

107
187

As. 93.260

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-016754- -00003-0000

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 20/10/2007 15:57:16 Dep: 2020 NUECREACIONE
Lib: 12 PATENT. CIVIL Ave: 379 FASENACIONALII
Act: 445 RESPUESTA R. QUL Fotos: 4

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04 016 754 - solicitud de patente de invención a favor de
ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 12596 del 05 de octubre de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 1649 notificado por fijación en lista de fecha 05 de octubre de 2007.

Con el fin de superar las objeciones relacionadas con la claridad de la solicitud presentadas por el señor examinador, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 - 3 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente y no anexa materia nueva ni amplía el alcance de la presente solicitud.

El nuevo capítulo reivindicatorio anexo subsana las objeciones presentadas por el señor examinador, relacionadas con la falta de unidad de invención, excepciones a la patentabilidad y reivindicaciones relativas al uso.

Por otro lado el señor examinador argumenta que las anterioridades WO 00/42059 (en adelante D1) y WO 97/02284 (en adelante D2) afectan la altura inventiva de la presente solicitud, puesto que dichas anterioridades divulgaban previamente los compuestos derivados del ácido mandélico como los de la presente solicitud.

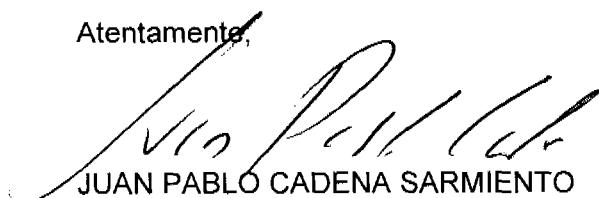
El respecto el solicitante quisiera argumentar que los compuestos de la presente solicitud solamente resultan evidentes para el técnico con habilidad ordinaria en la materia una vez se realiza el análisis retrospectivo de los mismos. Nada en las anterioridades D1 o D2 enseña o sugiere preparar un compuesto en el que el ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula es sustituido por 3-Cl y 5-OCHF₂.

Más específicamente, no hay motivación para preparar un compuesto en el que el ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula ha sido sustituido con 3-Cl y 5-OCHF₂ y el grupo fenilo del lado derecho de la molécula es sustituido por 2,6-diF y la amidina es sustituida por -OH. Por lo tanto, para llegar al compuesto Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OH) a partir del arte previo se requiere un estudio retrospectivo de la presente invención.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentados ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, Enero 04 de 2008

CH
anexos

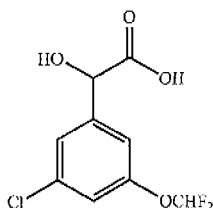
REIVINDICACIONES

1) El compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)\text{-(S)Aze-Pab}(2,6\text{-diF})(\text{OH})$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

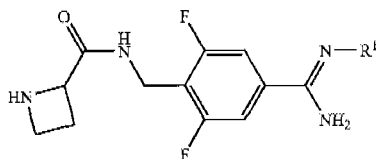
2) Una formulación farmacéutica que incluye el compuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

3) Un proceso para la preparación del compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a) La reacción de un compuesto de fórmula II:

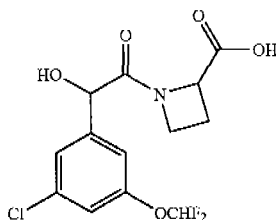


con un compuesto de fórmula XIV



en donde R^1 representa OH ;

b) La reacción de un compuesto de fórmula IV:



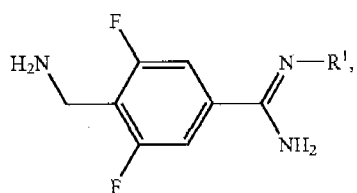
IV

X

Ago 190

con un compuesto de fórmula XV

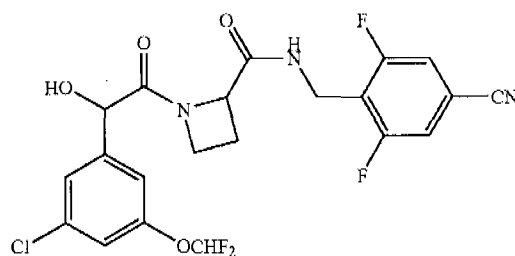
XV



donde R¹ representa OH;

c) La reacción de un compuesto de fórmula XVI

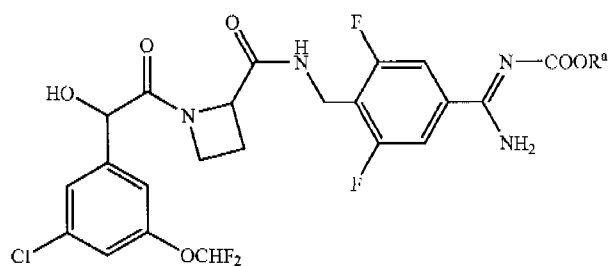
XVI



con hidroxilamina;

d) La reacción de un compuesto de fórmula XVII

XVII



donde R^a representa CH₂-CH₂-Si(CH₃)₃ o bencilo, o un tautómero del mismo, con hidroxilamina, o una sal de adición ácida de la misma, seguido por la remoción del grupo -C(O)OR^a;

e) La reacción del compuesto de fórmula XVII, como se define arriba, en donde R^a representa bencilo, con hidroxilamina, o una sal de adición ácida de la misma.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04016754

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/397

Concepto Técnico No. 137

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/SE02/01557

Fecha de Presentación Internacional 30-08-2002

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:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 68 a 123).

1.2. Reivindicaciones: 1 a 29 (Folios: 124 a 132) como se radicó inicialmente.

1.3. Prioridad: Folios: 4 a 66, (30/08/2001 y 30/11/2001, SE 0102921-4 y SE PCT/SEO01/02657).

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Nuevos derivados del ácido mandélico y su uso como inhibidores de la trombina".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados del ácido mandélico que son inhibidores competitivos de proteasas de serina de tipo tripsina, especialmente la trombina, su uso como medicamentos, composiciones farmacéuticas que los contienen y rutas sintéticas para su producción.

Según la descripción, la coagulación de la sangre es el proceso clave involucrado tanto en la hemostasis como en la trombosis. La coagulación es el resultado de una serie de complejas reacciones enzimáticas. Uno de los pasos finales en esta serie de reacciones es la conversión de la proenzima protrombina a la enzima trombina activa.

Se sabe que la trombina juega un papel central en la coagulación. Activa las plaquetas, lo que lleva a la agregación de plaquetas, convierte el fibrinógeno en

monómeros de fibrina, los cuales se polimerizan espontáneamente en polímeros de fibrina y activa el factor XIII, el cual a su vez entrecruza los polímeros para formar la fibrina insoluble. Al inhibir la agregación de las plaquetas y la formación de entrecruzamientos en la fibrina, se esperaría que los inhibidores efectivos de la trombina exhibieran actividad antitrombótica. Adicionalmente, se esperaría que la actividad antitrombótica fuera aumentada por la inhibición efectiva del mecanismo de retroalimentación positiva.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicación 1 (folio: 189): el compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab}(2,6\text{-diF})(\text{OH})$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Reivindicación 2 (folio: 189): una formulación farmacéutica que incluye el compuesto de la reivindicación 1 mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 3 (folios: 189 y 190): un proceso para la preparación del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

No obstante los requerimientos realizados en el concepto anterior el título de la solicitud no se modificó como fue sugerido.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

A pesar de las modificaciones realizadas y restricciones, según lo solicitado en el anterior examen, en el capítulo reivindicatorio, debería mostrarse la estructura química del compuesto objeto del capítulo reivindicatorio modificado.

5. Determinación del Estado de la Técnica:

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

Fechas de presentación de la solicitud prioritaria: 30-08-2001 y 30-11-2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y se encontraron anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

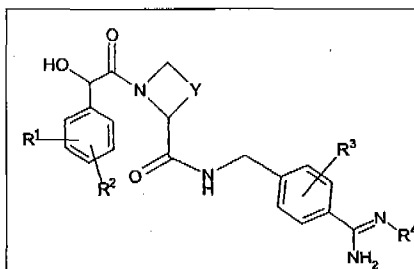
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 00/42059	New amidinobenzylamine derivatives and their use as thrombin inhibitors	20 de Julio de 2000
D2	WO 97/02284	New thrombin inhibitors, their preparation and use	23 de enero de 1997

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: el compuesto Ph (3-Cl) (5-OCHF₂)-(R) CH (OH) C (O)-(S) Aze-Pab (2,6-diF) (OH) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

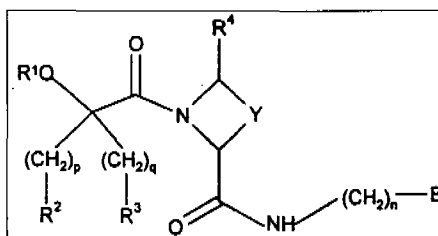
La anterioridad WO 00/42059 (folios: 175 a 177) menciona compuestos derivados de amidinobencilamina y su uso como inhibidores de trombina:



Donde:

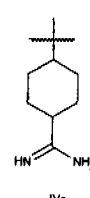
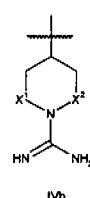
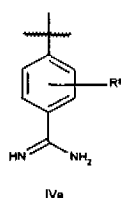
- R₁ puede ser N(R₅)R₆
- R₂ alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido por dos halo (corresponde a OCHF₂ en la presente solicitud).
- Y es alquileo C₁₋₃.
- R₃ puede ser halo.
- R₄ puede ser OH, C(O) OR_{8b}.

El documento WO 97/02284 (folios: 178 a 181) menciona nuevos inhibidores de trombina, que son derivados de ácido mandélico:



Donde:

- R₁ puede ser hidrógeno.
- R₂ puede ser fenilo que puede estar sustituido por uno o más grupos: alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, entre otros.
- R₃ puede ser hidrógeno.
- q puede ser cero.
- B puede ser:



Como se puede observar, el documento WO 00/42059 revela compuestos que son muy semejantes al compuesto de la presente solicitud, con la diferencia en que R₁ que sustituye a uno de los anillos bencénicos es un grupo amino, mientras que en la presente solicitud es un cloro. Como bien sabe la persona medianamente versada en la materia, estos grupos (amino y cloro) son bioisósteros, por lo cual se van a comportar de forma similar en cuanto a su actividad farmacológica y de hecho, esto se aprecia en que tanto los compuestos de esta anterioridad como del compuesto reivindicado en la presente solicitud, tienen actividad para el tratamiento de la trombosis.

En cuanto al documento WO 97/02284 revela compuestos que también son muy semejantes al compuesto reivindicado de la solicitud en estudio. La diferencia se encuentra en el significado del grupo B en esta anterioridad, no obstante, se conserva la misma actividad farmacológica y en la presente solicitud no se revela un salto tecnológico importante respecto al arte anterior.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de inhibidores efectivos de proteasas de serina tipo tripsina, tal como la trombina. También hay una necesidad de compuestos que tengan un perfil farmacocinético favorable y que inhiban selectivamente a la trombina por sobre otras proteasas de serina, en particular aquellas involucradas en la hemostasis, se había resuelto previamente mediante compuestos derivados de ácido mandélico ya conocidos(as). Por esta razón se considera que el compuesto Ph (3-Cl) (5-OCHF₂)-(R) CH (OH) C (O)-(S) Aze-Pab (2,6-diF) (OH) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente solicitud es evidente para una persona medianamente versada en la materia.

Las reivindicaciones 1 a 3 de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto Ph (3-Cl) (5-OCHF₂)-(R) CH (OH) C (O)-(S) Aze-Pab (2,6-diF) (OH), que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1 y D2 divulgaban previamente compuestos derivados de ácido mandélico, inhibidores de trombina (folios: 175 a 181), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud es decir, el compuesto Ph (3-Cl) (5-OCHF₂)-(R) CH (OH) C (O)-(S) Aze-Pab (2,6-diF) (OH) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00/42059	1 a 3	Nivel Inventivo
D2	WO 97/02284	1 a 3	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El señor solicitante afirma lo siguiente: "... Nada en las anterioridades D1 o D2 enseña o sugiere preparar un compuesto en el que el ácido mandélico en el lado

izquierdo de la molécula es sustituido por 3-Cl y 5-OCHF₂...” (Folio: 188).

Si se observa la anterioridad WO 00/42059, se puede apreciar que sí se especifica la sustitución 5-OCHF₂, y aunque no se especifica la sustitución 3-Cl, se dice que el anillo puede estar sustituido por amina y en el documento WO 97/02284 sí se especifica que el anillo correspondiente puede estar sustituido por halógeno que, como conoce bien la persona versada en la materia, dentro de los halógenos está el cloro así que estas sustituciones estaban sugeridas por el estado de la técnica.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** el privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 3 (folios: 189 y 190).

Bogotá, D.C., 18 de enero de 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 137	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
--------------------------	---