

1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. - Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037836- -00008-0000

Fecha: 2013-06-19 16:23:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROCESO E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE 4-OXOQUINOLONA".-Clase C07C 41/30.-Expediente número 10-037.836.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 19 de Marzo de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **5053**, en relación con el Título de la solicitud, la Claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la Unidad de Invención, y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1. **Título de la solicitud**

En conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador señala que este no es aceptable, ya que no corresponde con el objeto de la solicitud porque el proceso de síntesis corresponde al de la obtención de derivados de 4-oxoquinolona, específicamente de elvitegravir y el título se refiere en general a la obtención de cualquier fármaco inhibidor de integrasa.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de manera que este se refiera a las características particulares de la materia para la cual se busca protección. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

**"PROCESO E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE 4-
OXOQUINOLONA"**

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la presente invención, y por lo tanto dicho nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

3.2. Capítulo Reivindicatorio.

De otra parte, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que no es claro, toda vez que, la reivindicación 1 no estaría cumpliendo la estructura preámbulo-enlazante-elementos característicos, además el señor Examinador señala que es necesario incluir cómo se transforma cada compuesto, así como las características esenciales que hacen nuevo e inventivo el procedimiento de síntesis incluyendo todas las etapas del mismo y no solo las etapas parciales.

Así mismo, indica que las reivindicaciones 2, 4, 9 10 y 11 presentarían una falsa dependencia, por lo que sugiere revisar las dependencias de cada una de ellas.

Es así que tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al anterior, el cual se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con el referenciado capítulo reivindicatorio modificado, me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa el método y los intermediarios para preparar derivados de 4-oxoquinolonas que es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, sin embargo ha sido modificada según las sugerencias del señor Examinador, de manera que el término "en el que" se ha eliminado y además se ha reescrito con el fin de que defina un método para obtener un compuesto de fórmula 4 a partir de un compuesto de fórmula 15.
- **Reivindicaciones 2 y 3.** Corresponden a las actualmente presentadas.

- **Reivindicación 4.** Tiene como base la reivindicación 4 actualmente presentada, sin embargo ha sido modificada de manera que se especifica la manera cómo el compuesto de fórmula 15 se convierte en el compuesto 16, y de esta forma proporciona más detalles acerca del proceso de la reivindicación 1.
- **Reivindicación 5.** Corresponde a la reivindicación 5 actualmente presentada, restringiéndose solamente al compuesto de fórmula 15.
- **Reivindicación 6.** Corresponde a la actualmente presentada.
- **Reivindicaciones 7 a 28.** Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- **Nueva reivindicación 7.** Tiene como base las reivindicaciones 9 y 10 actualmente presentadas.
- **Nueva reivindicación 8.** Tiene como base la reivindicación 5 actualmente presentada.

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones 1 y 4 están completamente soportadas en el documento de prioridad US 60/971,395, específicamente en el **esquema 1** de la página 11, el cual muestra una primera ruta de preparación del compuesto de fórmula **4** a partir del compuesto de fórmula **15**, es decir: **15→3→4**. En el esquema 1, el bromo del compuesto de fórmula **15** es remplazado con un grupo carboxilo para dar el compuesto de fórmula **3**, y posteriormente el grupo hidroxilo es remplazado con un átomo de hidrógeno para dar el compuesto de fórmula **4**.

Adicionalmente, el soporte para la segunda ruta de preparación del compuesto de fórmula **4** a partir del compuesto de fórmula **15**, es decir **15→16→4**, se encuentra también en el **ejemplo 12** de la página 26 del mencionado documento de prioridad, en donde se presenta la síntesis de un compuesto de fórmula **16** a partir del compuesto **15** por remplazo del grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno. El compuesto de fórmula **16** es posteriormente usado como intermediario para la preparación de compuestos derivados de 4-oxoquinona.

Dadas las enseñanzas del documento de prioridad mencionado, una persona versada en la materia utilizaría el compuesto de fórmula **16** como un intermediario en la síntesis del compuesto **4** a partir del compuesto de fórmula **15** mediante el remplazo del grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno y posterior remplazo del bromo con un grupo carboxilo.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por 8 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente solicitud, cumpliendo la estructura preámbulo-enlazante-elementos característicos, incluyendo cómo se transforma cada compuesto, así como todas las etapas del mismo, tal y como lo sugirió el señor Examinador, además dentro de este capítulo reivindicatorio modificado las reivindicaciones que lo ameritan presentan una correcta dependencia de su correspondiente reivindicación independiente.

Consecuentemente con todo lo discutido anteriormente, me permito señalar que el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado** supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y por lo tanto dicho capítulo se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **UNIDAD DE INVENCION.**

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de unidad de invención, toda vez que se referiría a al menos cuatro conceptos inventivos en razón al número de productos finales obtenidos en cada etapa intermedia y de acuerdo con las distintas reivindicaciones dependientes.

A este respecto me permito señalar que, tal como se discutió en el numeral 3.2 del presente memorial, **el capítulo reivindicatorio modificado centra su reclamación en un método (Grupo Inventivo 2) y en los intermediarios para preparar un compuesto de fórmula 4 mediante los pasos de reemplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo, y reemplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno** (reivindicación 1 modificada), el orden en el cual se realicen estos dos pasos genera dos posibles vías para el proceso:

i) La primera vía consiste en **realizar primero la metalación del compuesto de fórmula 15** o una sal del mismo y posterior tratamiento con dióxido de carbono para dar el compuesto de fórmula **3**, luego a través de éste obtener el compuesto de fórmula **4**; es decir: **15→3→4**.

ii) La segunda vía consiste en **realizar primero la sustitución del grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno para dar el compuesto de fórmula 16**, el cual es posteriormente sometido a metalación y tratado con dióxido de carbono para dar un compuesto de fórmula **4**.; es decir: **15→16→4**.

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo y por lo tanto dicho capítulo cumple a cabalidad con lo exigido por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 28 de la presente invención carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos: **US20060019906 (D1)**, **US20050239819 (D2)**, y **WO2005112930 (D3)**.

Antes de presentar los argumentos que demuestran que la materia reivindicada posee Nivel Inventivo, llamo respetuosamente la atención del señor Examinador sobre **el capítulo reivindicatorio modificado, el cual está dirigido a un método (Grupo Inventivo 2) y a los intermediarios para preparar un compuesto de fórmula 4 mediante los pasos de reemplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo, y reemplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno** (reivindicación 1 modificada), el orden en el cual se realicen estos dos pasos genera dos posibles vías para el proceso:

i) La primera vía consiste en **realizar primero la metalación del compuesto de fórmula 15** o una sal del mismo y posterior tratamiento con dióxido de carbono para dar el compuesto de fórmula **3**, luego a través de éste obtener el compuesto de fórmula **4**; es decir: **15→3→4**.

ii) La segunda vía consiste en **realizar primero la sustitución del grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno para dar el compuesto de fórmula 16**, el cual es posteriormente sometido a metalación y tratado con dióxido de carbono para dar un compuesto de fórmula **4**.; es decir: **15→16→4**.

En conexión con lo anterior, después de una atenta lectura de las enseñanzas de los documentos D1 a D3, y considerando el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial, me permito afirmar que **ninguna** de las enseñanzas de dichos documentos solas o en combinación, permiten llegar a la presente invención, toda vez que, ninguno de ellos divulga y mucho menos sugiere los métodos para la preparación del compuesto de fórmula **4**, tal y como se definen en la presente invención, los cuales son más simples y por ende menos costosos, eliminan el uso de reactivos tóxicos o costosos y además proveen rendimientos incrementados (Pág. 2, líneas 25 a 28), tal y como se puede observar en el ejemplo 2 de la página 18, en donde se obtuvo el compuesto de fórmula 4 con un rendimiento del 89.7 %.

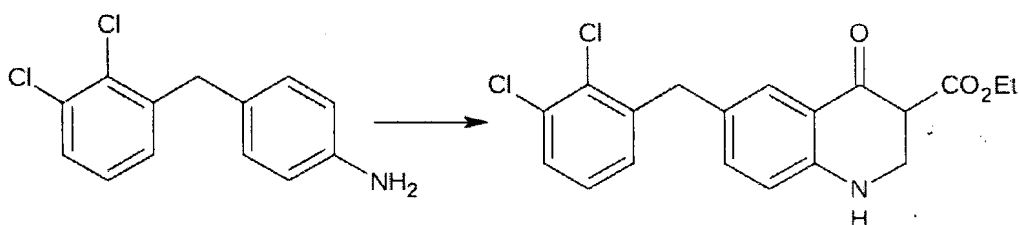
Adicionalmente, los intermediarios 15, 15a y 16 (Reivindicaciones 5, 6 y 8 del capítulo reivindicatorio modificado), los cuales son utilizados como material de partida dentro del método reivindicado, tampoco se divulgan ni sugieren en ninguno de los mencionados documentos D1 a D3.

Consecuentemente, los métodos de preparación que son objeto de la presente invención, los cuales utilizan estos intermediarios 15, 15a o 16, tampoco están divulgados en dichos documentos D1 a D3, y por lo tanto son nuevos e inventivos.

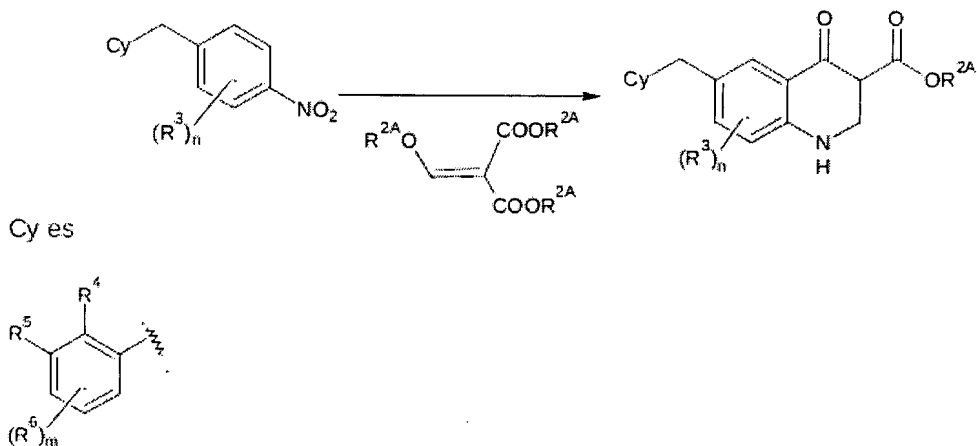
Finalmente, con el objetivo de dejar aún más claro el hecho de que en vista de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, las enseñanzas de los documentos citados por el señor Examinador no afectan su Novedad ni su Nivel Inventivo, me permito realizar las siguientes consideraciones al respecto:

- **Consideraciones acerca de la combinación de los documentos D1 y D2:**

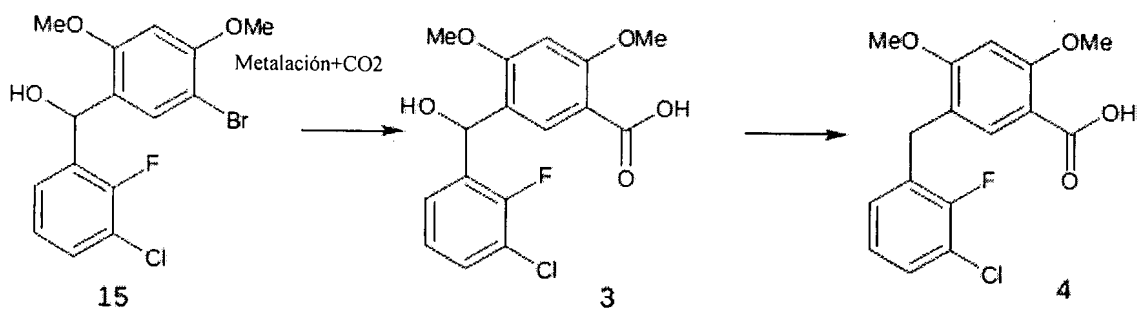
El documento D1 divulga procedimientos de síntesis para la preparación de derivados de 4-oxoquinolina por vía de reacción de **reacción de cloruro de 2,3-diclorobencilo e introducción de un anillo de fenilo, para obtener el 1,2-dicloro-3-(4-nitrobencil)benceno que luego se transforma en 4-(2,3-diclorobencil)fenilamina y que por reacción con dietil etoximetilenmalonato permite obtener el compuesto 6-(2,3-diclorobencil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo**, tal y como lo referencia el señor Examinador dentro de su concepto técnico.



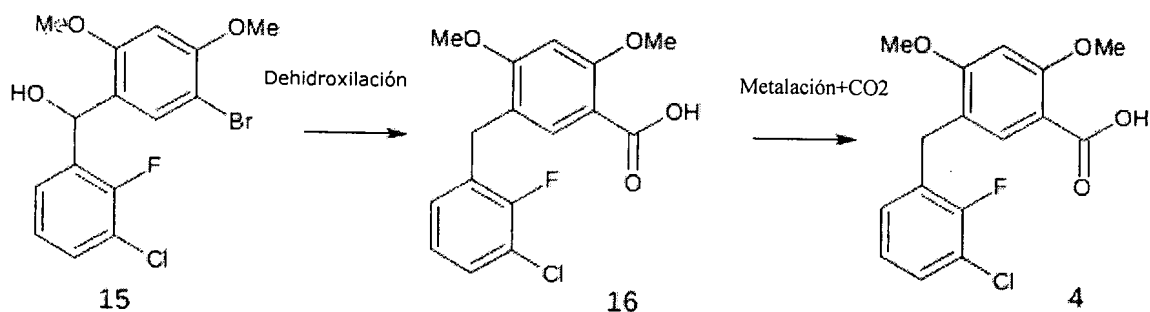
Por su parte, el documento D2 está dirigido a un proceso para la obtención de **4-oxoquinolinas mediante reacción de un nitrobenceno sustituido por halógeno, que en la primera etapa de reacción se acopla a un radical Cy-metilen-ZnHal y en la cuarta etapa el producto de acople transformado se hace reaccionar con $R^{24}-O-(CH=CH)-(COOR^{2A})_2$ para formar el ciclo de la 4-oxoquinolina**, tal y como lo referencia el señor Examinador dentro de su concepto técnico.



En contraste, los métodos de preparación reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado, **están dirigidos a la obtención del compuesto 4**, de manera que ni los compuestos de partida, ni los compuestos finales del procedimiento del documento D1, ni la manera en que se transforma cada uno de los intermediarios están relacionados con los de la presente invención.



o



Además, los documentos D1 y D2 solos o en combinación no sugieren las ventajas obtenidas con los métodos de obtención de la invención, los cuales son más simples y por ende menos costosos, eliminan el uso de reactivos tóxicos o costosos y además proveen rendimientos incrementados (Pág. 2, líneas 25 a 28), tal y como se

puede observar en el ejemplo 2 de la página 18, en donde se obtuvo el compuesto de fórmula 4 con un rendimiento del 89.7 %.

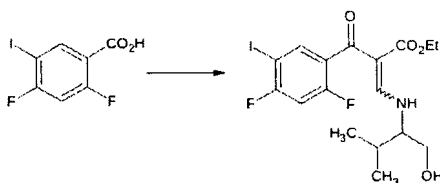
Por otro lado, el señor Examinador afirma que el intermediario de fórmula 15, carecería de nivel inventivo en vista de la combinación de D1 y D2, argumentando que una persona versada en la materia se vería motivada a introducir diferentes sustituyentes sobre los anillos de fenilo o bencilo con el fin de diseñar rutas de síntesis alternativas y que en ausencia de elementos que den cuenta de un efecto inesperado, a partir de D1 y D2 sería posible derivar el compuesto de fórmula 15.

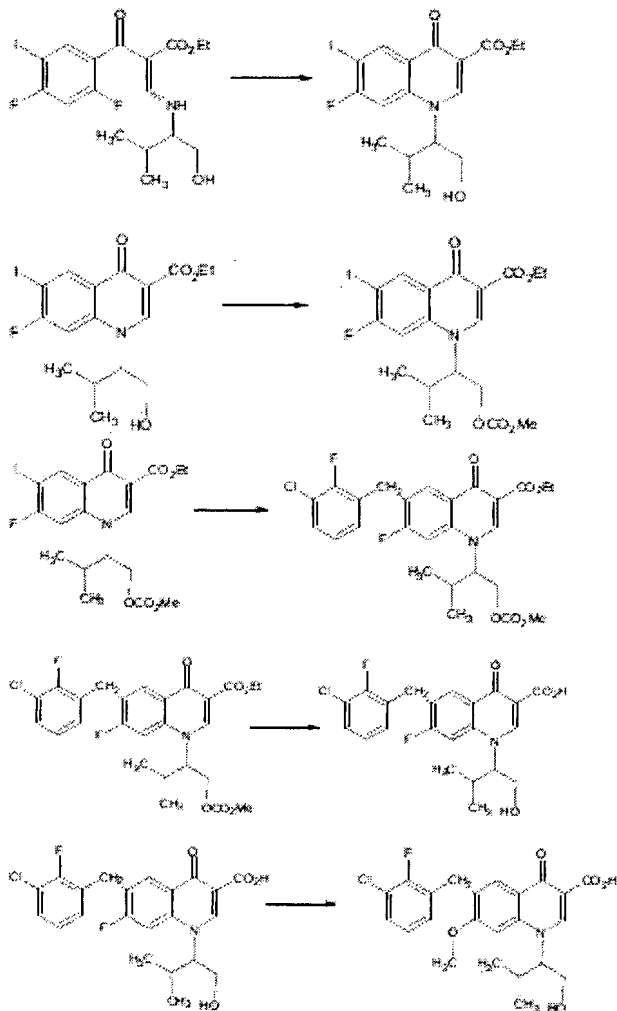
A este respecto, me permito estar en desacuerdo, ya que como se ha demostrado a lo largo del presente memorial el método de preparación que hace uso del compuesto 15 como compuesto de partida, presenta ventajas tales como, el ser un método simple y por ende menos costoso, y proveer rendimientos incrementados (Pág. 2, líneas 25 a 28), tal y como se puede observar en el ejemplo 2 de la página 18, en donde se obtuvo el compuesto de fórmula 4 con un rendimiento del 89.7 %.

Por lo tanto, en vista de los argumentos anteriores, es completamente claro, que a partir de los documentos D1 y D2 una persona versada en la materia no encontraría argumentos que la motiven a desarrollar el método de producción de compuestos de fórmula 4, y tampoco llevaría a obtener el compuesto 15, tal y como se definen en el capítulo reivindicatorio modificado el cual es objeto de la presente invención.

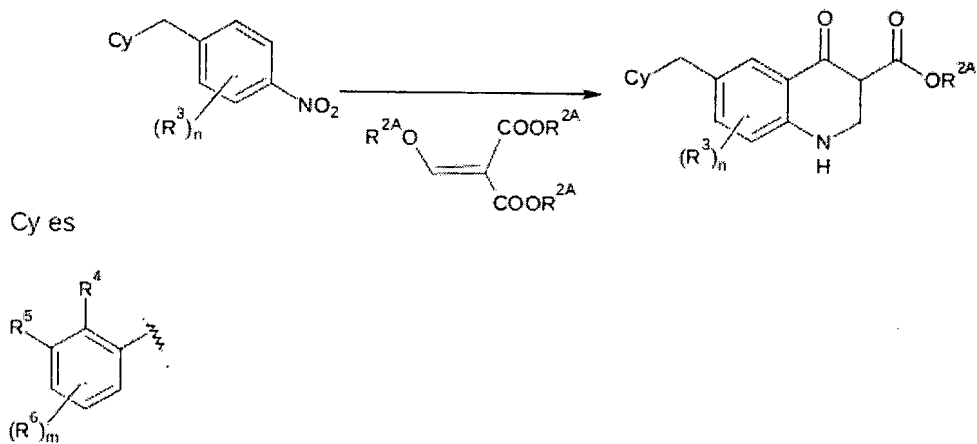
• **Consideraciones acerca de la combinación de los documentos D3 y D2:**

El documento D3 divulga un procedimiento para la producción de elvitegravir que consiste en 6 etapas, tal y como lo referencia el señor Examinador dentro de su concepto técnico:

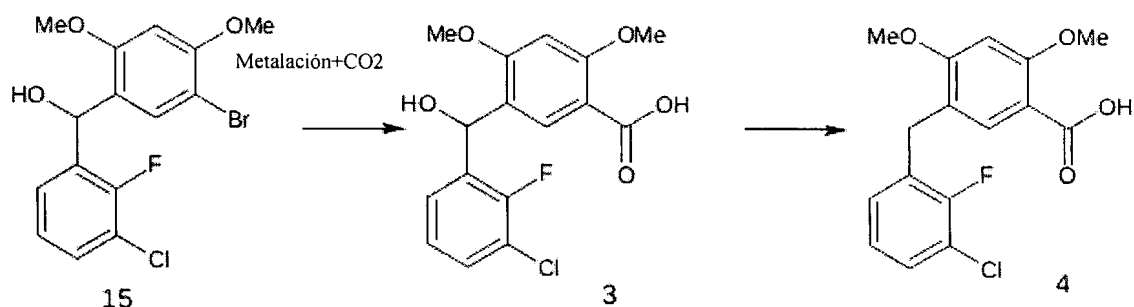




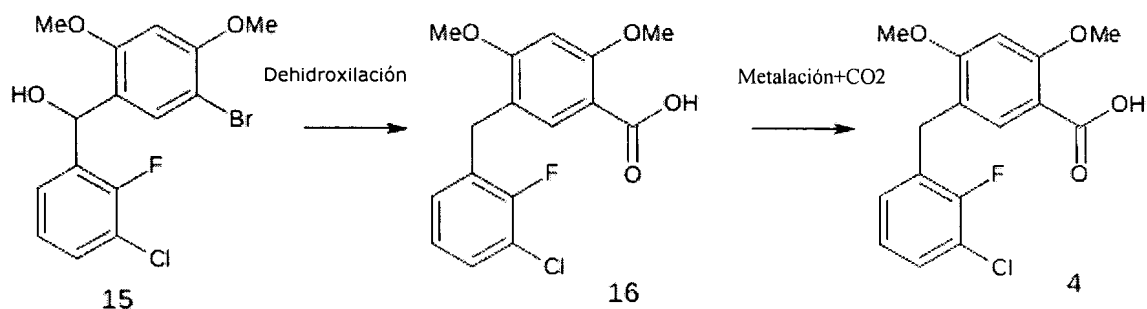
Por su parte, el documento D2 está dirigido a un proceso para la obtención de **4-oxoquinolinas mediante reacción de un nitrobencono sustituido por halógeno, que en la primera etapa de reacción se acopla a un radical Cy-metilen-ZnHal y en la cuarta etapa el producto de acople transformado se hace reaccionar con $R^{2A}-O-(CH=CH)-(COOR^{2A})_2$ para formar el ciclo de la 4-oxoquinolina**, tal y como lo referencia el señor Examinador dentro de su concepto técnico.



En contraste, los métodos de preparación reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado, **están dirigidos a la obtención del compuesto 4**, de manera que ni los compuestos de partida, ni los compuestos finales del procedimiento del documento D1, ni la manera en que se transforma cada uno de los intermediarios están relacionados con los de la presente invención.



o



Por otro lado, los documentos D3 y D2 solos o en combinación no sugieren las ventajas obtenidas con los métodos de obtención de la invención, los cuales son más simples y por ende menos costosos, eliminan el uso de reactivos tóxicos o costosos y además proveen rendimientos incrementados (Pág. 2, líneas 25 a 28), tal y como se puede observar en el ejemplo 2 de la página 18, en donde se obtuvo el compuesto de fórmula 4 con un rendimiento del 89.7 %.

Por lo tanto, en vista de los argumentos anteriores, es completamente claro, que a partir de los documentos D3 y D2 una persona versada en la materia no encontraría argumentos que la motiven a desarrollar el método de producción de compuestos de fórmula 4, tal y como se definen en el capítulo reivindicatorio modificado el cual es objeto de la presente invención.

Consecuentemente, **ninguno de los documentos citados podría llevar a que la persona versada en la materia inequívocamente obtuviera el método para la obtención del compuesto de fórmula 4 de la presente solicitud,**

especialmente como se define dentro del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial.

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 a D3 un método para la preparación del compuesto de fórmula 4, el cual se lleva a cabo **mediante los pasos de reemplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo, y reemplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno**, como aquellos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dicho método sería más simple y por ende menos costoso, y además proveería rendimientos incrementados (Pág. 2, líneas 25 a 28), tal y como se puede observar en el ejemplo 2 de la página 18, en donde se obtuvo el compuesto de fórmula 4 con un rendimiento del 89.7 %, es claro que los documentos D1 a D3 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

6. **CONCLUSIÓN.**

Teniendo en cuenta capítulo reivindicatorio modificado de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el nivel inventivo de dicho capítulo reivindicatorio modificado, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar copia de las páginas **33** a **35** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, el cual está compuesto por **8** reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado;

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

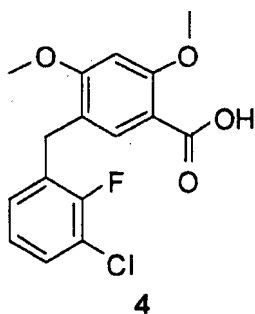

ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

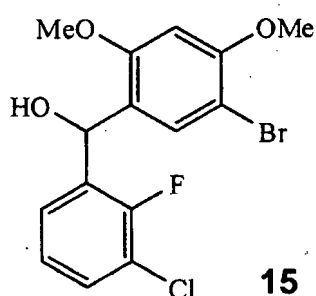
Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula 4

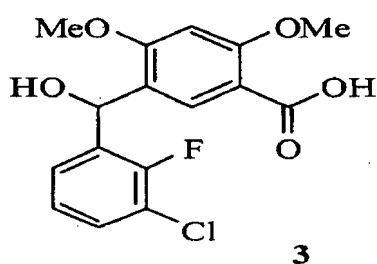


o una sal del mismo, caracterizado porque el compuesto de fórmula 4 es preparado a partir de un compuesto de fórmula 15



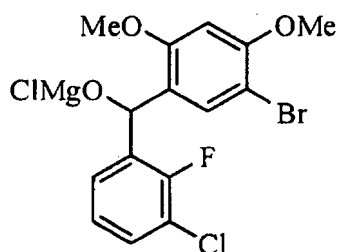
o una sal del mismo, mediante los pasos de reemplazar el átomo de bromo con un grupo carboxilo, y reemplazar el grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno.

2. Un método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula 4 o una sal del mismo se prepara mediante metalación del compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo y tratándolo con dióxido de carbono para dar el compuesto de fórmula 3:

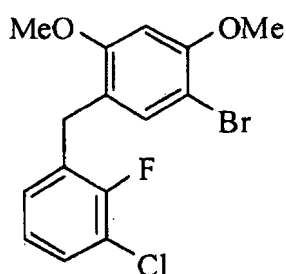


o una sal del mismo, y convirtiendo el compuesto de fórmula 3 para dar el compuesto de fórmula 4.

3. Un método de la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula 15 o una sal del mismo es una sal de fórmula 15a

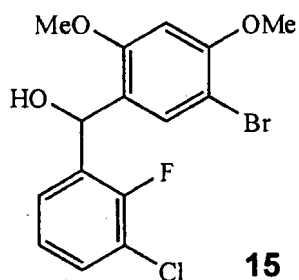
**15a**

4. Un método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula **15** se convierte en un compuesto de fórmula **16**

**16**

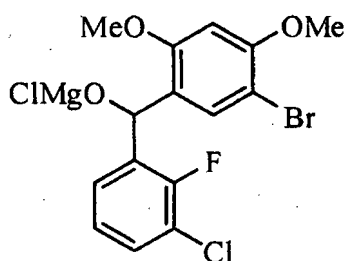
mediante la sustitución del grupo hidroxilo con un átomo de hidrógeno para dar el compuesto de fórmula **16**, el cual es posteriormente sometido a metalación y tratado con dióxido de carbono para dar un compuesto de fórmula **4**.

5. Un compuesto de fórmula **15**:

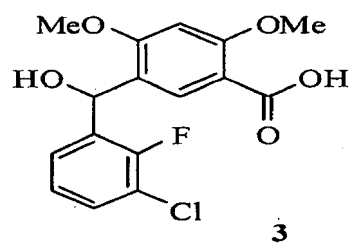
**15**

o una sal del mismo.

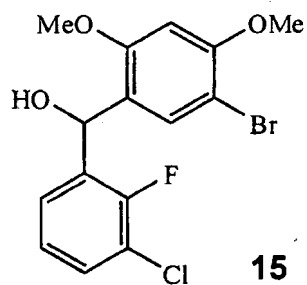
6. Un compuesto de la reivindicación 5 que es una sal de fórmula **15a**.

**15a**

7. Un método para preparar un compuesto de fórmula **3**:



o una sal del mismo, en donde un compuesto de fórmula **15**:



se convierte en el compuesto de fórmula **3** por metalación del compuesto de fórmula **15** y tratamiento con dióxido de carbono para dar el compuesto de fórmula **3**.

8. Un compuesto de fórmula **16**:

