

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-012804- -00011-0000

Fecha: 2013-10-09 16:23:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. 10.012.804
Asunto : Solicitud de patente para: **"DERIVADOS DE INDOL-2-ONA
DISUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN Y SU
PREPARACIÓN"**
Solicitante : **SANOFI-AVENTIS**
Fecha de Solicitud : 05 de febrero de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. 9667 notificado por fijación en lista el 4 de junio de 2013. **Mediante memorial radicado el 28 de agosto de 2013 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.**

2. Mediante oficio No. 9667 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3. De la solicitud de patente

Con respecto a las objeciones de claridad al pliego reivindicatorio formuladas por su Despacho, mi representada desea señalar lo siguiente:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext: 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- Se ha revisado la redacción del pliego reivindicatorio con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma. En particular, la reivindicación 1 ha sido redactada nuevamente limitándola a aquellos compuestos que se encuentra debidamente soportados en la descripción, de conformidad con las sugerencias del Señor Examinador y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.
- Las reivindicaciones 2, 5, 8, 11, 15, 18 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 7 y 10 han sido modificadas de tal forma que ahora define cada una de las etapas que hacen parte del proceso reivindicado novedoso e inventivo frente al estado de la técnica y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto también se debe tener por superada.
- La reivindicación 20 ahora define los ingredientes que pueden ser combinados con el compuesto, de conformidad con las enseñanzas reveladas en la página 76, líneas 13 a 29 de la solicitud internacional.

Así entonces, con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio es claro que el nuevo pliego reivindicatorio define de forma clara y precisa el alcance de la invención y por lo tanto, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.

De otro lado, se ha modificado el título de la presente invención de la siguiente manera: **“DERIVADOS DE INDOL-2-ONA DISUSTITUIDOS EN LA POSICIÓN Y SU PREPARACIÓN”**. Por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4. Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

Su Despacho concluye que los documentos US2004/0180878 (D2) y US5,594,023 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

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

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada.

A este respecto, respetuosamente solicitamos la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

El problema técnico que pretende solucionar la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar antagonistas de grelina, que podrían regular el hambre y el equilibrio entre insulina, para controlar la hiperfagia diabética, así como agentes anoréxicos y/o anti-obesidad y en el tratamiento de la diabetes y sus efectos. Este problema es el que precisamente soluciona la presente invención toda vez que proporciona un compuesto con los efectos deseados.

El documento D2 (US2004/0180878, equivalente a WO03/008407) describe derivados de indol-2-ona di-sustituido en la posición 3, útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, el estrés, la ansiedad, y para la resistencia a la insulina; Cuando los compuestos de la invención están sustituidos en la posición 1 del indol, dicho sustituyente no contiene un **grupo sulfonilo, unido a un grupo fenilo disustituido con dos grupos alcoxi**, que es el caso en todos los compuestos de D2.

El documento D3 (US 5.594.023) describe derivados de indol-2-ona disustituido en la posición 3, útiles en el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central y periférico, del sistema cardiovascular, del dominio renal y del dominio gástrico y de los trastornos de comportamientos sexuales en el hombre y en los animales. Todos los compuestos de D3 están sustituidos en la posición 1 por un grupo que contiene **un grupo sulfonilo, unido a un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo al menos monosustituido**.

De esta manera, los compuestos de la invención son novedosos, en vista de los documentos D2 y D3.

El documento D2 es el estado de la técnica más cercano, ya que divulga compuestos que se utilizan en el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

Las diferencias entre los compuestos de la invención reivindicada y los compuestos reportados en el documento D2 es que cuando los compuestos de la

invención están sustituidos en la posición 1 del indol, dicho sustituyente no contiene un **grupo sulfonilo, unido a un grupo fenilo disustituido con dos grupos alcoxi**, que es el caso en todos los compuestos del documento D2.

El efecto de la diferencia entre el documento D2 y la invención expuesta anteriormente, es que los compuestos de la invención tienen una actividad antagonista del receptor de la grelina.

El problema técnico objetivo resuelto por los compuestos de la invención puede entonces ser formulado como "¿Cómo proporcionar compuestos bicíclicos nitrogenados alternativos, útiles para el tratamiento de la obesidad?"

Para resolver dicho problema y teniendo en cuenta las enseñanzas del documento D2, ya sea solas o en combinación con las enseñanzas del documento D3, nada le hubiera permitido a la persona normalmente versada en la materia modificar el compuesto de estos documentos para obtener los compuestos de la invención.

Con el fin de resolver el problema técnico anteriormente expuesto, la persona versada en la materia, no habría consultado el documento D3, ya que este no se refiere al tratamiento de la obesidad. Incluso si lo hubiera hecho, no se habría encontrado motivación alguna para modificar el sustituyente en la posición 1 del indol para obtener el sustituyente R1 de la invención reivindicada. En efecto, los sustituyentes de los compuestos de D3 soportan el mismo grupo sulfonilo unido a un fenilo sustituido como los de D2, excepto que en D3, tal fenilo puede estar sustituido por grupos distintos a los grupos alcoxi. Por lo tanto, el documento D3 le hubiera sugerido a la persona versada en la materia que dicho grupo sulfonilo unido a un fenilo sustituido, presente en la posición 1 del indol, es una característica esencial para la actividad de los compuestos.

Como consecuencia de lo anterior, los compuestos reivindicados en la presente invención sí implican actividad inventiva en vista las enseñanzas del documento D2, ya sea individualmente o en combinación con las enseñanzas del documento D3.

Así entonces, es claro que la materia de invención revelada en la presente solicitud de patente se debe tener como novedosa e inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3 citados, toda vez que los mismos no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de la presente invención y una persona versada en la materia no se vería motivada a solucionar el problema técnico acá planteado y/o a predecir el efecto obtenido por el compuesto de la presente solicitud.

Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D2 y el documento D3, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 9667, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones.

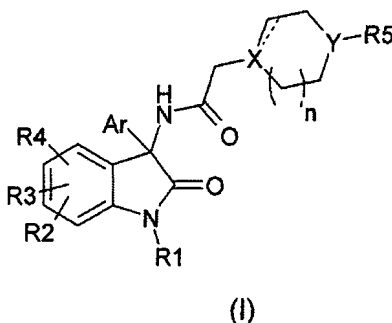
Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

 COLO-14775-0841-119-2
MGM\MGMID-252930\WPC14775

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de la fórmula (I):



En el cual:

--- En el cual representa una unión sencilla o doble,

X representa -N< , -CH< ó -C=

Y representa >N- ó >CH- , siendo entendido que al menos entre X y Y representa N:

Ar representa un grupo arilo (C6-10) o un grupo heteroarilo (C4-10) que comprende de 1 a 2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre flúor, cloro, átomos de bromo y alquilo (C1-6), perfluoro (C1-3) alquilo,, alcoxi(C1-6), perfluoro (C1-3) alcoxi y grupos fenilo;

R¹ representa un átomo de hidrógeno ó un alquilo (C1-6), -C(=O)(C1-6) alquilo ó un grupo -C(=O)fenilo ;

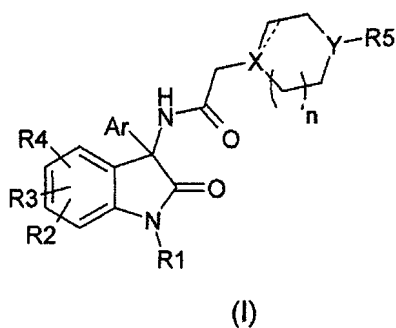
R², R³ y R⁴, que pueden ser idénticos o diferentes, situados en cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo de fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, un grupo alquilo(C1-6); perfluoro(C1-3) alquilo, alcoxi (C1-6), grupo arilo (C6-10); entendiéndose que al menos uno de R², R³ y R⁴ es diferente de H

R⁵ representa un grupo alquilo (C1-6) o alquenilo (C2-6); y

n representa 1 o 2;

en la forma de base o de sal de adición de ácido, con la exclusión de la 5-cloro-3-(2-clorofenil) -1,3-dihidro-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il) acetamido]-indol-2-ona

2. Un compuesto de la fórmula (I):



En el cual:

--- En el cual representa una unión sencilla o doble,

X representa $-\text{CH}<$, $-\text{N}<$ o $-\text{C}=\text{C}<$;

Y representa $>\text{N}-$ o $>\text{CH}-$; entendiéndose que al menos uno de X y Y representa N ;

Ar representa un grupo arilo (C6-10) o un grupo heteroarilo (C4-10) que comprende de 1 a 2 heteroátomos, sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre flúor, cloro, bromo y alquilo (C1-4), trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi y grupos fenilo;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-3), $-\text{C}(=\text{O})$ metilo, o un grupo $-\text{C}(=\text{O})$ fenilo;

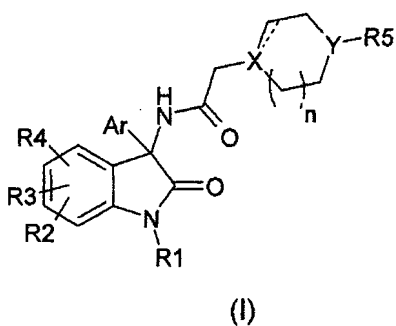
R², R³, R⁴, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, un grupo metilo, un trifluorometil, metoxi, entendiéndose que al menos uno de R², R³, R⁴ es diferente de H ;

R⁵ representa un grupo alquilo (C1-3) o un grupo alquenilo (C2-4) y ;

n representa 1 ó 2 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido; excluyendo 5-cloro-3-(2-clorofenil) -1,3-dihidro-3-[2 - (4-metilpiperazin-1-il) acetamido] indol-2-ona.

3. Un compuesto de la fórmula (I):



en el cual:

--- representa una unión sencilla o doble,

X representa --N< , --CH< o $\text{--C}\begin{smallmatrix} \text{=}\diagup \\ \text{=}\diagdown \end{smallmatrix}$;

Y representa >N- o >CH- , entendiéndose que al menos uno de X y Y representa N ;

Ar representa un grupo arilo (C6-10) o un grupo heteroarilo (C4-10) que comprende 1 a 2 heteroátomos, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, los cuales pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de flúor, cloro, bromo y (C1-4) alquilo, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi y grupos fenilo;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C1-3) alquilo, --C(=O) metilo;

R², R³, R⁴, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro, bromo, yodo, un grupo metilo, un trifluorometil, metoxi, entendiéndose que al menos uno de R², R³, R⁴ es diferente de H ;

R⁵ representa un grupo alquilo (C1-3) o un grupo alquilo (C2-4); y

n representa 1 ó 2 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido; excluyendo 5-cloro-3-(2-clorofenil) -1,3-dihidro-3-[2 - (4-metilpiperazin-1-il) acetamido] indol-2-ona.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores elegido entre los compuestos siguientes :

(+) N-[5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

(+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

N-[4-trifluorometil-6-ciano-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

(+) N-[1-Benzoil-5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

3-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetilamino]-2-oxo-4-trifluorometil-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxamida

N-[6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

(+) *N*-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-2-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(3-fluoro-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

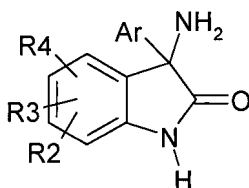
N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzo[*b*]tiofen-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

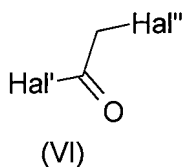
5. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (V) :



(V)

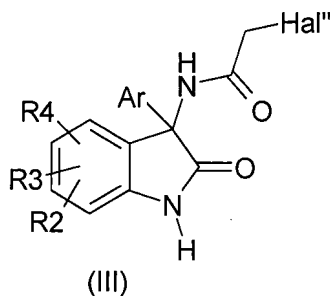
en la que R^2 , R^3 , R^4 , Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4

con un compuesto de fórmula general (VI) :

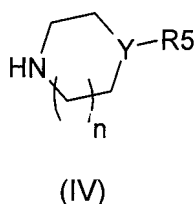


en la que Hal' y Hal'', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de halógeno ;

- y hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (III) obtenido



con un compuesto de fórmula general (IV) :



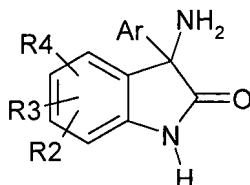
en las que R², R³, R⁴, R⁵, Y, Ar, n son tales como se han definido en la fórmula general (I), y Hal'' representa un átomo de halógeno ;

- seguido opcionalmente de la etapa que consiste en hacer reaccionar el producto de fórmula (I) obtenido en la que X representa -N< y R¹ es igual a H, con un compuesto de fórmula (II) :



en la que R¹, diferente de H se define como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

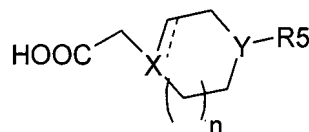
6. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (V) :



(V)

en la que R^2 , R^3 , R^4 , Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4

con un compuesto de fórmula general (VIII) :



(VIII)

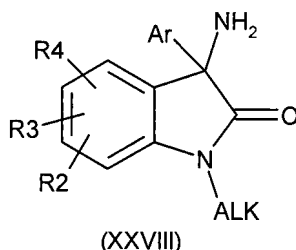
en la que --- , X, Y, R^5 y n se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

seguido opcionalmente de la etapa que consiste en hacer reaccionar el producto de fórmula (I) obtenido en la que R^1 es igual a H, con un compuesto de fórmula (II) :

 $R^1\text{-Hal (II)}$

en la que R^1 , diferente de H, se define como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

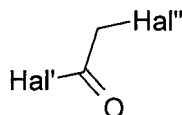
7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XXVIII) :



(XXVIII)

en la que R^2 , R^3 , R^4 , Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y ALK representa un grupo alquilo

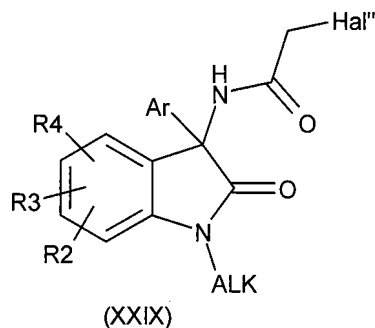
con un compuesto de fórmula general (VI):



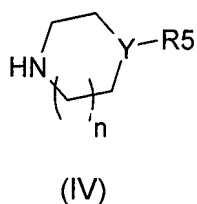
(VI)

en la que Hal' y Hal'', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de halógeno ;

- y hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (XXIX) obtenido

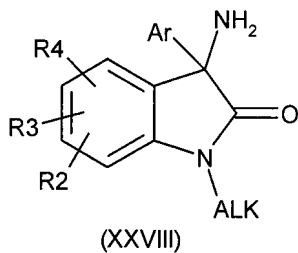


con un compuesto de fórmula general (IV) :



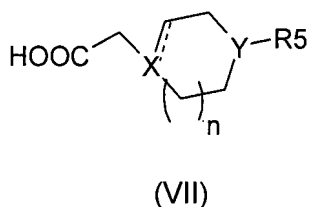
en las que R², R³, R⁴, R⁵, Y, Ar, n son tales como se han definido en la fórmula general (I), y Hal'' representa un átomo de halógeno.

8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XXVIII) :



en la que R², R³, R⁴, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y ALK representa un grupo alquilo

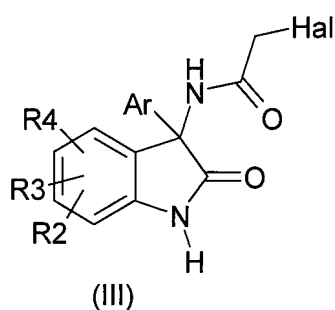
con un compuesto de fórmula general (VII) :



en la que --- , X, Y, R⁵ y n se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

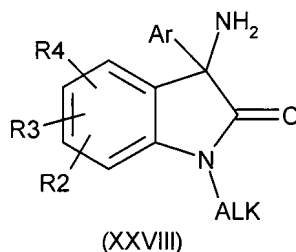
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 que comprende la etapa posterior que consiste en separar el compuesto de fórmula general (I) deseado.

10. Compuesto de fórmula (III) :



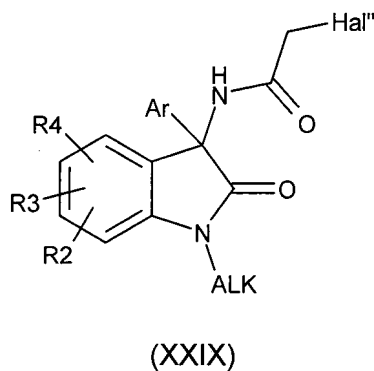
en la que R^2 , R^3 , R^4 , Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y Hal representa un átomo de halógeno, con la excepción de 5-cloro-3-(2-cloroacetamido)-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidroindol-2-ona.

11. Compuesto de fórmula general (XXVIII):



en la que R^2 , R^3 , R^4 , Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y ALK representa un grupo alquilo.

12. Compuesto de fórmula general (XXIX) :



en la que R^2 , R^3 , R^4 , Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, ALK representa un grupo alquilo y Hal" representa un átomo de halógeno.

13. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal aceptable farmacéuticamente.
14. Combinación que comprende uno o varios compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con uno o varios ingredientes activos, elegidos entre agentes contra la obesidad, agentes antidiabéticos, ribonamant, metformina o sulfonilureas.

MGM\MGM\ID-252931\WPC14775