

112
112
123

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-106490- -00009-0000

Fecha: 2007-11-02 16:18:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

Re: **P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE OXAZOL/TIAZOL ACTIVADORES DEL RECEPTOR HPPAR-ALFA".-Clase C07D 277/56.-Expediente número 03-106.490.-**

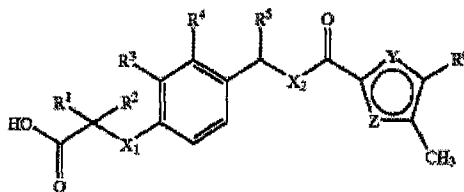
1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 17 de Agosto de 2007.

2. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

Con el fin de dar respuesta a las objeciones hechas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1212** y con el fin de definir de una manera más clara y precisa el objeto de la presente invención, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, de la siguiente manera:

- Reivindicación original 1: La reivindicación original 1 ha sido modificada restringiendo las posibles connotaciones de cada uno de sus sustituyentes, de tal manera que en adelante se lee como sigue:

"Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable del mismo:



en la que

X₁ representa O;

R¹ y R² son metilo;

R³ y R⁴ son cada uno H;

113 H3
+24

R^5 representa H;

X_2 representa NH;

Z es N y Y es S

R^6 representa fenilo y está opcionalmente monosustituído en la posición para con halógeno, CF_3 o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado".

- Reivindicaciones originales 2 a 13: Las reivindicaciones originales 2 a 13 han sido eliminadas de la solicitud en estudio.
- Reivindicación original 14: Como resultado de la eliminación de las reivindicaciones originales 2 a 13, la reivindicación original 14 ha sido reenumerada como nueva reivindicación 2.
- Reivindicación original 15: La reivindicación original 15 ha sido reenumerada como nueva reivindicación 3 y se ha modificado para ser dependiente de la reivindicación 1.
- Reivindicación original 16: La reivindicación original 16 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.
- Reivindicaciones originales 17 y 18: Como resultado de la eliminación de las reivindicaciones 2-13 y 16, las reivindicaciones originales 17 y 18 han sido reenumeradas como nuevas reivindicaciones 4 y 5 y sus dependencias han sido modificadas de manera acorde.
- Reivindicaciones originales 19 y 20: Las reivindicaciones originales 19 y 20 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.

Sobre este particular, me permito manifestar que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio no amplían de manera alguna el alcance de la invención toda vez que constituyen una clara y considerable limitación a la materia reclamada.

3. Objeciones de claridad a la descripción

En su Concepto Técnico No. **1212**, el señor Examinador objeta la descripción de la presente solicitud y establece: "*Los resultados de los estudios de actividad presentes en el folio 69, solo se refieren a los ejemplos 2 y 4, los cuales son apenas dos de las múltiples posibilidades de los compuestos de la reivindicación 1. Por lo tanto, no son suficientes para demostrar la actividad y selectividad declarada de todos los compuestos que se desean proteger*".

Sobre este particular, me permito resaltar que los compuestos reclamados en adelante por la nueva reivindicación 1 **sí encuentran sustento en la descripción de la presente solicitud con respecto a su actividad**, toda vez que con las modificaciones realizadas a dicha reivindicación se **restringen de manera considerable los compuestos reclamados**, de tal manera que en adelante los compuestos de los ejemplos 2 y 4 constituyen una muestra representativa de los compuestos reclamados.

En conexión con lo anterior, considero pertinente señalar que para los compuestos de los ejemplos 1 y 3 de la presente solicitud, los cuales corresponden a derivados tipo éster de los compuestos de los ejemplos 2 y 4 de los mismos, es válido afirmar que **los datos de actividad que han sido presentados por el solicitante para los compuestos de los ejemplos 2 y 4 constituyen también una prueba de la actividad que presentan los compuestos de los ejemplos 1 y 3**, en vista de que los ensayos de actividad de unos compuestos se consideran representativos para sus derivados, y mucho más cuando la diferencia estructural entre el compuesto y su derivado radica en un pequeño grupo funcional.

En consecuencia, es claro que la descripción de la presente solicitud **sí cumple** con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486.

4. **Objeciones de claridad a las reivindicaciones**

En su Concepto Técnico no. **1212**, el señor Examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 15, 16, 19 y 20 con base en los argumentos que me permito presentar y discutir a continuación:

- En primer lugar, el señor Examinador afirma que el compuesto reivindicado en la reivindicación 15 *"está incluido en la cláusula anterior, por lo tanto se puede omitir"*.

Sobre este particular, me permito manifestar que teniendo en cuenta la modificación realizada a la reivindicación original 15 (nueva reivindicación 3), es claro que el compuesto reclamado constituye una selección de los compuestos de fórmula I de la reivindicación 1; adicionalmente, aún cuando no se hubiera realizado ninguna modificación a dicha reivindicación, no existe ningún impedimento técnico ni legal para reclamar en una reivindicación materia que constituya una restricción al contenido de otra reivindicación del mismo capítulo reivindicatorio. De esta manera, es claro que la objeción realizada por el señor Examinador no tiene sentido, toda vez que la existencia

de la reivindicación original 15 (nueva reivindicación 3) no afecta de manera alguna la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.

- Por otro lado, el señor Examinador establece que en las reivindicaciones originales 16 y 19, *"el compuesto reivindicado se está caracterizando por su uso en terapia, mas no por su estructura ni propiedades lo cual si define clara e inequívocamente cualquier compuesto químico"*.

A este respecto, me permito señalar que con la eliminación de las reivindicaciones originales 16 y 9 se supera la objeción realizada por el señor Examinador.

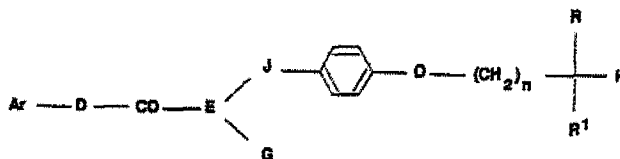
- Por último, el señor Examinador objeta la reivindicación original 20 y establece: *"el compuesto reivindicado se está caracterizando por su uso"*.

Sobre este particular, me permito manifestar que la eliminación de la reivindicación mencionada permite superar la objeción de claridad citada.

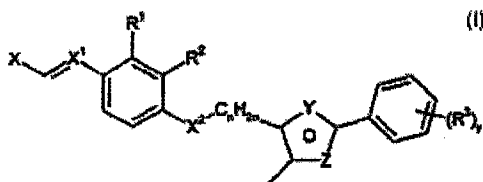
De esta manera, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, en adelante éste cumple con el requisito de claridad.

5. Nivel Inventivo

El señor Examinador, en su Concepto Técnico No. **1212** objeta el Nivel Inventivo de la presente solicitud con base en las enseñanzas de los documentos **WO 9210468 (D1)** y **WO 0100603 (D2)**, estableciendo que el primer documento (**D1**) enseña los siguientes compuestos con actividad por el hPPAR alfa:



y que el documento D2 enseña los siguientes compuestos activadores selectivos de PPAR delta:



tras lo cual concluye: "Al combinar la información presente en **D1** y **D2** es posible llegar a la obtención de las modalidades del compuesto reivindicado en la cláusula 1, específicamente cuando R^1 y $R^2 = H$, alquilo de C1-C3, cicloalquilo de C1-C5; $X_1 = O, S$; R^3 y $R^4 = H$, halógeno, CH_3 , OCH_3 ; $R^5 = H$, $X_2 = NH$; cuando uno entre **Y** y **Z** es **N**, y el otro es **O** o **S** y $R^6 =$ fenilo sustituido con CF_3 y halógeno".

Sobre este particular, a continuación me permito demostrar que contrario a lo que establece el señor Examinador, **los compuestos reivindicados por la presente solicitud no pueden ser derivados de la combinación de las enseñanzas de los documentos citados**, toda vez que entre estos existen diferencias importantes, las cuales se hacen mucho más evidentes al tener en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en estudio.

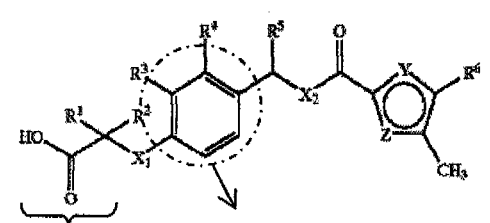
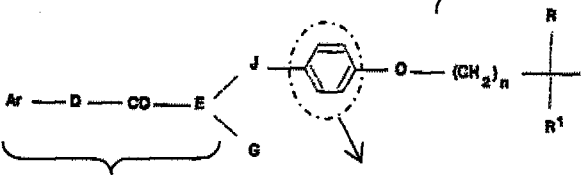
5.1. Nivel Inventivo frente al documento **D1**:

En primer lugar, para demostrar que los compuestos de la presente invención no pueden derivarse de manera evidente de los compuestos revelados por el documento **D1**, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las considerables diferencias existentes entre ellos, para lo cual se compararán las siguientes estructuras:

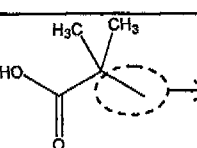
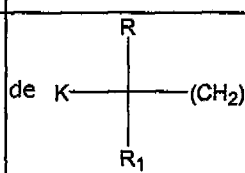
Compuestos de la invención	Compuestos de D1

Ahora, el punto de referencia para la comparación se define teniendo en cuenta que tanto en los compuestos de **D1** como en los de la presente invención, hay un anillo de benceno unido a un átomo de oxígeno (esto, teniendo en cuenta que de acuerdo con las modificaciones realizadas al presente capítulo reivindicatorio, X_1 solamente puede ser **O**); en consecuencia, el punto de partida para la comparación será el anillo de benceno mencionado, y la comparación se realizará con base en las mitades a lado y lado del grupo conformado por dicho átomo de oxígeno y dicho anillo de benceno, tal como puede apreciarse a continuación:

117 1A
128

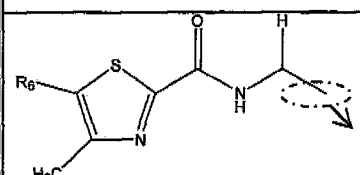
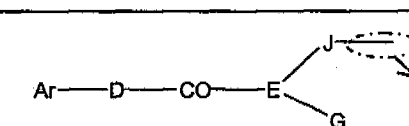
Compuestos de la invención	Compuestos de D1
Primera fracción a ser comparada  Segunda fracción a ser comparada	Primera fracción a ser comparada  Segunda fracción a ser comparada Benceno de referencia

Entonces, empezando con la primera fracción de cada compuesto, se tiene lo siguiente:

Compuestos de la invención (primera fracción)	Compuestos de D1 (primera fracción)
 Enlace con el átomo oxígeno mencionado	 Enlace con el átomo de oxígeno mencionado

A partir de la comparación hecha en la tabla anterior, pueden verificarse que en los compuestos de la presente invención, el átomo de carbono que se encuentra unido al átomo de oxígeno mencionado está además unido a **tres** átomos de carbono, mientras que en los compuestos del documento **D1**, dependiendo del valor de n, el átomo de carbono que se encuentra unido al átomo de oxígeno mencionado puede incluso estar unido a un solo átomo de carbono.

Por otra parte, para la comparación de la segunda fracción de las moléculas, las fracciones a comparar son las siguientes:

Compuestos de la invención (segunda fracción)	Compuestos de D1 (segunda fracción)
 Enlace con el benceno de referencia	 Enlace con el benceno de referencia

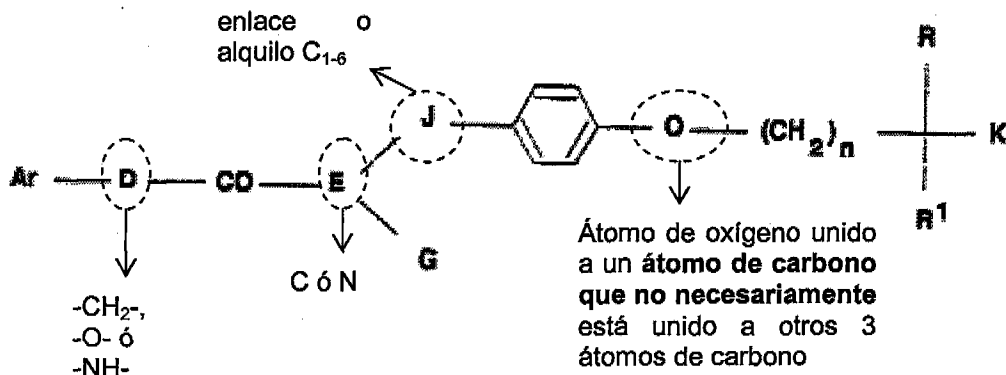
De acuerdo con lo anterior, puede verificarse lo siguiente:

- En los compuestos de **D1**, J representa un enlace o un grupo alquilo C_{1-6} , mientras que en la presente invención, el grupo en la posición equivalente corresponde **únicamente a un grupo $-CH_2-$** .
- En los compuestos de **D1**, el grupo carbonilo está unido al **grupo E**, que puede ser un átomo de Nitrógeno o un átomo de carbono, y al **grupo D**, que puede ser $-CH_2-$, $-NH-$ o $-O-$, mientras que en los compuestos de la presente invención, el grupo carbonilo está unido a un átomo de nitrógeno y a un anillo de tiazol.

Por lo tanto, teniendo en cuenta las diferencias anteriormente presentadas, es claro que en el documento **D1** no existía ningún indicio claro que le permitiera a la persona versada en la materia llegar a los compuestos de la presente invención, toda vez que en ningún lugar se sugería que partiendo de los compuestos de **D1**, se pudiera llegar a un compuesto en el cual:

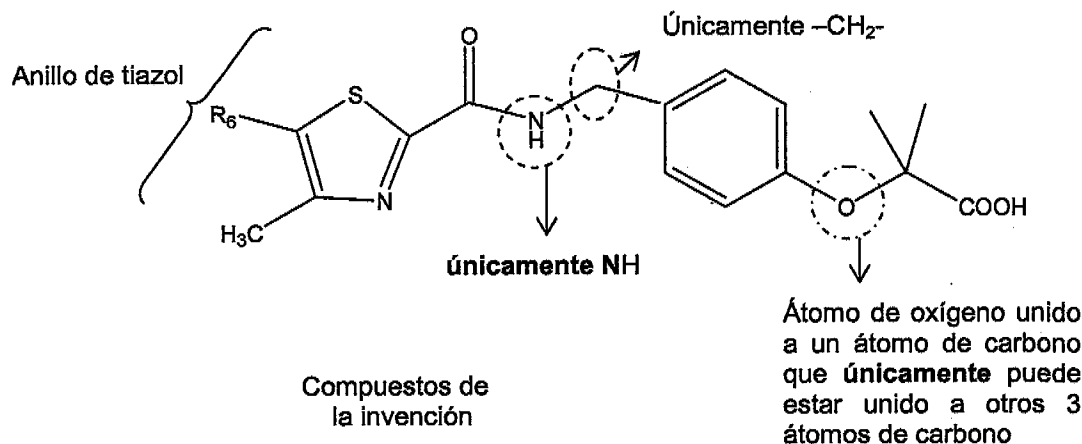
- el átomo de oxígeno mencionado previamente esté unido a un átomo de carbono que por definición **solamente** puede estar unido a tres átomos de carbono (dos de los cuales corresponden a un grupo metilo y el otro corresponde a un grupo $-C(=O)OH$).
- el anillo de benceno de referencia esté enlazado además a un grupo que únicamente puede ser un grupo $-CH_2-$, el cual se encuentra en posición para al átomo de oxígeno previamente mencionado.
- el grupo carbonilo de la sección correspondiente a la segunda fracción previamente mencionada en el presente escrito solo pueda estar unido a un átomo de nitrógeno por un lado y a un anillo de tiazol por el otro.

Lo anterior puede ser apreciado más fácilmente en la siguiente gráfica comparativa:



Compuestos de D1

19-19
130



En consecuencia, es claro que las enseñanzas del documento **D1** no constituyen ningún indicio para la obtención de los compuestos de la presente invención, en vista de las considerables diferencias existentes entre ellos, siendo además claro que para algunos grupos, mientras que en los compuestos de **D1** existe un gran número de posibles connotaciones, en los compuestos de la presente **solicitud solo hay una posibilidad específica** y claramente definida. De esta manera, es claro que los compuestos de la presente solicitud no pudieron haber sido derivados de los compuestos enseñados por **D1** toda vez que allí no existía ninguna sugerencia que motivara a la persona versada en la materia a tomar la estructura de los compuestos enseñados por el documento citado y realizar sobre esta diversas modificaciones hasta obtener los compuestos de la presente invención.

En consecuencia, se ha demostrado que la presente solicitud **sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo frente a las enseñanzas del documento D1.**

5.2. Nivel Inventivo frente al documento **D2**

Ahora bien, con el fin de demostrar que los compuestos de la presente invención no pueden derivarse de manera evidente de los compuestos revelados por el documento **D2**, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las considerables diferencias existentes entre ellos, para lo cual se compararán las siguientes estructuras:

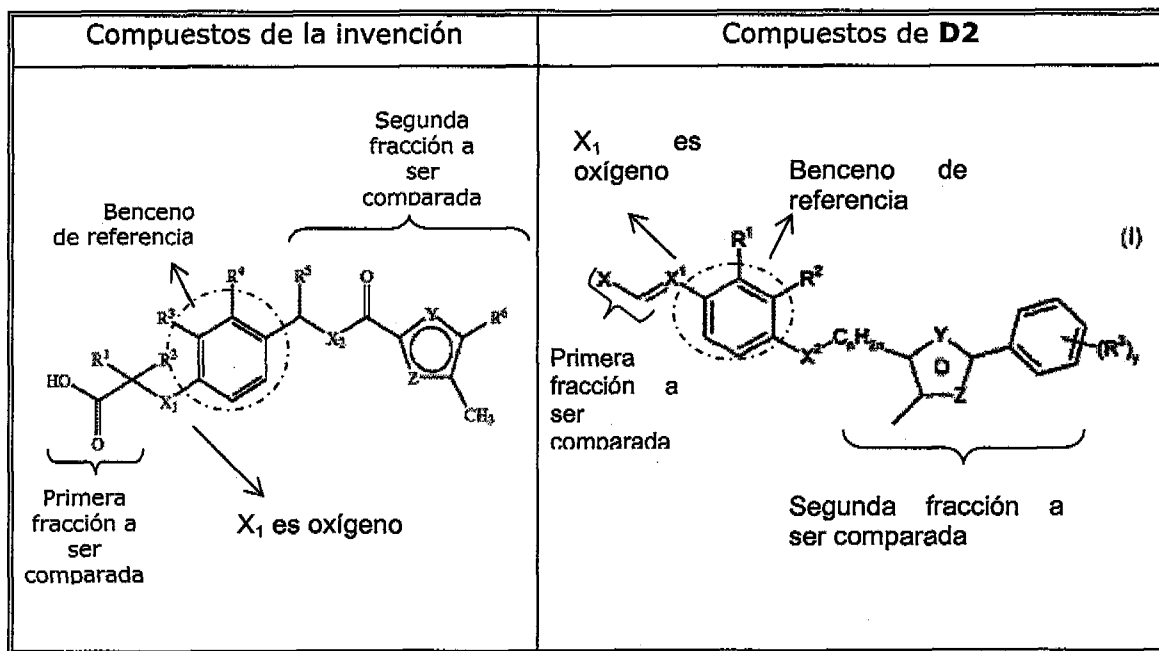
Compuestos de la invención	Compuestos de D2

120-120
131

Teniendo en cuenta la anterior comparación, puede apreciarse que en los dos compuestos existe un anillo de benceno que está unido directamente a un átomo de oxígeno; sin embargo, en vista de que en los compuestos de **D2**, tanto X^1 como X^2 (grupos unidos directamente al anillo de benceno) pueden representar un átomo de oxígeno, me permito hacer dos comparaciones diferentes entre los compuestos de **D2** y los compuestos de la presente invención, con el fin de demostrar de manera irrefutable que los compuestos de la presente invención difieren de manera considerable de los compuestos de **D2**, por lo cual los compuestos de la solicitud en estudio no pudieron haberse derivado de manera obvia o evidente de las enseñanzas de la referencia mencionada.

5.2.1. Primera comparación

Entonces, partiendo de la posibilidad de que en los compuestos de **D2** el grupo X^1 represente un átomo de oxígeno, se tienen las siguientes fracciones comparables:

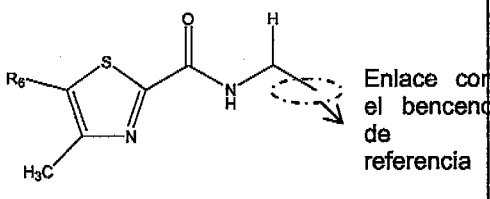
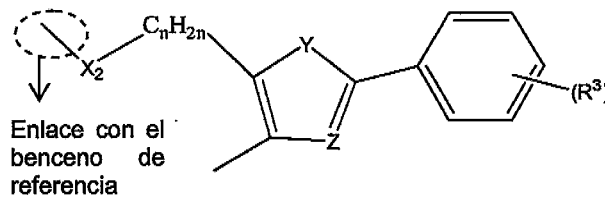


Entonces, de acuerdo con ese punto de partida y las secciones a ser comparadas, me permito señalar las diferencias existentes entre los compuestos mencionados:

- Empezando con la primera fracción de cada compuesto, puede apreciarse que en los compuestos de **D2**, el átomo de carbono que está directamente unido al átomo de oxígeno mencionado **no puede** estar unido a tres átomos de carbono; por su parte, en los compuestos de la presente invención, por definición, el átomo de carbono que está unido al átomo de oxígeno mencionado **solamente puede estar unido a tres átomos de carbono más**.

1212
732

- Por otro lado, al tomar la segunda fracción de cada compuesto, puede evidenciarse que los grupos a comparar son los siguientes:

Compuestos de la invención (segunda fracción)	Compuestos de D2 (segunda fracción)
 Enlace con el benceno de referencia	 Enlace con el benceno de referencia

A partir de la gráfica anterior, pueden apreciarse las diferencias existentes, a saber:

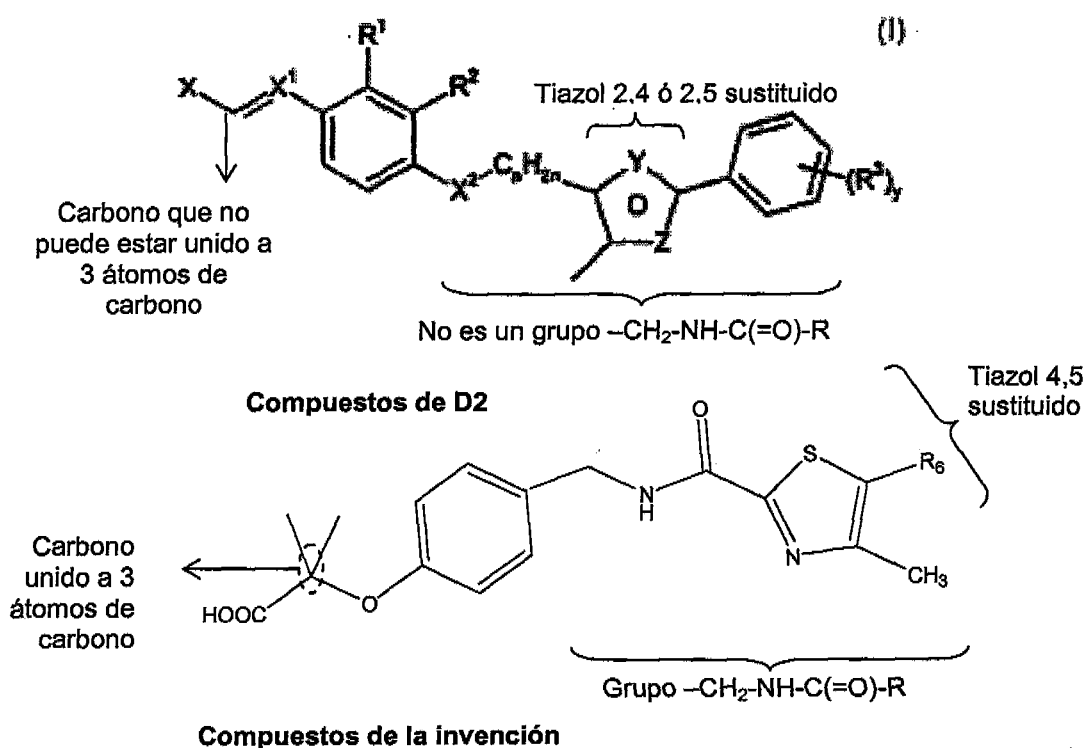
- En primer lugar, en los compuestos de **D2** no es posible tener un grupo $-CH_2-NH-C(=O)-R$ directamente unido al anillo de benceno de referencia, mientras que en los compuestos de la invención sí existe ese grupo.
- Por otra parte, aunque los dos compuestos presentan un anillo de tiazol, en los compuestos de **D2** se tiene un anillo de tiazol que dependiendo de la connotación que tomen N ó s puede ser 2,4 ó 2,5 sustituido mientras que los compuestos de la invención tienen un anillo 4,5 sustituido, y una persona versada en la materia sabe una cosa es la sustitución sobre un átomo de carbono que se encuentra unido a dos heteroátomos y otra muy diferente la sustitución sobre un átomo de carbono que está unido apenas a un heteroátomo.
- Adicionalmente, el sustituyente aromático sobre el anillo de tiazol de los compuestos de la invención se ha definido como opcionalmente **monosustituido** mientras que en los compuestos de **D2** se ha definido que puede estar opcionalmente sustituido **hasta 5 veces**.

En consecuencia, con base en las diferencias anteriormente presentadas, es claro que en el documento **D2** no existía ningún indicio claro que le permitiera a la persona versada en la materia llegar a obtener los compuestos de la presente invención, toda vez que en ningún lugar se sugería que partiendo de los compuestos de dicho documento, se pudiera obtener un compuesto en el cual:

122 + 22
130

- el átomo de oxígeno mencionado previamente esté unido a un átomo de carbono que por definición **solamente** puede estar unido a tres átomos de carbono.
- el anillo de benceno de referencia esté directamente unido un grupo $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$
- el compuesto tenga un anillo de tiazol 4,5 sustituido en donde el sustituyente en la posición 5 es un anillo de benceno que a su vez está opcionalmente sustituido **máximo una vez**.

Lo anterior puede ser apreciado más fácilmente en la siguiente gráfica comparativa:



De esta manera, es claro que vista de las diferencias existentes, los compuestos de la presente invención no pudieron haberse derivado de ninguna manera de las enseñanzas de la referencia citada.

5.2.2. Segunda comparación

Ahora bien, partiendo de la posibilidad de que en los compuestos de **D2** el grupo X^2 represente un átomo de oxígeno, se tienen las siguientes fracciones comparables:

123 123
134

Compuestos de la invención	Compuestos de D2
Segunda fracción a ser comparada Benceno de referencia Primera fracción a ser comparada X_1 es oxígeno	Benceno de referencia Primera fracción a ser comparada Segunda fracción a ser comparada X_2 es oxígeno

- Entonces, tomando la primera fracción, se observa lo siguiente:

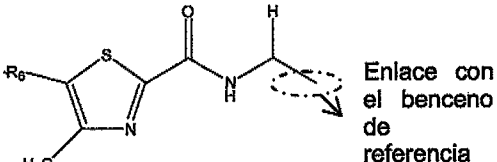
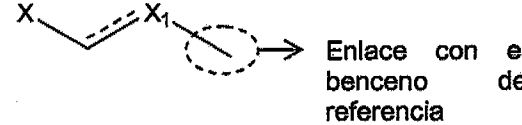
Compuestos de la invención (primera fracción)	Compuestos de D2 (primera fracción)
Enlace con el átomo oxígeno mencionado	Enlace con el átomo de oxígeno mencionado

En primer lugar, en los compuestos de **D2** el átomo de oxígeno mencionado se encuentra unido a un átomo de carbono que no puede estar unido a tres átomos de carbono, mientras que en los compuestos de la invención el átomo de oxígeno mencionado se encuentra unido a un átomo de carbono que a su vez está unido a tres átomos de carbono.

Adicionalmente, en los compuestos de **D2**, el resto de la fracción a ser comparada corresponde a un grupo que **no es -COOH**, mientras que en los compuestos de la presente invención ese grupo **sí es -COOH**.

- Ahora bien, comparando la segunda fracción de las moléculas se observa lo siguiente:

12424
135

Compuestos de la invención (segunda fracción)	Compuestos de D2 (segunda fracción)
 Enlace con el benceno de referencia	 Enlace con el benceno de referencia

A partir de la tabla anterior puede apreciarse que en los compuestos la invención el grupo unido al anillo de benceno de referencia es un grupo $-\text{CH}_2\text{-NH-C(=O)-R}$ mientras que en los compuestos de **D2** el grupo unido al anillo de benceno no puede de ninguna manera ser un grupo $-\text{CH}_2\text{-NH-C(=O)-R}$; toda vez que aunque X_1 puede ser NH , se encuentra unido **directamente** al anillo de benceno, cuando de acuerdo con la presente invención, el grupo NH evaluado no está directamente unido a la molécula.

De acuerdo con lo anterior, aún a pesar de tener en cuenta los dos puntos de comparación posibles, no es válido afirmar que los compuestos de la presente invención se hayan derivado de manera evidente de las enseñanzas del documento **D2**, toda vez que existen considerables diferencias entre los compuestos de dicha referencia y los de la presente invención, siendo además claro que para algunos grupos, mientras que en los compuestos de **D2** existe un gran número de posibles connotaciones, en los compuestos de la presente solicitud **solo hay una posibilidad específica y claramente definida.**

En consecuencia, queda claramente demostrado que en el arte previo citado por el señor Examinador no existía ninguna sugerencia que motivara a la persona versada en la materia a tomar las estructuras reveladas por los documentos citados para obtener los compuestos de la presente invención tras realizar diversas modificaciones.

5.3. Análisis del tipo "hindsight" realizado por el Examinador

Adicional al hecho de haber demostrado que ninguno de los documentos citados pudo haber guiado a la persona versada en la materia para poder obtener los compuestos de la presente invención, me permito señalar que cuando el señor Examinador objeta el nivel Inventivo de los compuestos de la presente invención con base en las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**, y establece que de la combinación de lo allí revelado es posible derivar los compuestos reclamados. Es evidente que dicho argumento es resultado de un análisis del tipo "**hindsight**", como es ampliamente conocido en el campo de la propiedad intelectual, el cual no está permitido para desvirtuar dicho requisito, toda vez que es evidente que el señor Examinador no enfoca su atención en el momento en el cual el solicitante enfrenta la necesidad de proveer compuestos que activen el subtipo alfa del PPAR, sino que la enfoca en el momento en que se ha contribuido al estado de la técnica con la provisión de los compuestos de la

presente invención, sin tener en cuenta que la búsqueda de referencias se realiza **a posteriori**, tomando como punto de partida la misma invención y que es necesario hacer el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que tuvo que enfrentar la persona versada en la materia en el momento en el que la invención era desconocida, esto es, antes de la invención.

En el presente caso, es claro que el señor Examinador considera evidentes los compuestos reivindicados en la presente solicitud a partir de los resultados de la misma invención, sin considerar que en el arte previo citado no existe ninguna motivación para la combinación de los compuestos de D1 con un compuesto que activa el subtipo delta de PPAR para obtener los compuestos de la presente invención.

De lo anterior, es claro que una persona situada en el momento en el cual se realizó la invención, al analizar desde ese punto de vista si en ese momento habría sido realmente posible llegar en forma obvia o evidente al objeto reivindicado en la presente invención, verificaría que la presente solicitud **sí cumple con el requisito de nivel Inventivo** por cuanto no pudo haber sido evidentemente derivada del arte previo.

6. Conclusión

Finalmente, me permito manifestar que habiendo realizado las modificaciones mencionadas al capítulo reivindicatorio y habiendo establecido que en vista de la alta similitud estructural entre los compuestos reclamados puede encontrarse sustento experimental en la descripción de la solicitud para su actividad, se superan las objeciones de claridad realizadas por el señor Examinador.

Adicionalmente, habiendo señalado las importantes diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente invención y los compuestos revelados por el arte previo citado, con respecto a las cuales el arte previo citado no sugiere ni provee el más mínimo indicio que pudiera llevar a la persona versada en la materia a la obtención de la presente invención, tal como ha sido descrita mediante la presente solicitud, se **ha demostrado que la presente solicitud sí tiene Nivel Inventivo** frente a las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2** y por lo tanto debe concederse el privilegio de patente solicitado.

7. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 07-83.025, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, **que reemplaza el originalmente presentado**, y en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

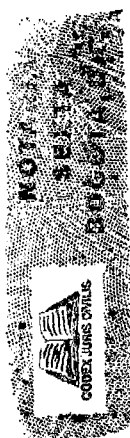
126 127
137

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 LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 02 NOV 2007
Ante mi PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ
Comparecieron: 
quien (es) exhibió(n) los D.S.
39.690.713
y declaró(n) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.

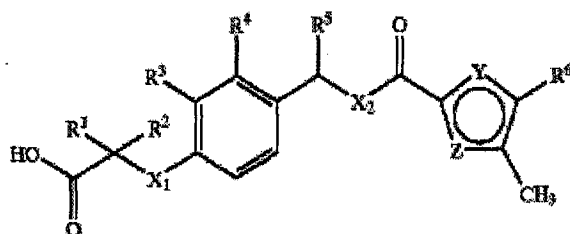



ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



128 128
137**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable del mismo:



en la que

X₁ representa O;

R¹ y R² son metilo;

R³ y R⁴ son cada uno H;

R⁵ representa H;

X₂ representa NH;

Z es N y Y es S

R⁶ representa fenilo y está opcionalmente monosustituido en la posición para con halógeno, CF₃ o alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil]fenoxi] propionico

Ester etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil] fenoxi]propionico

ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil] fenoxi]propionico

129-129
+40

ácido 2-metil-2- [4-{{(4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propionico.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es
ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propionico

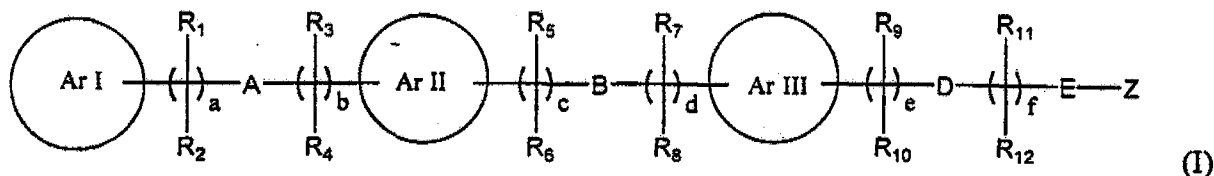
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende además un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

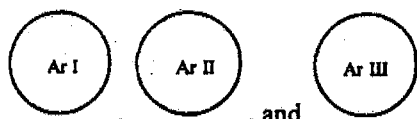
$$\begin{array}{c} R_{14} \quad O \quad R_{15} \\ | \quad || \quad | \\ -N- \quad C- \quad C- \\ | \quad | \quad | \\ R_{16} \quad h \quad O- \end{array}, \text{g} \quad \text{or} \quad \begin{array}{c} \quad O \quad R_{14} \quad R_{15} \\ \quad || \quad | \quad | \\ \quad C- \quad N- \quad C- \\ \quad | \quad | \quad | \\ \quad R_{16} \quad h \quad O- \end{array}$$

What is claimed is:

1. A compound of formula I

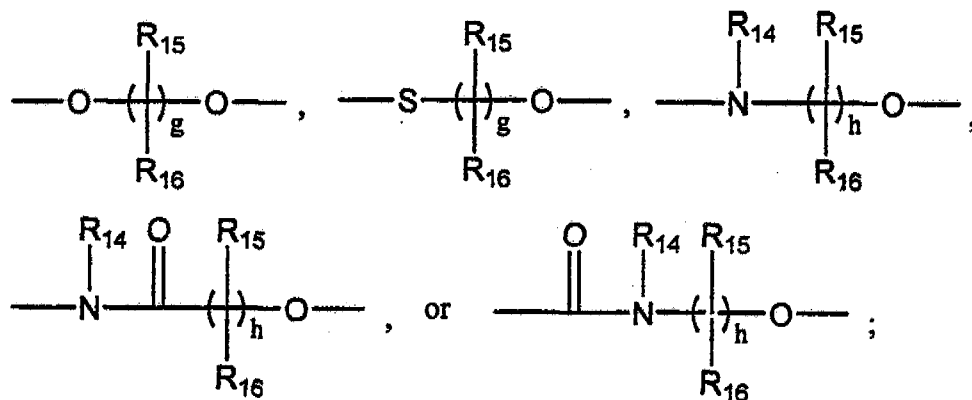


5 wherein:



, , and are independently aryl, fused arylcycloalkenyl, fused arylcycloalkyl, fused arylheterocyclenyl, fused arylheterocyclyl, heteroaryl, fused heteroaryl cycloalkenyl, fused heteroaryl cycloalkyl, fused heteroaryl heterocyclenyl, or fused heteroaryl heterocyclyl;

10 A is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₁₃-, -C(O)-, -N(R₁₄)C(O)-, -C(O)N(R₁₅)-, -N(R₁₄)C(O)N(R₁₅)-, -C(R₁₄)=N-, a chemical bond.



~~R is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₁₇-, a chemical bond, ethynylene, -C(O)-, N(R₁₈)C(O)-, or -C(O)NR₁₈-;~~

D is O -, S -, NR_{19} -, a chemical bond, ethynylene, $-\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{20})-$;

~~E is a chemical bond~~ or an ethylene group;

a is 0-4;

bis 0-4:

cis 0.4:

d is 0.5:

e.is.0-4:

fig 0-6;

132 132
143

g is 1-4;

h is 1-4;

R_1, R_3, R_5, R_7, R_9 , and R_{11} , are independently hydrogen, halogen, alkyl, carboxyl, alkoxycarbonyl or aralkyl;

5 $R_2, R_4, R_6, R_8, R_{10}$ and R_{12} , are independently $-(CH_2)_q-X$;

q is 0-3;

X is hydrogen, halogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, hydroxy, alkoxy, aralkoxy, heteroaralkoxy, carboxyl, alkoxycarbonyl, tetrazolyl, acyl, acylHNSO₂-, -SR₂₃, Y¹Y²N- or Y³Y⁴NCO-;

10 Y¹ and Y² are independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl or heteroaralkyl, or one of Y¹ and Y² is hydrogen or alkyl and the other of Y¹ and Y² is acyl or aroyl;

Y³ and Y⁴ are independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl or heteroaralkyl;

Z is R₂₁O₂C-, R₂₁OC-, cyclo-imide, -CN, R₂₁O₂SHNCO-, R₂₁O₂SHN-, (R₂₁)₂NCO-, R₂₁O- 2,4-thiazolidinedionyl, or tetrazolyl; and

15 R_{19} and R_{21} are independently hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, or aralkyl;

R_{13}, R_{17}, R_{19} and R_{23} are independently R₂₂OC-, R₂₂NHOC-, hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaralkyl, or aralkyl;

$R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{18}$ and R_{20} are independently hydrogen, alkyl, aralkyl, carbonyl, or alkoxycarbonyl;

20 or R_{14} , and R_{15} taken together with the carbon and nitrogen atoms through which they are linked form a 5 or 6-membered azaheterocyclyl group; or

when a is 2-4, then vicinal R₁ radicals taken together with the carbon atoms to which the R₁ radicals are linked form an ethylene group; or

when b is 2-4, then vicinal R₃ radicals taken together with the carbon atoms to which the R₃

25 radicals are linked form an ethylene group; or

when c is 2-4, then vicinal R₅ radicals taken together with the carbon atoms to which the R₅ radicals are linked form an ethylene group; or

when d is 2-5, then vicinal R₇ radicals taken together with the carbon atoms to which the R₇ radicals are linked form an ethylene group; or

30 when e is 2-4, then vicinal R₉ radicals taken together with the carbon atoms to which the R₉ radicals are linked form an ethylene group; or

134 143

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., Diciembre 07 de 2007

Abogada

ALICIA LLOREDA RICAURTE**ASUNTO**

Radicación	03-106490
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio	721
Folios	6

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional:

PCT/EP02/05886

Fecha de Presentación Internal.:

29/05/2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 48 a 69 como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: Reivindicaciones 1 – 23. Folios 23 a 25 como se radicó inicialmente. Reivindicaciones 1 – 20 modificadas. Folios 70 – 72. Reivindicaciones 1 a 5 del nuevo Capítulo Reivindicatorio. Folios 128 – 129.

1.3. Prioridad: GB 0113231.5 del 31/05/2001.

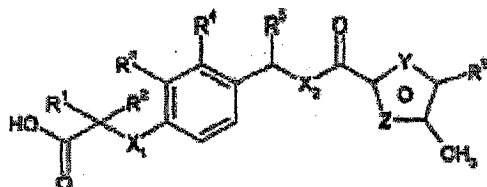
1.4. Respuesta del solicitante: Folios 112 a 129.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **Derivados de Oxazol/Tiazol activadores del receptor hPPAR-alfa.**

El **objeto de la presente solicitud** de patente de invención es proporcionar un compuesto de fórmula I, sus sales, solvatos y esteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables. También se refiere a métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que los comprenden y a métodos para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por el PPAR alfa.

Reivindicación 1: Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable del mismo.



Fórmula I

Reivindicaciones 2 - 3: Modalidades especiales del compuesto de fórmula I.

Reivindicaciones 4 - 5: Composiciones que comprenden un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El **problema planteado** en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para el tratamiento de la dislipidemia y trastornos cardiovasculares. Adicionalmente, el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con niveles bajos de HDL-c no ha sido tratado todavía satisfactoriamente por la farmacoterapia.

Para **resolver este problema técnico**, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula general I con actividad sobre el subtipo alfa del receptor humano activado por proliferadores de peroxisomas (hPPAR-alfa), útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por el PPAR alfa, como dislipidemia y trastornos cardiovasculares.

- *Clasificación Internacional de Patentes (IPC):* A61K31/425, A61K31/426, A61K31/42, A61P3/06, A61K31/42, A61P9/00, C07D277/56, C07D277/20.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Título (artículo 28 D. 486)

El título de la invención, no está sustentado completamente en la materia reivindicada, ya que en el nuevo capítulo reivindicatorio, se omitió la presencia del anillo de un anillo oxazol. Por lo tanto se sugiere al solicitante el cambio de título de la solicitud, de manera que identifique de manera clara y concisa el concepto inventivo que se desea proteger.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 31/05/2001

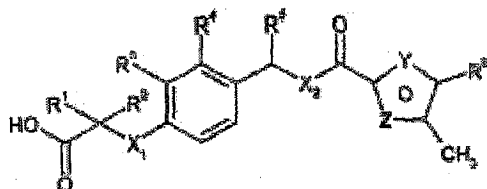
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud, encontrándose el siguiente documento más relevante:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9210468	ANTI-ATHEROSCLEROTIC ARYL COMPOUNDS	25/06/1992
D3	WO0064876	TRI-ARYL ACID DERIVATIVES AS PPAR RECEPTOR LIGANDS	02/11/2000

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable del mismo.

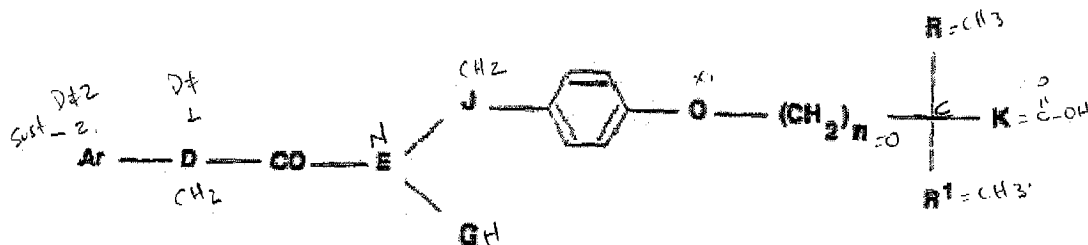


Fórmula I

Donde R^1 y R^2 son metilo; X_1 es O; R^3 y R^4 son cada uno H; R^5 es H; X_2 es NH; Z es N; Y es S y R^6 es fenilo opcionalmente monosustituído en la posición para con halógeno, CF_3 o alquilo C1-6 lineal o ramificado.

Dicho compuesto y sus modalidades específicas, presentes en las reivindicaciones 2 y 3, se ven afectadas por los siguientes documentos más cercanos encontrados en el Estado de la Técnica:

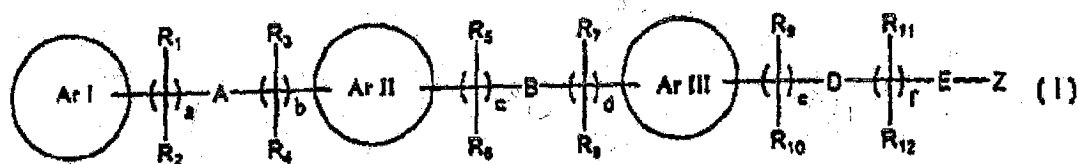
D1 que enseña compuestos de fórmula I, con afinidad por el hPPAR alfa, para uso como agentes terapéuticos particularmente en la profilaxis y tratamiento de la aterosclerosis, con potencial hipolipidémico e hipocolesterolémico. La diferencia del compuesto reivindicado con D1 es que tiene el grupo carbonilo de la amida, unido a un anillo de tiazol (Folios 99-101).



Fórmula I

Donde **R** y **R**¹ son seleccionados independientemente, entre otros de C1-8 alquil, en el cual está comprendido un grupo CH₃; **K** es -CO₂R² (siendo R² = H); **n** = 0 - 10, lo cual indica que cuando **n** = 0, el átomo de O queda unido al carbono sustituido por dos grupos CH₃; **J** es entre otros un grupo alquileo C1-C6, en el cual se encuentra incluido el grupo CH₂; **E** es entre otros N; **G** es entre otros H y **Ar** es entre otros, un grupo aromático monocíclico que contiene de uno a dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, como el tiazol, el cual es opcionalmente sustituido por un grupo alquil C1-C8 - entre los cuales está incluido el radical metil.

D3 que enseña compuestos derivados de ácido triaril de fórmula I, como ligandos del receptor PPAR con actividad agonista y antagonista del receptor PPAR, para uso como agentes terapéuticos en el tratamiento de las enfermedades ateroscleróticas. La diferencia del compuesto reivindicado con **D3** es que menciona expresamente que el anillo de tiazol está sustituido por un grupo fenil y que hace parte de una porción del compuesto I de **D3** (Folios 130 - 133).



* Siendo la porción comparada de izquierda a derecha, de Z hasta la variable A.

Donde **Z** es R₂₁O₂C- (siendo R₂₁ = H); **E** es un enlace químico; **D** es -N(R₁₈)C(O)- o -C(O)NR₁₈ (siendo R₁₈ = H); **f** = 1; **e** = 0; **d** = 1; **c** = 0; **b** = 1; **R**₁₁ y **R**₁₂ = alquil (lo cual incluye CH₃); **R**₃, **R**₄, **R**₇ y **R**₈ = H; **Ar III** = aril opcionalmente sustituido y **Ar II** = heteroaril opcionalmente sustituido.

Teniendo en cuenta lo anterior, el experto en la materia podría llegar a la obtención del compuesto reivindicado en la cláusula 1, al combinar el compuesto de fórmula I de **D1** con la porción comparada del compuesto de **D3**; motivado por la obtención de compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, ya que en los mencionados documentos se mencionan expresamente todas las sustituciones descritas en el compuesto reivindicado - excepto la que se menciona a continuación -, y aunque en **D3** no se especifica la presencia del sustituyente o radical fenil sobre el anillo heterocíclico **Ar III**; sí se encuentra sugerida, al mencionarse en dicho documento que **Ar III** está opcionalmente sustituido por cualquier sustituyente, ya sea por un grupo que tenga o no carácter aromático. Adicionalmente, no se evidencia la ventaja comparativa que parece perseguir el solicitante frente a fármacos con características estructurales similares y con la misma actividad, al incluir como sustituyente en al anillo tiazol un grupo fenilo (R⁶); ya que no se presenta estudio comparativo alguno, lo cual pudiera indicar que no existe un salto inventivo significativo sino una alternativa a los que existen en el estado de la técnica.

Por consiguiente, resultaría obvio el diseño de fármacos derivados de tiazol activadores del hPPAR, de las reivindicaciones 1 a 3, mas aún cuando las anterioridades analizadas presentan la misma actividad y utilidad de los compuestos que se desean proteger.

- Las **reivindicaciones 4 y 5** se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de las reivindicaciones 1 a 5.

Teniendo en cuenta que los compuestos de la reivindicación 1 y sus dependientes carecen de nivel inventivo, las composiciones farmacéuticas que los contienen también, ya que en la mencionada anterioridad también se describen composiciones farmacéuticas (folio 102).

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9210468	1 - 5	Nivel Inventivo
D3	WO0064876	1 - 5	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Refiriéndose al auto dictado por este Despacho notificado por fijación en lista de 17 de agosto de 2007, el solicitante objeta la ausencia de nivel inventivo con la que se concluye el concepto técnico N°1212 del 03 de agosto del presente año, exponiendo que en el documento **D1** no existía ningún indicio claro que le permitiera a la persona versada en la materia llegar a los compuestos de la presente invención, en donde:

- El átomo de Oxígeno unido al benceno, esté unido a un átomo de carbono que por definición **solamente** puede estar unido a tres átomos de carbono (dos de los cuales corresponden a un grupo metilo y el otro a un grupo $-C(=O)OH$).
- El anillo de benceno esté enlazado además a un grupo que únicamente puede ser un grupo $-CH_2-$, el cual se encuentra en posición para al átomo de oxígeno previamente mencionado.
- El grupo carbonilo del grupo amida, solo puede estar unido – por definición a un átomo de N – a un lado y a un anillo de tiazol por el otro.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos por el solicitante y el análisis de patentabilidad realizado en el presente concepto técnico, se concluye que:

- Tal y como enseña **D1** (ver análisis de nivel inventivo, folio 137) , el valor de n del compuesto de fórmula I puede adoptar el valor de 0, en cuyo caso el grupo CH_2 desaparecería de la estructura esencial del compuesto allí enseñado, lo cual a su vez también hace que el átomo de O unido al benceno, quede unido al átomo de carbono unido a tres átomos de carbono (dos de los cuales corresponden a un grupo metilo y el otro a un grupo $-C(=O)OH$, como lo argumenta el solicitante, sabiendo que **R** y **R¹** pueden ser cada uno independientemente CH_3 (ver análisis de nivel inventivo, folio 137). Por lo tanto, esta sección comparada es igual en ambos compuestos.

- b. Tal y como enseña **D1** (ver análisis de nivel inventivo, folio 137), el anillo de benceno está enlazado a un grupo **CH₂** el cual está en posición para frente al Oxígeno. Lo anterior evidencia que esta segunda porción comparada es igual en ambos compuestos, mas si se tiene en cuenta que el **R₅** del compuesto reivindicado es H.

- c. Tal y como enseña **D3** (ver análisis de nivel inventivo, folio 137), **B** es un grupo amida unido directamente al anillo **Ar II**, el cual es un grupo heteroarilo como por ejemplo el tiazol; teniendo en cuenta que **c** adopta el valor de 0. Lo anterior evidencia que esta tercera porción comparada es igual en ambos compuestos. Por otra parte, aunque en **D3** no se menciona expresamente la presencia del sustituyente o radical fenil sobre el anillo heterocíclico **Ar III**, sí se encuentra sugerida como se mencionó anteriormente (folio 137). Sin embargo la presencia de dicho radical en el anillo de tiazol de los compuestos de la invención no evidencia la ventaja comparativa que parece perseguir el solicitante frente a fármacos con características estructurales similares al omitir dicho grupo, ya que no se presenta estudio comparativo alguno; lo cual pudiera indicar que no existe un salto inventivo significativo, sino una alternativa a los que existentes en el estado de la técnica.

Loa anterior evidencia con claridad la alta similitud entre los compuestos de las anterioridades **D1** y **D3**; y los compuestos reivindicados en la presente invención.

Por lo tanto, los argumentos del solicitante no desvirtúan la ausencia de nivel inventivo en los compuestos de la invención.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifiquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
18 ENE. 2008

CONCEPTO TECNICO No. 2497	EXAMINADOR TECNICO Código No.202071
---------------------------	--