 11, 14-20 de SN 16/057.350. Aunque las reivindicaciones en cuestión no son idénticas, ellas no son patentablemente distintas entre sí. Este es un rechazo provisional de doble patentamiento no estatutario.

El análisis del doble patentamiento no estatutario de tipo obviedad es comparable al análisis de obviedad bajo la Sección 103; es decir, las consultas fácticas establecidas en *Graham v. John Deere Co.*

Las consultas fácticas establecidas en *Graham v. John Deere Co.*, 383 U.S. 1, 148 USPQ459 (1966), que se aplican para establecer un trasfondo para determinar la obviedad bajo 35 U.S.C. 103 (a) se resumen como sigue:

1. Determinación del alcance y contenido del estado del arte previo.
2. Conocer las diferencias entre el estado del arte previo y las reivindicaciones controvertidas.
3. Resolver el nivel de experticia normal en la materia técnica pertinente.
4. Considerar la evidencia objetiva presente en la solicitud que indique obviedad o no obviedad.

Uso adecuado de la Descripción

La descripción puede usarse (i) como un diccionario para la terminología de las reivindicaciones; (ii) o porciones de la divulgación que den soporte a las reivindicaciones de la patente o solicitud potencialmente conflictiva para determinar si los capítulos reivindicatorios

representan una variación obvia. La corte explicó que también es apropiado mirar la utilidad divulgada en la divulgación de referencia para determinar la cuestión general de obviedad en un contexto de doble patentamiento no estatutario. Véase AbbVie Inc. v. Kennedy Institute of Rheumatology Trust, 112 USPQ2d 1001 (Cir. Fed. 2014).

Las reivindicaciones de la **solicitud 16/057,350** en la parte relevante, citan un método para tratar una enfermedad asociada a GPR6 que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I). La invención de la técnica anterior de fórmula (I) abarca la presente invención de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

"Para determinar las diferencias entre la **solicitud 16/057,350** y las reivindicaciones, la pregunta bajo la Sección 103 no es si las diferencias en sí mismas hubieran sido obvias, sino si la invención reivindicada como un todo habría sido obvia". MPEP 2141.02 1. (citando *Stratoflex, Inc. v. Aeroquip Corp.*, 218 USPQ 871 (Cir. Fed. 1983). En la parte relevante, la técnica anterior enseña el ejemplo de fórmula 149, mostrado anteriormente que es un enantiómero de la presente fórmula (1). La diferencia entre la presente reivindicación 1 y la **solicitud 16/057,350** es que la **solicitud 16/057,350** reivindica el racemato e isómeros del mismo. La **solicitud 16/057,350** guarda silencio con respecto al exceso enantiomérico, pero como se mencionó, la técnica anterior enseña que el compuesto cubre los enantiómeros¹². Además, los ejemplos en este enseñan los pasos para hacer los enantiómeros. La EE es la caracterización del producto aislado.

"Los factores que pueden considerarse para determinar el nivel de experticia mediana en la técnica incluyen: a) tipo de problemas encontrados en el estado del arte; (b) soluciones a esos problemas hallado en el estado del arte previo; (c) rapidez con la que se hacen innovaciones; (d) sofisticación de la tecnología; y (e) el nivel de educación de los trabajadores activos en el campo." *Envtl Designs, Ltd. V. Union Oil Co.*, 713 F.2d 693, 696 (Cir. Fed.1983) (citando a *Orthopedic Equip. Co. v. All Orthopedic Appliances, Inc.*, 707 F.3d 1376, 1381-82 (Cir. Fed. 1983)). Los factores anteriores no son exhaustivos, sino son una guía. *Id.*

En este caso, la **solicitud 16/057,350 reivindica** el racemato de la fórmula (I) y el proceso de elaboración y uso del mismo para tratar enfermedades GPR6. El nivel de educación del inventor

¹² Véase espec. en parr. 60.

y el nivel de educación de los trabajadores activos en el campo de la química orgánica, así como el alto grado de sofisticación requerido para resolver los problemas encontrados en la técnica, una persona medianamente versada en la técnica probablemente tendría al menos un grado universitario en el campo de la química con uno o más años de experiencia en investigación.

Las reivindicaciones rechazadas habrían sido obvias para un experto en la técnica después de consideración de la técnica anterior y los factores Graham anteriores por las siguientes razones. La modalidad de la presente invención es estructuralmente similar a las reivindicaciones de la **solicitud 16/057,350**. "Similitud estructural entre la materia objeto reivindicada y la materia objeto del documento del estado del arte previo, probado mediante la combinación de referencias o de otro modo, cuando el estado del arte previo da razón o motivación para hacer las composiciones reivindicadas, crea un caso *prima facie* de obviedad". *Takeda v. Alphapharm*, 83 USPQ2d 1169 (Cir. Fed. 2001) (*citando la referencia Dillon*, 919 F.2d 688, 692 (Cir. Fed. 1990)). La "razón o motivación" no necesita ser una enseñanza explícita de que el compuesto reivindicado tendrá una utilidad particular. Es suficiente mostrar que los compuestos reivindicados y del documento del estado del arte previo poseen "una relación suficientemente cercana... para crear una expectativa", a la luz de la totalidad del estado del arte previo, que el nuevo compuesto tendrá 'propiedades similares' al viejo". *Aventis v. Lupin*, 84 USPQ2d 1197 (Cir. Fed. 2007) (*citando a Dillon*, 919 F.2d 692). "Una vez que se establece el caso *prima facie*, corresponde al solicitante o al titular de la patente refutarlo, por ejemplo, con una demostración de que el compuesto reivindicado tiene propiedades inesperadas". *Id.*

En este caso, la técnica anterior también es técnica análoga, ya que (1) la referencia al estado del arte previo pertenece al mismo campo objetivo de la invención reivindicada. Con *referencia a Bigio*, 381 F.3d 1320, 1325 (Cir. Fed. 2004). La presente invención habría sido obvia para una persona normalmente versada en la materia técnica antes del momento de la presente invención en vista de la enseñanza en su conjunto, porque en la presente invención se divulga expresamente un contenido más amplio que en el estado del arte previo. Además, el documento **16/057,350** identifica las realizaciones preferidas, muchas de las cuales se superponen con aquellas de la presente invención. El isómero R presente habría sido obvio para una persona normalmente versada en la materia (PHOSITA) porque la **solicitud 16/057,350 reivindica** el racemato, que inevitablemente incluye los isómeros (S) y (R). Además,

la **solicitud 16/057,350** enseña que la invención incluye dichos isómeros. La técnica anterior también enseña un método de hacer el isómero (S) de la presente invención y también proporciona orientación sobre cómo hacer un isómero (R) a un compuesto estructuralmente similar usando un método de preparación similar al del ejemplo 149.

En consecuencia, en vista de todo el análisis anterior, la **solicitud 16/057,350** hace obvias las reivindicaciones actuales.

Conclusión

Cualquier consulta sobre esta comunicación o comunicaciones anteriores del examinador deben ser dirigidas a NYEEMAH A GRAZIER cuyo número de teléfono es (571) 272-6256. El examinador puede normalmente ser contactado de lunes a viernes de 6:00 a.m. a 2:30 p.m.

Las entrevistas con los examinadores están disponibles por teléfono, en persona y por videoconferencia mediante una herramienta de colaboración basada en la web suministrada por la USPTO. Para programar una entrevista, se anima al solicitante a utilizar la Solicitud de entrevista automatizada (AIR) de la USPTO en <http://www.uspto.gov/interviewpractice>.

Si los intentos de comunicarse con el examinador por teléfono no tienen éxito, el supervisor del examinador, Joseph McKane puede ser contactado al 571-272-0699. El número de teléfono de fax de la organización donde esta solicitud o procedimiento se asigna es 571-273-8300.

La información sobre el estado de una solicitud se puede obtener del Sistema de recuperación de información de solicitudes de patente (PAIR). La información sobre el estado de las solicitudes publicadas se puede obtener de ya sea PAIR privado o PAIR público. La información de estado de las solicitudes no publicadas está disponible a través de solo PAIR privado. Para obtener más información sobre el sistema PAIR, consulte <http://pair-direct.uspto.gov>. Si usted tiene preguntas sobre el acceso al sistema PAIR privado, comuníquese con el Centro de Negocios Electrónico (EBC) al 866-217-9197 (llamada gratuita). Si desea asistencia de un representante de servicio al cliente de la USPTO o acceso al sistema de información automatizado, llame al 800-786-9199 (EN EE. UU. O CANADÁ) o al 571-272-1000.

Solicitud/Número de control: 16/009,308
Unidad Técnica: 1626

Página 22

NYEEMAH A. GRAZIER

Examinador

Unidad Técnica 1626



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
16/009,308	06/15/2018	Jason W. Brown	2111.4005US	9335
148647	7590	11/02/2018		
DT WARD/CEREVANCE/TAKEDA			EXAMINER	
142A Main Street			GRAZIER, NYEEMAH A	
Groton, MA 01450				
			ART UNIT	PAPER NUMBER
			1626	
			NOTIFICATION DATE	DELIVERY MODE
			11/02/2018	ELECTRONIC

Please find below and/or attached an Office communication concerning this application or proceeding.

The time period for reply, if any, is set in the attached communication.

Notice of the Office communication was sent electronically on above-indicated "Notification Date" to the following e-mail address(es):

docketing@dtwardlaw.com
dward@dtwardlaw.com
kcorbett@dtwardlaw.com

Notice of Pre-AIA or AIA Status

The present application, filed on or after March 16, 2013, is being examined under the first inventor to file provisions of the AIA.

Priority

The instant application claims benefit to provisional applications 62/672,261, 62/649,856, 62/591,247, and 62/520,430 filed May 16, 2018, March 29, 2018, November 28, 2017 and June 15, 2017, respectively. Claims 1-9 and 15-27 have support in 62/520,430 and therefore the effective filing date for these claims is June 15, 2017. Claims 10-14 are not supported in 62/520,430 or 62/591,247 (e.g. where the method scope is broadened to diseases associated with GPR6 or where said method covers depression). However, claims 10-14 are supported in 62/672,261 and therefore have an effective filing date of May 16, 2018.

Status of the Claims

Claims 1-27 are pending.

Claim Rejections - 35 USC § 112

The following is a quotation of the first paragraph of 35 U.S.C. 112(a):

(a) IN GENERAL.—The specification shall contain a written description of the invention, and of the manner and process of making and using it, in such full, clear, concise, and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, or with which it is most nearly connected, to make and use the same, and shall set forth the best mode contemplated by the inventor or joint inventor of carrying out the invention.

The following is a quotation of the first paragraph of pre-AIA 35 U.S.C. 112:

The specification shall contain a written description of the invention, and of the manner and process of making and using it, in such full, clear, concise, and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, or with which it is most nearly connected, to make and use the same, and shall set forth the best mode contemplated by the inventor of carrying out his invention.

Claims 10 and 12-14 are rejected under 35 U.S.C. 112(a) or 35 U.S.C. 112 (pre-AIA), first paragraph, because the specification, while being enabling for the treatment of specific diseases (E.g. Alzheimer's, Parkinson's) through the ability of Formula (I) to inhibit the constitutive cAMP activity of GPR6 receptor, does not reasonably provide enablement for the broad scope of treating all "disease, disorder or condition associated with GPR6 in a subject". The specification does not enable any person skilled in the art to which it pertains, or with which it is most nearly connected, to use the invention commensurate in scope with these claims.

In In re Wands, 8 USPQ2d 1400 (1988), factors to be considered in determining whether a disclosure meets the enablement requirement of 35 U.S.C. § 112, first paragraph, have been described.

They are:

1. the nature of the invention,
2. the state of the prior art,
3. the predictability or lack thereof in the art,
4. the amount of direction or guidance present,
5. the presence or absence of working examples,
6. the breadth of the claims,
7. the quantity of experimentation needed, and
8. the level of the skill in the art.

In the instant case, the claims are directed to any diseases and/or disorders that are not enabled in the specification.

The nature of the invention is directed to a method for treatment of any disease where GPR6 is involved, comprising administering the instant claimed compound of Formula (I) to a patient in need thereof. The rejected claims fail to recite specific disease to be treated. Rather the rejected claims recite that the compound of Formula (I) can treat any disease or disorder involving GPR6.

Further, the diseases listed in the description on page 2-3 of the specification are not the same but include many different unrelated diseases/conditions, such as glucose metabolism disorder and neoplastic disease. The nature of pharmaceutical arts is that it involves screening *in vitro* and *in vivo* to

Art Unit: 1626

determine which compounds exhibit the desired pharmacological activities. There is no absolute predictability even in view of the seemingly high level of skill in the art. The existence of these obstacles establishes that the contemporary knowledge in the art would prevent one of ordinary skill in the art from accepting any therapeutic regimen on its face.

Also, in the absence of a showing of correlation between the diseases claimed as capable of being treated by the compound of claim 1 and the GPR6 activity, one of skill in the art is unable to fully predict possible results from the administration of the compound of claim 1.

The amount of direction or guidance present

The specification contains experimentation to test the effects of GPR6 activity in CHO-K1 cells, with results shown in Tables 1 and 2. The results are vague and there is no indication of what disease (specifically) is effected by the GPR6 activity and the recited compound of Formula (I). The efficacy of an individual compound against a specific disease or symptom needs to be specifically and individually supported by factual evidence. Such evidence has not been described or supported by the specification.

The presence or absence of working examples

The data provided in the disclosure is insufficient evidence for methods of treating any and all diseases and disorders where GPR6 is involved. “The selection of the examples...used as the disclosure to support a claim must be adequately representative of the area covered by it,” please see In re Cavallito et al. (CCPA 1970) 429 F2d 452, 166 USPQ 552. Therefore, the instant specification is lacking significant data to accommodate as many diseases or disorders as the claims are alleging.

The breadth of the claims

Applicants are claiming methods of treating an extremely broad number of diseases or disorders encompassed by the aforementioned claims.

The quantity of experimentation needed

The quantity of experimentation needed is undue. One of ordinary skill in the art, without direction, would be unable to treat each and every disease/condition encompassed by the language of the aforementioned claims using the instant claimed compounds. One of skill in the art would need to determine what specific diseases would be encompassed by the effects of GPR6 and the effects of the compound of Formula (I). Furthermore, there would be undue experimentation to determine whether the claimed compound would provide treatment of ***all*** of the diseases and disorders by said GPR6 activity.

The level of the skill in the art

The level of skill in the art is low. Furthermore, due to the unpredictability in the pharmaceutical art, it is noted that each embodiment of the invention is required to be individually assessed for physiological activity by *in vitro* and *in vivo* screening to determine which compounds exhibit the desired pharmacological activity and which diseases would benefit from this activity.

Thus, the specification fails to provide sufficient support of the broad use of the compound of the claim 1 for the treatment of all claimed diseases/disorders recited in the aforementioned claims. As a result, necessitating one of skill to perform an exhaustive search for which claimed diseases can be treated by the compound of claim 1 in order to practice the claimed invention.

The Examiner recommends inserting specific diseases of real-world relevance into independent claim 10 and 12-14. Furthermore, the claims are also rejected under 35 U.S.C. 112, first paragraph, as being reach-through claims. The claims are directed to a method of treatment a disease where GPR6 is involved, yet the claims do not meet the requirements for “how to use” under 35 U.S.C. 112, first paragraph, as stated above. The Examiner suggests claiming the possible diseases and conditions that are treated, rather than claiming the mechanisms, which are speculative.

Claim Rejections - 35 USC § 103

In the event the determination of the status of the application as subject to AIA 35 U.S.C. 102 and 103 (or as subject to pre-AIA 35 U.S.C. 102 and 103) is incorrect, any correction of the statutory basis for the rejection will not be considered a new ground of rejection if the prior art relied upon, and the rationale supporting the rejection, would be the same under either status.

This application currently names joint inventors. In considering patentability of the claims the examiner presumes that the subject matter of the various claims was commonly owned as of the effective filing date of the claimed invention(s) absent any evidence to the contrary. Applicant is advised of the obligation under 37 CFR 1.56 to point out the inventor and effective filing dates of each claim that was not commonly owned as of the effective filing date of the later invention in order for the examiner to consider the applicability of 35 U.S.C. 102(b)(2)(C) for any potential 35 U.S.C. 102(a)(2) prior art against the later invention.

Statutory Authority

The following is a quotation of 35 U.S.C. 103 which forms the basis for all obviousness rejections set forth in this Office action:

A patent for a claimed invention may not be obtained, notwithstanding that the claimed invention is not identically disclosed as set forth in section 102, if the differences between the claimed invention and the prior art are such that the claimed invention as a whole would have been obvious before the effective filing date of the claimed invention to a person having ordinary skill in the art to which the claimed invention pertains. Patentability shall not be negated by the manner in which the invention was made.

Rejection(s):

Claims 1-27 are rejected under 35 U.S.C. 103 as being obvious over WO 2015/095728.

The applied reference has a common applicant and/or inventor with the instant application. Based upon the earlier effectively filed date of the reference, it constitutes prior art under 35 U.S.C. 102(a)(2).

This rejection under 35 U.S.C. 103 might be overcome by: (1) a showing under 37 CFR 1.130(a) that the subject matter disclosed in the reference was obtained directly or indirectly from the inventor or a joint inventor of this application and is thus not prior art in accordance with 35 U.S.C.102(b)(2)(A); (2) a showing under 37 CFR 1.130(b) of a prior public disclosure under 35 U.S.C. 102(b)(2)(B); or (3) a statement pursuant to 35 U.S.C. 102(b)(2)(C) establishing that, not later than the effective filing date of the claimed invention, the subject matter disclosed and the claimed invention were either owned by the same person or subject to an obligation of assignment to the same person or subject to a joint research agreement. See generally MPEP § 717.02. **However, the prior art also qualifies as 102(a)(1) art. Since the publication date of the WO 728 document is outside of the grace period.**

Analysis:

As a preliminary matter, WO 2015/095728 (“WO ‘728”) was published June 25, 2015 and it is therefore prior art under 35 U.S.C. 102(a)(1) and 102(a)(2).

The factual inquiries set forth in *Graham v. John Deere Co.*, 383 U.S. 1, 148 USPQ 459 (1966), are applied for establishing a background for determining obviousness under 35 U.S.C. 103. These factors are: (1) determining the scope and contents of the prior art; (2) ascertaining the differences between the prior art and the claims at issue; (3) resolving the level of ordinary skill in the pertinent art; and (4) Considering objective evidence present in the application indicating obviousness or nonobviousness. The *Graham* factors are discussed in view of the prior art in turn below.

WO ‘728 teaches in relevant part, the compound do formula (I) as modulators of GPR6 and the method of using same.¹ The prior art invention of formula (I) is encompasses the instant invention of Formula (I) according to claim 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof.² The prior art further teaches a method of treating diseases associated with GPR6, including Parkinson’s Disease, levodopa-

¹ See WO 2015/095728 at paras. 2-3.

² Id. at para. 3; see also para. 4.

CC(=O)N1CCc2nc(N[C@H]3CCCCO3)c4nc(N5CCCCC5Oc6cc(F)cc(F)c6)n2C1

“In determining the differences between the prior art and the claims, the question under Section 103 is not whether the differences themselves would have been obvious, but whether the claimed invention as a whole would have been obvious.” MPEP 2141.02 I. (*citing* *Stratoflex, Inc. v. Aeroquip Corp.*, 218 USPQ 871 (Fed. Cir. 1983). In relevant part, the prior art teaches Formula Example 149, shown above which is an enantiomer of instant formula (1). The difference between the instant claim 1 and WO 728 is that the prior art teaches the racemate and isomers thereof and the (S) isomer of the instant compound (which is the (R) isomer). The prior art is silent with respect to enantiomeric excess, but as mentioned, the prior art teaches that the compound cover the enantiomers. Furthermore, the examples

⁶ *Id.* at para. 653.

therein teaches the steps of making the enantiomers. The EE is the characterization of the isolated product.

“Factors that may be considered in determining level of ordinary skill in the art include: (a) type of problems encountered in the art; (b) prior art solutions to those problems; (c) rapidity with which innovations are made; (d) sophistication of the technology; and (e) the education level of active workers in the field.” *Envtl. Designs, Ltd. V. Union Oil Co.*, 713 F.2d 693, 696 (Fed. Cir. 1983) (citing *Orthopedic Equip. Co. v. All Orthopedic Appliances, Inc.*, 707 F.3d 1376, 1381-82 (Fed. Cir. 1983)). The above factors are not exhaustive, but are a guide. *Id.*

In this case, the prior art teaches the racamate Formula (I) and the process of making and using the same to treat GPR6 diseases. The prior art also teaches enantiomers thereof and the process of making said isomers.⁷ The education level of the inventor and the education level of active workers in the field of organic chemistry, as well as the high degree of sophistication required to solve problems encountered in the art, a person of ordinary skill in the art would likely have at least a college degree in the field of chemistry with one or more years of research experience.

The rejected claims would have been obvious to one of ordinary skill in the art after consideration of the prior art and the above *Graham* factors for the following reason(s). The embodiment of the instant invention is structurally similar to the invention of the WO 728 publication. “Structural similarity between claimed and prior art subject matter, proved by combining references or otherwise, where the prior art gives reason or motivation to make the claimed compositions, create a prima facie case of obviousness.” *Takeda v. Alphapharm*, 83 USPQ2d 1169 (Fed. Cir. 2007) (quoting *In re Dillon*, 919 F.2d 688, 692 (Fed. Cir. 1990). “The ‘reason or motivation’ need not be an explicit teaching that the claimed compound will have a particular utility; it is sufficient to show that the claimed and prior art compounds possess a ‘sufficiently close relationship...to create an expectation,’ in light of the totality of the prior art, that the new compound

⁷ See *Id.* at paras 58-59, 96, 110, 118, and 660.

Art Unit: 1626

will have ‘similar properties’ to the old.” *Aventis v. Lupin*, 84 USPQ2d 1197 (Fed. Cir. 2007) (citing *Dillion*, 919 F.2d 692). “Once such prima facie case is established, it falls to the applicant or patentee to rebut it, for example with a showing that the claimed compound has unexpected properties.” *Id.*

In this case, the prior art is also analogous art, as (1) the prior art reference is from the same field of endeavor as the claimed invention. *In re Bigio*, 381 F.3d 1320, 1325 (Fed. Cir. 2004). The instant invention would have been obvious to a person of ordinary skill in the art prior to the time of the instant invention in view of the teaching as a whole, because the instant invention is expressly disclosed in a broader content in the prior art. Additionally, the prior art identifies the preferred embodiments, many of which overlap with the instant invention. The instant R- isomer would have been obvious to a PHOSITA because the prior art teaches the racemate, which inevitably includes the (S) and (R) isomers. Further, the prior art teaches that the invention includes said isomers.⁸ The prior art also teaches a method of making the (S) isomer of the instant invention and also provides guidance on making a (R) isomer to a structurally similar compound using a preparation method similar to that of Example 149.⁹

Accordingly, in view of all the analysis above, WO’728 renders the instant claims obvious.

Double Patenting

The nonstatutory double patenting rejection is based on a judicially created doctrine grounded in public policy (a policy reflected in the statute) so as to prevent the unjustified or improper timewise extension of the “right to exclude” granted by a patent and to prevent possible harassment by multiple assignees. A nonstatutory double patenting rejection is appropriate where the conflicting claims are not identical, but at least one examined application claim is not patentably distinct from the reference claim(s) because the examined application claim is either anticipated by, or would have been obvious

⁸ See *Id.* at para. 59.

⁹ See *Id.* at para. 660-661.

Art Unit: 1626

over, the reference claim(s). See, e.g., *In re Berg*, 140 F.3d 1428, 46 USPQ2d 1226 (Fed. Cir. 1998); *In re Goodman*, 11 F.3d 1046, 29 USPQ2d 2010 (Fed. Cir. 1993); *In re Longi*, 759 F.2d 887, 225 USPQ 645 (Fed. Cir. 1985); *In re Van Ornum*, 686 F.2d 937, 214 USPQ 761 (CCPA 1982); *In re Vogel*, 422 F.2d 438, 164 USPQ 619 (CCPA 1970); *In re Thorington*, 418 F.2d 528, 163 USPQ 644 (CCPA 1969).

A timely filed terminal disclaimer in compliance with 37 CFR 1.321(c) or 1.321(d) may be used to overcome an actual or provisional rejection based on nonstatutory double patenting provided the reference application or patent either is shown to be commonly owned with the examined application, or claims an invention made as a result of activities undertaken within the scope of a joint research agreement. See MPEP § 717.02 for applications subject to examination under the first inventor to file provisions of the AIA as explained in MPEP § 2159. See MPEP §§ 706.02(l)(1) - 706.02(l)(3) for applications not subject to examination under the first inventor to file provisions of the AIA. A terminal disclaimer must be signed in compliance with 37 CFR 1.321(b).

The USPTO Internet website contains terminal disclaimer forms which may be used. Please visit www.uspto.gov/patent/patents-forms. The filing date of the application in which the form is filed determines what form (e.g., PTO/SB/25, PTO/SB/26, PTO/AIA/25, or PTO/AIA/26) should be used. A web-based eTerminal Disclaimer may be filled out completely online using web-screens. An eTerminal Disclaimer that meets all requirements is auto-processed and approved immediately upon submission. For more information about eTerminal Disclaimers, refer to www.uspto.gov/patents/process/file/efs/guidance/eTD-info-liso.

Claims 1-11 are rejected on the ground of nonstatutory double patenting as being unpatentable over claims 1-15 of U.S. Patent No. 9181249. Although the claims at issue are not identical, they are not patentably distinct from each other.

The analysis of non-statutory obviousness-type double patenting is comparable to the analysis of obviousness under Section 103; i.e., factual inquiries set forth in *Graham v. John Deere Co.*

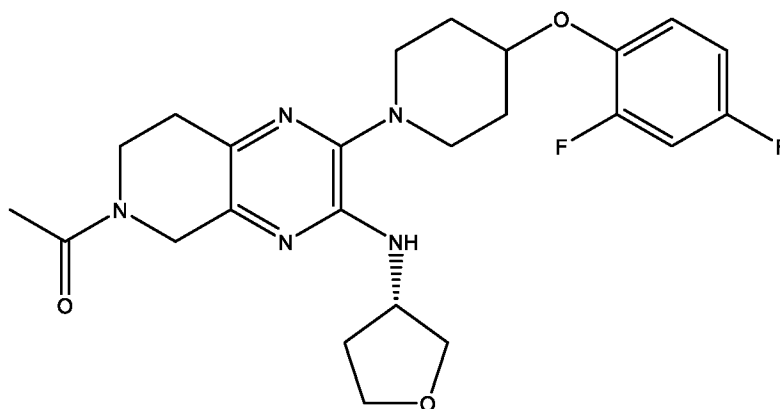
The factual inquiries set forth in *Graham v. John Deere Co.*, 383 U.S. 1, 148 USPQ 459 (1966), that are applied for establishing a background for determining obviousness under 35 U.S.C. 103(a) are summarized as follows:

1. Determining the scope and contents of the prior art.
2. Ascertaining the differences between the prior art and the claims at issue.
3. Resolving the level of ordinary skill in the pertinent art.
4. Considering objective evidence present in the application indicating obviousness or nonobviousness.

Proper Use of the Specification

The specification may be used (i) as a dictionary for claim terminology; (ii) or portions of the disclosure which provide support for the claims in the potentially conflicting patent or application to determine whether claims sets represent an obvious variation. The court explained that it is also proper to look at the disclosed utility in the reference disclosure to determine the overall question of obviousness in a nonstatutory double patenting context. See AbbVie Inc. v. Kennedy Institute of Rheumatology Trust, 112 USPQ2d 1001 (Fed. Cir. 2014).

9181249 claims in relevant part, the compound of formula (I) as modulators of GPR6 and the method of using same. The prior art invention of formula (I) encompasses the instant invention of Formula (I) according to claim 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof. The co-owned patent **9181249** further teaches a method of treating diseases associated with GPR6, including Parkinson's Disease. The **9181249 patent** claims the structurally similar compound below as a species in claim 13.



(S)-1-(2-(4-(2,4-difluorophenoxy)piperidin-1-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[3,4-b]pyrazin-6(5H)-yl)ethanone

"In determining the differences between **9181249** and the claims, the question under Section 103 is not whether the differences themselves would have been obvious, but whether the claimed invention as a whole would have been obvious." MPEP 2141.02 I. (*citing* *Stratoflex, Inc. v. Aeroquip Corp.*, 218 USPQ 871 (Fed. Cir. 1983). In relevant part, the prior art teaches Formula Example 149, shown above which is an enantiomer of instant formula (1). The difference between the instant claim 1 and **9181249** is that **9181249** teaches the racemate and isomers thereof and the (S) isomer of the instant compound (which is the (R) isomer). **9181249** is silent with respect to enantiomeric excess, but as mentioned, the prior art teaches that the compound cover the enantiomers. Furthermore, the examples therein teaches the steps of making the enantiomers. The EE is the characterization of the isolated product.

"Factors that may be considered in determining level of ordinary skill in the art include: (a) type of problems encountered in the art; (b) prior art solutions to those problems; (c) rapidity with which innovations are made; (d) sophistication of the technology; and (e) the education level of active workers in the field." *Env'tl. Designs, Ltd. V. Union Oil Co.*, 713 F.2d 693, 696 (Fed. Cir. 1983) (*citing* *Orthopedic Equip. Co. v. All Orthopedic Appliances, Inc.*, 707 F.3d 1376, 1381-82 (Fed. Cir. 1983)). The above factors are not exhaustive, but are a guide. *Id.*

In this case, **9181249 claims** the racamate Formula (I) and the process of making and using the same to treat GPR6 diseases. The education level of the inventor and the education level of active

workers in the field of organic chemistry, as well as the high degree of sophistication required to solve problems encountered in the art, a person of ordinary skill in the art would likely have at least a college degree in the field of chemistry with one or more years of research experience.

The rejected claims would have been obvious to one of ordinary skill in the art after consideration of the prior art and the above *Graham* factors for the following reason(s). The embodiment of the instant invention is structurally similar to the **9181249 claims**. “Structural similarity between claimed and prior art subject matter, proved by combining references or otherwise, where the prior art gives reason or motivation to make the claimed compositions, create a prima facie case of obviousness.” *Takeda v. Alphapharm*, 83 USPQ2d 1169 (Fed. Cir. 2007) (quoting *In re Dillon*, 919 F.2d 688, 692 (Fed. Cir. 1990). “The ‘reason or motivation’ need not be an explicit teaching that the claimed compound will have a particular utility; it is sufficient to show that the claimed and prior art compounds possess a ‘sufficiently close relationship...to create an expectation,’ in light of the totality of the prior art, that the new compound will have ‘similar properties’ to the old.” *Aventis v. Lupin*, 84 USPQ2d 1197 (Fed. Cir. 2007) (citing *Dillion*, 919 F.2d 692). “Once such prima facie case is established, it falls to the applicant or patentee to rebut it, for example with a showing that the claimed compound has unexpected properties.” *Id.*

In this case, the prior art is also analogous art, as (1) the prior art reference is from the same field of endeavor as the claimed invention. *In re Bigio*, 381 F.3d 1320, 1325 (Fed. Cir. 2004). The instant invention would have been obvious to a person of ordinary skill in the art prior to the time of the instant invention in view of the teaching as a whole, because the instant invention is expressly disclosed in a broader content in the prior art. Additionally, **9181249** identifies the preferred embodiments, many of which overlap with the instant invention. The instant R- isomer would have been obvious to a PHOSITA because the **9181249 claims** the racemate, which inevitably includes the (S) and (R) isomers. Further, **9181249** teaches that the invention includes said isomers.¹⁰ The prior art also teaches a method of

¹⁰ US **9181249** at col. 7, ll. 19-23.

making the (S) isomer of the instant invention and also provides guidance on making a (R) isomer to a structurally similar compound using a preparation method similar to that of Example 149.¹¹

Accordingly, in view of all the analysis above, the **9181249** renders the instant claims obvious.

Claims 1-11 are rejected on the ground of nonstatutory double patenting as being unpatentable over claims 1-4, 6, 7, 10 and 11 of U.S. Patent No. 10,077,266. Although the claims at issue are not identical, they are not patentably distinct from each other.

The analysis of non-statutory obviousness-type double patenting is comparable to the analysis of obviousness under Section 103; i.e., factual inquiries set forth in *Graham v. John Deere Co.*

The factual inquiries set forth in *Graham v. John Deere Co.*, 383 U.S. 1, 148 USPQ 459 (1966), that are applied for establishing a background for determining obviousness under 35 U.S.C. 103(a) are summarized as follows:

1. Determining the scope and contents of the prior art.
2. Ascertaining the differences between the prior art and the claims at issue.
3. Resolving the level of ordinary skill in the pertinent art.
4. Considering objective evidence present in the application indicating obviousness or nonobviousness.

Proper Use of the Specification

The specification may be used (i) as a dictionary for claim terminology; (ii) or portions of the disclosure which provide support for the claims in the potentially conflicting patent or application to determine whether claims sets represent an obvious variation. The court explained that it is also proper to look at the disclosed utility in the reference disclosure to determine the overall question of obviousness in a nonstatutory double patenting context. See AbbVie Inc. v. Kennedy Institute of Rheumatology Trust, 112 USPQ2d 1001 (Fed. Cir. 2014).

¹¹ See *Id.* at para. 660-661.

10,077,266 claims in relevant part, the compound of formula (I) as modulators of GPR6 and the method of using same. The prior art invention of formula (I) encompasses the instant invention of Formula (I) according to claim 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof. The co-owned patent **10,077,266** further teaches a method of treating diseases associated with GPR6, including Parkinson's Disease.

"In determining the differences between **10,077,266** and the claims, the question under Section 103 is not whether the differences themselves would have been obvious, but whether the claimed invention as a whole would have been obvious." MPEP 2141.02 I. (*citing* *Stratoflex, Inc. v. Aeroquip Corp.*, 218 USPQ 871 (Fed. Cir. 1983). In relevant part, the prior art teaches Formula Example 149, shown above which is an enantiomer of instant formula (1). The difference between the instant claim 1 and **10,077,266** is that **10,077,266** teaches the racemate and isomers thereof and the (S) isomer of the instant compound (which is the (R) isomer). **10,077,266** is silent with respect to enantiomeric excess, but as mentioned, the prior art teaches that the compound cover the enantiomers. Furthermore, the examples therein teaches the steps of making the enantiomers. The EE is the characterization of the isolated product.

"Factors that may be considered in determining level of ordinary skill in the art include: (a) type of problems encountered in the art; (b) prior art solutions to those problems; (c) rapidity with which innovations are made; (d) sophistication of the technology; and (e) the education level of active workers in the field." *Envtl. Designs, Ltd. V. Union Oil Co.*, 713 F.2d 693, 696 (Fed. Cir. 1983) (*citing* *Orthopedic Equip. Co. v. All Orthopedic Appliances, Inc.*, 707 F.3d 1376, 1381-82 (Fed. Cir. 1983)). The above factors are not exhaustive, but are a guide. *Id.*

In this case, **10,077,266 claims** the racemate Formula (I) and the process of making and using the same to treat GPR6 diseases. The education level of the inventor and the education level of active workers in the field of organic chemistry, as well as the high degree of sophistication required to solve

problems encountered in the art, a person of ordinary skill in the art would likely have at least a college degree in the field of chemistry with one or more years of research experience.

The rejected claims would have been obvious to one of ordinary skill in the art after consideration of the prior art and the above *Graham* factors for the following reason(s). The embodiment of the instant invention is structurally similar to the **10,077,266 claims**. “Structural similarity between claimed and prior art subject matter, proved by combining references or otherwise, where the prior art gives reason or motivation to make the claimed compositions, create a prima facie case of obviousness.” *Takeda v. Alphapharm*, 83 USPQ2d 1169 (Fed. Cir. 2007) (quoting *In re Dillon*, 919 F.2d 688, 692 (Fed. Cir. 1990)). “The ‘reason or motivation’ need not be an explicit teaching that the claimed compound will have a particular utility; it is sufficient to show that the claimed and prior art compounds possess a ‘sufficiently close relationship...to create an expectation,’ in light of the totality of the prior art, that the new compound will have ‘similar properties’ to the old.” *Aventis v. Lupin*, 84 USPQ2d 1197 (Fed. Cir. 2007) (citing *Dillion*, 919 F.2d 692). “Once such prima facie case is established, it falls to the applicant or patentee to rebut it, for example with a showing that the claimed compound has unexpected properties.” *Id.*

In this case, the prior art is also analogous art, as (1) the prior art reference is from the same field of endeavor as the claimed invention. *In re Bigio*, 381 F.3d 1320, 1325 (Fed. Cir. 2004). The instant invention would have been obvious to a person of ordinary skill in the art prior to the time of the instant invention in view of the teaching as a whole, because the instant invention is expressly disclosed in a broader content in the prior art. Additionally, **10,077,266** identifies the preferred embodiments, many of which overlap with the instant invention. The instant R- isomer would have been obvious to a PHOSITA because the **10,077,266 claims** the racemate, which inevitably includes the (S) and (R) isomers. Further, **10,077,266** teaches that the invention includes said isomers. The prior art also teaches a method of making the (S) isomer of the instant invention and also provides guidance on making a (R) isomer to a structurally similar compound using a preparation method similar to that of Example 149.

Accordingly, in view of all the analysis above, the **10,077,266** renders the instant claims obvious.

Claims 10-11 are rejected on the ground of nonstatutory double patenting as being provisionally unpatentable over claims 1-5, 7, 8, 10, 11, 14-20 of SN 16/057,350. Although the claims at issue are not identical, they are not patentably distinct from each other. **This is a provisional nonstatutory double patenting rejection.**

The analysis of non-statutory obviousness-type double patenting is comparable to the analysis of obviousness under Section 103; i.e., factual inquiries set forth in *Graham v. John Deere Co.*

The factual inquiries set forth in *Graham v. John Deere Co.*, 383 U.S. 1, 148 USPQ 459 (1966), that are applied for establishing a background for determining obviousness under 35 U.S.C. 103(a) are summarized as follows:

1. Determining the scope and contents of the prior art.
2. Ascertaining the differences between the prior art and the claims at issue.
3. Resolving the level of ordinary skill in the pertinent art.
4. Considering objective evidence present in the application indicating obviousness or nonobviousness.

Proper Use of the Specification

The specification may be used (i) as a dictionary for claim terminology; (ii) or portions of the disclosure which provide support for the claims in the potentially conflicting patent or application to determine whether claims sets represent an obvious variation. The court explained that it is also proper to look at the disclosed utility in the reference disclosure to determine the overall question of obviousness in a nonstatutory double patenting context. See AbbVie Inc. v. Kennedy Institute of Rheumatology Trust, 112 USPQ2d 1001 (Fed. Cir. 2014).

Claims of the **16/057,350 application** in relevant part, recite a method of treating GPR6 associated disease comprising administration of the compound of formula (I). The prior art invention of formula (I) is

encompasses the instant invention of Formula (I) according to claim 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

"In determining the differences between **16/057,350 application** and the claims, the question under Section 103 is not whether the differences themselves would have been obvious, but whether the claimed invention as a whole would have been obvious." MPEP 2141.02 I. (*citing* *Stratoflex, Inc. v. Aeroquip Corp.*, 218 USPQ 871 (Fed. Cir. 1983). In relevant part, the prior art teaches Formula Example 149, shown above which is an enantiomer of instant formula (1). The difference between the instant claim 1 and **16/057,350 application** is that **16/057,350 application** claims the racemate and isomers thereof. **16/057,350 application** is silent with respect to enantiomeric excess, but as mentioned, the prior art teaches that the compound cover the enantiomers.¹² Furthermore, the examples therein teaches the steps of making the enantiomers. The EE is the characterization of the isolated product.

"Factors that may be considered in determining level of ordinary skill in the art include: (a) type of problems encountered in the art; (b) prior art solutions to those problems; (c) rapidity with which innovations are made; (d) sophistication of the technology; and (e) the education level of active workers in the field." *Envtl. Designs, Ltd. V. Union Oil Co.*, 713 F.2d 693, 696 (Fed. Cir. 1983) (*citing* *Orthopedic Equip. Co. v. All Orthopedic Appliances, Inc.*, 707 F.3d 1376, 1381-82 (Fed. Cir. 1983)). The above factors are not exhaustive, but are a guide. *Id.*

In this case, **16/057,350 application claims** the racemate Formula (I) and the process of making and using the same to treat GPR6 diseases. The education level of the inventor and the education level of active workers in the field of organic chemistry, as well as the high degree of sophistication required to solve problems encountered in the art, a person of ordinary skill in the art would likely have at least a college degree in the field of chemistry with one or more years of research experience.

¹² See Spec. at para. 60.

The rejected claims would have been obvious to one of ordinary skill in the art after consideration of the prior art and the above *Graham* factors for the following reason(s). The embodiment of the instant invention is structurally similar to the **16/057,350 application claims**. “Structural similarity between claimed and prior art subject matter, proved by combining references or otherwise, where the prior art gives reason or motivation to make the claimed compositions, create a prima facie case of obviousness.” *Takeda v. Alphapharm*, 83 USPQ2d 1169 (Fed. Cir. 2007) (*quoting In re Dillon*, 919 F.2d 688, 692 (Fed. Cir. 1990)). “The ‘reason or motivation’ need not be an explicit teaching that the claimed compound will have a particular utility; it is sufficient to show that the claimed and prior art compounds possess a ‘sufficiently close relationship...to create an expectation,’ in light of the totality of the prior art, that the new compound will have ‘similar properties’ to the old.” *Aventis v. Lupin*, 84 USPQ2d 1197 (Fed. Cir. 2007) (*citing Dillon*, 919 F.2d 692). “Once such prima facie case is established, it falls to the applicant or patentee to rebut it, for example with a showing that the claimed compound has unexpected properties.” *Id.*

In this case, the prior art is also analogous art, as (1) the prior art reference is from the same field of endeavor as the claimed invention. *In re Bigio*, 381 F.3d 1320, 1325 (Fed. Cir. 2004). The instant invention would have been obvious to a person of ordinary skill in the art prior to the time of the instant invention in view of the teaching as a whole, because the instant invention is expressly disclosed in a broader content in the prior art. Additionally, **16/057,350 application** identifies the preferred embodiments, many of which overlap with the instant invention. The instant R- isomer would have been obvious to a PHOSITA because the **16/057,350 application claims** the racemate, which inevitably includes the (S) and (R) isomers. Further, **16/057,350 application** teaches that the invention includes said isomers. The prior art also teaches a method of making the (S) isomer of the instant invention and also provides guidance on making a (R) isomer to a structurally similar compound using a preparation method similar to that of Example 149.

Accordingly, in view of all the analysis above, the **16/057,350 application** renders the instant claims obvious.

Conclusion

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to NYEEMAH A GRAZIER whose telephone number is (571)272-6256. The examiner can normally be reached on M-F 6:00 a.m. -2:30 p.m..

Examiner interviews are available via telephone, in-person, and video conferencing using a USPTO supplied web-based collaboration tool. To schedule an interview, applicant is encouraged to use the USPTO Automated Interview Request (AIR) at <http://www.uspto.gov/interviewpractice>.

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Joseph McKane can be reached on 571-272-0699. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see <http://pair-direct.uspto.gov>. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

NYEEMAH A. GRAZIER
Examiner
Art Unit 1626

/NYEEMAH A GRAZIER/
Primary Examiner, Art Unit 1626