

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR, URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

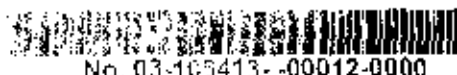
2608/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 03.106.413
Solicitud de patente a nombre de **VICURON
PHARMACEUTICALS INC.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-105413-00012-0000

Fecha: 21 de Julio de 2012 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tipo: PATENTE Eje: 378 FASE NACIONAL
Ap. 444 FLS. 115 APLICAR Folios 9

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la cartera 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **VICURON PHARMACEUTICALS INC.**, domiciliada en Fremont, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 15926 notificado por fijación en lista el 7 de diciembre de 2007 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2224, me permito manifestar lo siguiente:

1. **Claridad de la solicitud**

El examinador plantea que los datos descritos en los folios 367 a 375 para los ensayos de la inhibición son muy generales y que no especifican sobre qué tipo de compuestos se realizaron. Además, que los compuestos 2, 3, 4, 5, 6 y 7 están afectados por el estado del arte y que los compuestos 1 y 8 no presentan un efecto inesperado.

Sobre esta particular me permito decir que la invención es totalmente entendible para una persona versada en la técnica, toda vez que expone con claridad las diversas modalidades y además hace énfasis en aquellos compuestos preferidos con los cuales se llevaron a cabo los estudios.

En este sentido, dirijo la atención del examinador a la página 107 de la memoria descriptiva donde se expone que los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 6, 8, 9, 14, 15, 21, 22, 28, 29, ó 36.

Los compuestos de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable muestran *propiedades farmacológicas*, por ejemplo como agentes anti-infecciosos, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo*.

cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el "conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial" como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación citada por ese despacho.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*" (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios y

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce el examinador para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede como nuevamente se demostrará más abajo.

En cuanto a las afirmaciones que realiza ahora ese despacho con relación a la novedad de la invención, me permito dirigir la atención de esa oficina al "Manual para el examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina" del 2004, especialmente al numeral 9.4 de novedad, donde se manifiesta que: "Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen

405
473

anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica." (El subrayado es mío).

Adicionalmente, en el Manual se dice que: "Se deberá comparar las reivindicaciones independientes de la solicitud con el contenido de cada antecedente del estado de la técnica, uno a uno, a fin de determinar si un antecedente por sí solo describe las características técnicas contenidas en dichas reivindicaciones".

Es así que el examinador de este caso debe demostrar que D1 revela la totalidad de las características técnicas divulgadas en la solicitud en estudio. Además, el documento D1 no enseña de manera explícita la invención de mi mandante y existen diferencias entre el objeto reivindicado y lo mostrado por D1. En efecto, existen diferencias que se hallan en el sustinuyente R1 y es necesario señalar que son precisamente éstas diferencias los rasgos técnicos que caracterizan la invención y la hacen novedosa de lo ya existente en la técnica anterior citada D1.

En este orden de ideas, el Manual Andino en su página 66 tercer párrafo sobre el particular, señala que: "Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva." (El resaltado es mío).

En este sentido, aunque para ese despacho las sustituciones en R1 sean la única diferencia entre D1 y la presente invención, sí representa novedad toda vez que los compuestos de la invención no habían sido revelados explícitamente en la anterioridad. Por lo tanto, hay que tener presente esta característica que hace que la invención sea novedosa frente a la materia revelada en D1.

Es así que se hace necesario hacer énfasis en el concepto de novedad, porque como se mencionó en mi anterior memorial ésta debe ser de carácter absoluto y además tener en cuenta que la novedad en áreas específicas de la tecnología tal como en la química, debe ser especialmente considerada.

Por ejemplo, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, en su capítulo III, numeral 9.4.4 hace referencia a la novedad en áreas específicas de la tecnología y en especial en el campo de la química, estableciendo que: "Un compuesto químico se considera conocido si está mencionado en un antecedente y la información contenida en él complementada con el conocimiento general en la fecha del mismo, permite a una persona versada en la materia prepararlo y separarlo o en el caso de un producto natural, solo separarlo. Debe estar mencionado por su nombre, su fórmula, sus parámetros o su proceso de fabricación." (El subrayado es mío).

Teniendo en cuenta los lineamientos expuestos por la Comunidad Andina mediante el

manual en cuestión, resulta claro que sería forzoso, para desvirtuar la novedad de la presente invención, que en el documento D1 se mencionaran los compuestos de la presente invención por su nombre, por su fórmula explícita, por sus parámetros (peso molecular, punto de fusión, etc.) o por su proceso de fabricación y no afirmar categóricamente como lo hace el examinador que "Estos tres compuestos específicos de la anterioridad D1 (...) son iguales a compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes. Si se mira el aparte descriptivo de la solicitud de dicha anterioridad, se puede apreciar que puede haber más compuestos idénticos a compuestos de la actual solicitud..."

En este orden de ideas, resulta claro que D1 no afecta la novedad de los compuestos específicos de la solicitud en estudio pues no basta con decir que al hacer reemplazos se encuentran compuestos sino que es necesario demostrar que están revelados per se. Aún más, dirijo la atención del examinador al hecho que la diferencia estructural esencial entre los compuestos de la presente invención y aquellos revelados en los ejemplos de D1 (ejemplo 12) radica en el sustituyente R1, toda vez que en la presente solicitud se revelan compuestos con sustituyentes en R1 del tipo arilo o heteroarilo, los cuales no son revelados en D1.

En consecuencia, solicito a ese despacho que sea retirada la objeción de novedad con relación al documento D1 y sea reconocido este requisito en la presente invención.

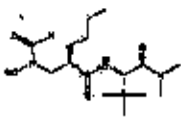
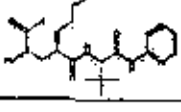
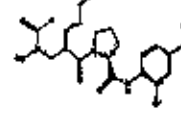
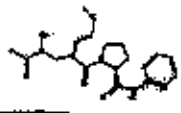
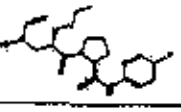
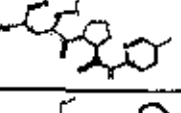
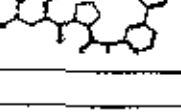
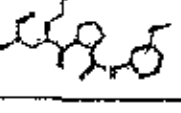
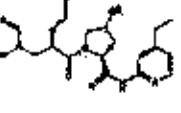
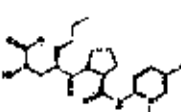
3. Nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 determina que "una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiere resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica". (El subrayado es mío).

Teniendo en cuenta la diferencia mostrada para los compuestos en su sustituyente R1, habría que enfocar la discusión al hecho de cómo una persona medianamente versada en la técnica habría sido motivada a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 para llegar de manera evidente a los compuestos de la presente solicitud, toda vez que si el problema hubiera estado resuelto mediante los compuestos de la técnica anterior no vería ninguna motivación para realizar modificaciones sobre la estructura de dichos compuestos para alcanzar actividades biológicas mejoradas.

En este sentido, me permito presentar de nuevo la tabla que muestra los resultados inesperados de algunos de los compuestos de la invención en comparación con dos compuestos de la técnica anterior D1 que se podrían considerar como los más cercanos a los mostrados en la solicitud en estudio.

415 407

Compuesto	Formula	No. Hg	ED ₅₀ mg/kg p.o.	ED ₅₀ , S.a. mg/kg p.o.
	Formula LA en D1	4.2	1.46	2.18
	Formula LA en D1	2	2.93	14.21
	1	3.4	0.98	3.07
	2	4.1	1.2	1.8
	3	3.1	0.67	3.02
	4	1.9	0.8	2.02
	5	5.2	1.6	1.48
	6	3.3	0.44	1.46
	7	4	2.3	2.7
	8	2.9	1.06	2.97

Ese despacho puede constatar que la diferencia radica en las posibilidades de grupos sustituyentes en la posición R1 de los compuestos de la invención, que son diferentes a los ejemplos mostrados en D1. De hecho, a partir de la tabla se puede apreciar que los compuestos muestran una gran semejanza estructural pero aún así, los valores de ED₅₀ que se obtuvieron para los dos compuestos de la técnica anterior, bajo las mismas condiciones a las que se sometieron los compuestos de la solicitud en estudio, resultan ser mucho más grandes, lo cual significa que la cantidad requerida de los compuestos de la técnica anterior es mayor que la necesaria para los compuestos de la solicitud en estudio con lo cual se puede observar que los compuestos de la invención son

más potentes. Este hecho es inesperado a partir de las semejanzas estructurales pues la persona versada en la materia no hubiera podido predecir que se mejoraría la bioactividad con las modificaciones enseñadas en la presente solicitud sobre los compuestos del documento D1.

En este orden de ideas, los valores de ED₅₀ para la sepsis de los compuestos arriba mencionados son en comparación de 3 a 16 veces más eficaces cuando se administran en forma subcutánea o cuando se administran en forma oral en comparación con los compuestos revelados en D1.

Estos resultados muestran que compuestos como el número 2 y el número 4 que no se encuentran afectados en su novedad como se explicó en el numeral anterior, presentan una eficacia en sepsis de 7 veces mayor que los compuestos revelados en D1, hecho que tampoco habría sido evidente para una persona medianamente versada en la técnica a partir de lo revelado en la anterioridad citada.

De otra parte, en cuanto a que los compuestos 2, 3 y 8 que presentan el átomo de nitrógeno en el grupo heterocíclico en la posición R1 y con un átomo de oxígeno unido a al nitrógeno (ejemplo 8), no presentan un efecto superior o mayor, me permito decir que contrario a lo manifestado por el examinador, los compuestos 2, 3 y 8 presentan valores reducidos de ED₅₀ en comparación con los compuestos de la anterioridad D1. Aún más, dirijo la atención de ese despacho al hecho que la comparación se debe hacer no entre los compuestos de la solicitud en estudio sino con los compuestos de estructura más cercana conocidos en el documento D1.

Esto debido a que el examinador, estableció en el concepto técnico que *"No presentan un efecto superior o mayor que los compuestos 2 y 3 que se encuentran afectados por el estado de la técnica."*

En cuanto a las reivindicaciones 4 y 6 que según el examinador son las únicas que no están afectadas por la novedad y sobre las cuales se realizó la evaluación del nivel inventivo, me permito decir que los resultados mostrados para el compuesto 8 en términos de la sepsis resultan ser sorprendentes sobre los valores obtenidos para los compuestos de la técnica anterior. Aún más, al observar el segundo compuesto de la tabla anterior que estructuralmente sería el más parecido al compuesto 8 de la invención, se puede ver que el valor de ED₅₀ en sepsis es de 5.46 valor mucho mayor que el obtenido para el compuesto 8 que es de 1.06, esto contrario a lo afirmado por el examinador, verifica que los compuestos de la solicitud en estudio están mostrando un efecto inesperado y sorprendente pues en el caso del compuesto del ejemplo 8, el hecho de la presencia del oxígeno unido al átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico en R1 se traduce en un efecto mejorado de la actividad de los compuestos de la solicitud en estudio, en comparación con los compuestos revelados en la técnica anterior.

En este sentido, cabe señalar que según los lineamientos del Manual Andino en la página 78 bajo el acápite 10.2 para la evaluación del nivel inventivo, el examinador debe

juzgar la actividad inventiva de la invención mediante el planteamiento y respuesta de tres preguntas y si la respuesta para las mismas es positiva no habrá nivel inventivo. Por el contrario, si una sola de las respuestas es negativa, entonces existirá dicho requisito. Las preguntas son las siguientes:

- 1) ¿Estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- 2) ¿De resolverlo en la forma en que se reivindica? y
- 3) ¿De prever el resultado?

En cuanto a la pregunta del numeral 1), me permito manifestar que un técnico de conocimientos medios posiblemente hubiera estado en la capacidad de plantearse el problema de la búsqueda de nuevos antibióticos para el tratamiento de bacterias resistentes a los antibióticos existentes.

No obstante, la persona versada en la materia aunque con el problema planteado en mente, no hubiera pensado en solucionarlo de la manera como se realiza en la presente invención, es decir, mediante compuestos N-[1-oxo-2-alkil-3-(N-hidroxi-formamido)-propil]-(carbonil-amino-aril ó heteroaril)-azaciclo₄-alcano ó tiazaciclo₄-alcano o imidaciclo₄-alcano, que muestran ventajas como las registradas en la tabla adjunta, pues a partir de lo divulgado en D1 y en D2 la persona versada en la técnica no vería motivación alguna para continuar realizando modificaciones en las distintas posiciones de la cadena central de la fórmula (I), toda vez que como dice el examinador el problema estaría "solucionado" con los compuestos revelados en D1.

En este sentido, es importante señalar que este es un indicio más de la altura inventiva de la solicitud en estudio, pues el solicitante se apartó de la regla técnica normal, es decir, los compuestos de las anterioridades D1 y D2 y avanzó sobre lo conocido logrando brindar una mejor solución a los problemas de estos antibióticos a través de compuestos con modificaciones que a ningún otro versado en la técnica se le habrían ocurrido justo antes de la presentación de la prioridad de la solicitud en cuestión.

Finalmente, respecto a la pregunta del numeral 3), la persona de conocimientos medios no hubiera podido prever el resultado de la presente invención. Es más, las enseñanzas de la técnica anterior no sugerían posibles modificaciones sobre la estructura central y mucho menos que se pudiera obtener compuestos con bioactividades mejoradas, razón por la cual la persona medianamente versada en la técnica no podría haber previsto o llegado de manera evidente a los resultados de los ensayos anteriormente mostrados.

De lo anterior, se concluye que la presente invención sí tiene altura inventiva, teniendo en cuenta todos los argumentos aquí expuestos y en especial el hecho que la respuesta es negativa para dos de las tres preguntas en el presente caso y según la "Guía para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes" de la OMPI de 1982, basta con que una de las tres respuestas sea negativa para que exista la actividad inventiva.

410
2118

En conclusión, me permito manifestar que a la luz de los argumentos anteriormente expuestos la presente solicitud sí es clara, novedosa e inventiva sobre las enseñanzas del documento D1 y D2 tomados solos o en combinación, motivo por el cual solicito que se proceda a conceder el privilegio de patente para la invención de la referencia.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

functional substituents, for example amino, carboxyl, hydroxy, mercapto, guanidyl, imidazolyl, or indolyl groups, such functional substituents may optionally be protected.

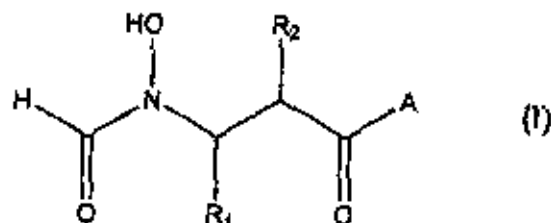
The term "protected" when used in relation to a functional substituent in a side chain of a natural or non-natural alpha-amino acid means a derivative of such a substituent which is substantially non-functional. The widely used handbook by T. W. Greene and P. G. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" Second Edition, Wiley, New York, 1991 reviews the subject. For example, carboxyl groups may be esterified (for example as a C₁-C₆ alkyl ester), amino groups may be converted to amides (for example as a NHCOC₁-C₆ alkyl amide) or carbamates (for example as an NHC(=O)OC₁-C₆ alkyl or NHC(=O)OCH₂Ph carbamate), hydroxyl groups may be converted to ethers (for example an OC₁-C₆ alkyl or a O(C₁-C₆ alkyl)phenyl ether) or esters (for example a OC(=O)C₁-C₆ alkyl ester) and thiol groups may be converted to thioethers (for example a tert-butyl or benzyl thioether) or thioesters (for example a SC(=O)C₁-C₆ alkyl thioester).

There are several actual or potential chiral centres in the compounds according to the invention because of the presence of asymmetric carbon atoms. The presence of several asymmetric carbon atoms gives rise to a number of diastereoisomers with R or S stereochemistry at each chiral centre. The invention includes all such diastereoisomers and mixtures thereof. Currently, the preferred stereoconfiguration of the carbon atom carrying the R₂ group is R; that of the carbon atom carrying the R₄ group (when asymmetric) is S; and that of the carbon atom carrying the R₁ group (when asymmetric) is R.

In the compounds of formula (I) as defined above for use according to the invention, and in the novel compounds of the invention of formula (II) as defined above (but subject to the provisos therein):

412
425
420Claims

1. The use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt thereof in the preparation of an antibacterial composition:



wherein:

R_1 represents hydrogen, or C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 alkyl substituted by one or more halogen atoms;

R_2 represents a group $R_{10}-(X)_n-(ALK)_m$ wherein

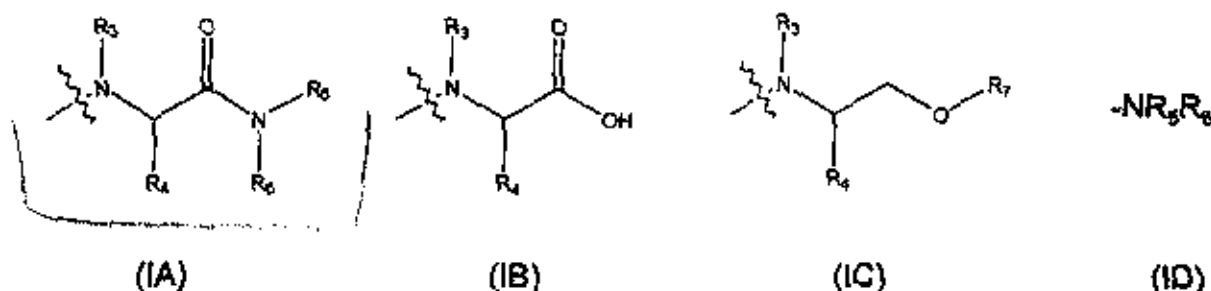
R_{10} represents hydrogen, or a C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, cycloalkyl, aryl, or heterocyclyl group, any of which may be unsubstituted or substituted by (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, hydroxy, mercapto, (C_1-C_6) alkylthio, amino, halo (including fluoro, chloro, bromo and iodo), trifluoromethyl, cyano, nitro, $-COOH$, $-CONH_2$, $-COOR^A$, $-NHCOR^A$, $-CONHR^A$, $-NHR^A$, $-NR^A R^B$, or $-CONR^A R^B$ wherein R^A and R^B are independently a (C_1-C_6) alkyl group, and

ALK represents a straight or branched divalent C_1-C_6 alkylene, C_2-C_6 alkenylene, or C_2-C_6 alkynylene radical, and may be interrupted by one or more non-adjacent $-NH-$, $-O-$ or $-S-$ linkages,

X represents $-NH-$, $-O-$ or $-S-$, and

m and n are independently 0 or 1; and

A represents (i) a group of formula (IA), (IB), (IC) or (ID)



wherein:

R_3 represents hydrogen and R_4 represents the side chain of a natural or non-natural alpha amino acid or R_3 and R_4 when taken together with the nitrogen and carbon atoms to which they are respectively attached form an optionally substituted saturated heterocyclic ring of 5 to 8 atoms which ring is optionally fused to a carbocyclic or second heterocyclic ring,

R_5 and R_6 , independently represent hydrogen, or optionally substituted C_1 - C_8 alkyl, cycloalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_8 alkyl), heterocyclic, or heterocyclic(C_1 - C_8 alkyl), or R_5 and R_6 when taken together with the nitrogen atom to which they are attached form an optionally substituted saturated heterocyclic ring of 3 to 8 atoms which ring is optionally fused to a carbocyclic or second heterocyclic ring, and

R_7 represents hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, or an acyl group.

2. A method for the treatment of bacterial infections in humans and non-human mammals, which comprises administering to a subject suffering such infection an antibacterially effective dose of a compound of formula (I) as defined in claim 1.
3. The use as claimed in claim 1 or a method as claimed in claim 2 wherein in the compound of formula (I):

22 2/4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 03106413

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/4402, C07D401/12 y A61P31/04.

Patente de invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/EP02/08604

Fecha de Presentación Interna.

14 de Junio de 2002.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 6 a 134 (como se radicó inicialmente)
Folios 252 a 389 modificado

Reivindicaciones:

Folios: 135 a 139 (como se radicó inicialmente)
Folios: 390 a 395 Modificado.

Rta. del Solicitante:

Folios: 241 a 250 primera respuesta
Folios: 410 a 418 segunda respuesta.

Prioridad:

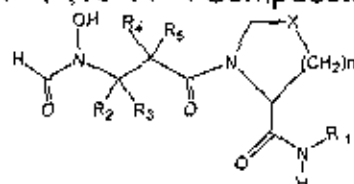
Folios: 1 a 1 (15 de Junio de 2001, US60/298.419).
(27 de Febrero de 2001 US60/360.313)

Objeto de la invención

Título de la solicitud: Compuestos de N-Formil- Hidroxilamina como inhibidores de PDF.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados de N- Formil-hidroxilamina.

Reivindicaciones 1- 7 ,10-11 : Compuesto de la fórmula (I):



Reivindicación 8

: Procedimiento para prepararlo

Reivindicación 9

: Una composición farmacéutica.

Reivindicación 12

: Un medio de cultivo celular.

El problema planteado en esta solicitud es el tratamiento de desórdenes susceptibles al tratamiento mediante inhibidores de peptidil-deformilasa (PDF), tal como el tratamiento de infecciones bacterianas.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/4402, C07D401/12 y A61P31/04.

Determinación del Estado de la Técnica

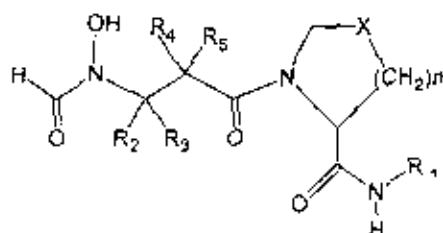
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 15 de Junio de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO99/39704	ANTIBACTERIAL AGENTS	12 de Agosto de 1999.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

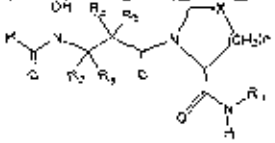
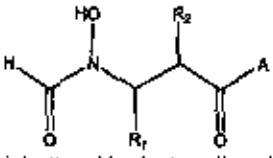
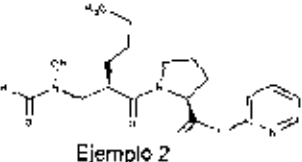
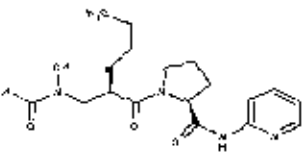
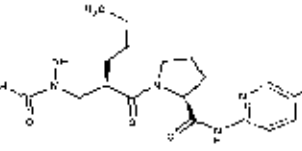
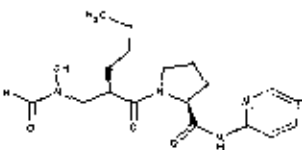
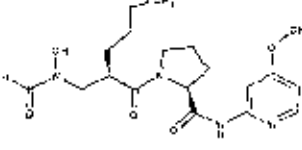
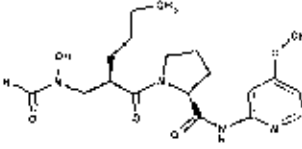
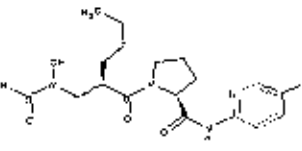
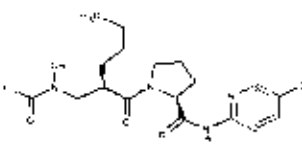
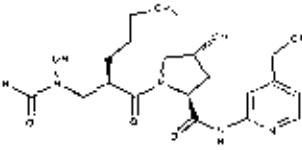
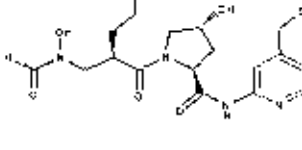
Respecto a la solicitud en estudio: La reivindicación 1 reclama : Un compuesto de fórmula I



Respecto al estado de la Técnica:

D1 (Folios 214 -227 y 419-421) enseña compuestos derivados de N-formil hidroxilamina con actividad farmacológica caracterizada por ser inhibidores de peptidil-deformilasa (PDF).

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra

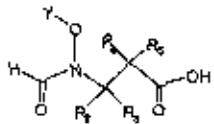
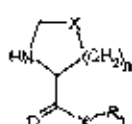
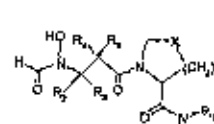
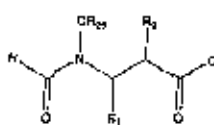
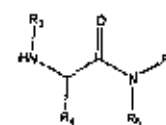
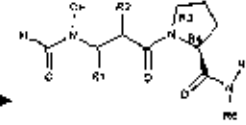
SOLICITUD		ANTERIORIDAD D1	
 Según la reivindicación 1 al realizar las respectivas sustituciones encontramos.		 Según la reivindicación 1 al realizar las respectivas sustituciones encontramos.	
 Ejemplo 2	R_2 y R_3 son hidrógeno. R_4 es alquilo C_{1-7} R_5 es hidrógeno.		R_1 es hidrógeno. R_2 es $R_{10}-(X)_n(ALK)_m$ En donde n y m es 0 R_{10} es alquilo C_{1-6}.
	X $\neq$ CH_2 n es 1.		A es R_3 y R_4 juntos con el nitrógeno forman un anillo heterociclo de 5-8 átomos (pirrolidina) opcionalmente sustituido por hidroxilo.
 Ejemplo 3	R_1 heteroarilo (piridina) insustituido o sustituido por halógeno, alquilo C_{1-7}, alcoxilo.		R_5 es hidrógeno. R_6 es un heterociclo (heteroaril) y heteroaril es piridina insustituido o sustituido halógeno (flúor), alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}.
 Ejemplo 6			
 Ejemplo 4			
 Ejemplo 7			

Que D1 (folios 420- 424, páginas 114-115 reivindicación 1 , Folios 219-220 páginas 10 y 11 , definición de heterociclo y sustituido y Folio 419 centros asimétricos) ya encierra compuestos reclamados bajo la fórmula I enseñada en la solicitud, tal como se expone en el cuadro comparativo. En consecuencia, dichos compuestos reclamados y las composiciones farmacéuticas y el medio de cultivo celular que los contienen, se encuentran ya cubiertos por el alcance de D1 y no son nuevos.

La reivindicación 8 reclama: Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I.

Respecto al estado de la Técnica:

Las características **esenciales** del procedimiento de la reivindicación de la reivindicación 8, hablan sido divulgadas previamente en el Estado de la Técnica (ver D1, Folio 222 página 18), según la tabla siguiente:

SOLICITUD	a) Un procedimiento que consiste en: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula V  En donde R2, R3, R4 y R5 son como se definen en la reivindicación 1, Y es un grupo protector de hidroxilo o derivado funcional del mismo b) Con un compuesto de fórmula VI  En donde X es CH2, n es 1, X es NH, y R1 es arilo o heteroarilo.  Compuesto de fórmula I.
D1	a) Un procedimiento que consiste en: Hacer reaccionar un compuesto de fórmula III  En donde R25 es un grupo protector de hidroxilo, y R1 y R2 son hidrógeno o alquilo. b) Con un compuesto de fórmula IVA  En donde R3 y R4 forman con el nitrógeno y con los átomos de carbono a los que se encuentran ligados un heterociclo saturado opcionalmente sustituido de 5 a 8 átomos, R5 es hidrógeno y R6 es arilo o heterociclo. 

D1 anula la Novedad de esta solicitud porque divulga previamente las etapas características **esenciales** del procedimiento reivindicado.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se procede sobre las reivindicaciones 4 y 6 que no son afectadas por novedad realizar el análisis de nivel inventivo.

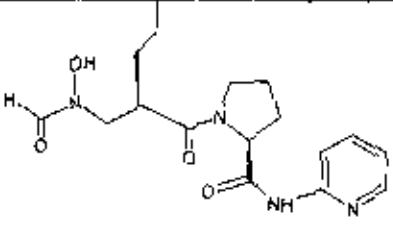
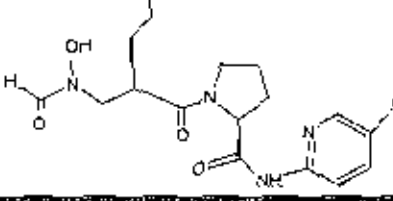
El Estado de la Técnica más cercano es D1.

La solicitud se diferencia de D1 en que los compuestos derivados de de N-formil hidroxilamina, el nitrógeno del anillo heterocíclico en R6 no se encuentra ligado a un átomo de oxígeno para formar el N-óxido.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano; porque estos compuestos no tienen **efecto superior como inhibidores de peptidil-deformilasa (PDF)**

Esto se hace evidente en los datos anexados por el solicitante en donde podemos comparar los compuestos en los cuales el nitrógeno del heterociclo en

R1 se encuentra unido a un átomo de oxígeno (Ejemplo número 8 , Folio 248) con los compuestos que no tienen dicho átomo de oxígeno unido al nitrógeno del heterociclo en R1 (Ejemplo 2 y 3 ,Folio 248) en donde encontramos que :

Estructura	Ejemplo	IC 50 (E.coli)	ED 50 S.a. sepsis mg/Kg s.c.	ED 50,S.a. sepsis mg/Kg p.o.
	2	4.1	1.2	1.8
	3	3.1	0.67	3.02

Estos No presentan un efecto superior o mayor que los compuestos 2 y 3 que se encuentran afectados por el estado de la técnica.

De manera que el Problema Técnico planteado en esta solicitud : El tratamiento de desórdenes susceptibles al tratamiento mediante inhibidores de peptidil-deformilasa (PDF) , tal como el tratamiento de infecciones bacterianas, se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares de derivados de N-formil hidroxilamina, sin tener en el anillo heterocíclico de R1, el nitrógeno ligado a un átomo de oxígeno. De manera que los nuevos compuestos **son una alternativa a los compuestos conocidos porque no presentan un efecto superior como inhibidores de peptidil-deformilasa (PDF).**

Por lo tanto para el experto en la materia en vista del estado de la técnica en su totalidad , es decir en vista de D1 resulta evidente unir del nitrógeno del heterociclo del radical R6 con un átomo de oxígeno para formar el N-óxido respectivo y así lograr los compuestos de N-formil- hidroxilamina reclamados en la actual solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 4 y 6 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante.

El solicitante expone en forma resumida los siguientes argumentos en cuanto a la claridad , novedad y nivel inventivo de la actual solicitud;