

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-051619- -00005-0000

Fecha: 2008-06-20 16:07:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 3

As. 94.215

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04-051619 – solicitud de patente de invención a favor de
BIOCON LIMITED.

Respuesta a Oficio No. 4247 del 28 de marzo de 2008

CARLOS HUMBERTO PALACIO EASTMAN, portador de la tarjeta profesional No. 62.154 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad BIOCON LIMITED, 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. 419 notificado por fijación en lista de fecha 28 de marzo de 2008.

En primer lugar, es pertinente aclarar que no se invoca prioridad en la presente solicitud y en razón a esto es que no se presenta un documento de prioridad.

Igualmente, en cuanto a la observación del Señor Examinador en relación a la falta de datos comparativos que demuestren el aporte de la presente invención al estado de la técnica, respetuosamente solicitamos la atención al problema técnico planteado, así como la especial atención a los argumentos del solicitante, más adelante expuestos, sobre el aporte de la invención reclamada en referencia al arte previo.

Por otro lado, en atención a la objeción de nivel inventivo realizada por el Señor Examinador es deseo del solicitante realizar las siguientes precisiones:

El Señor Examinador ha citado el documento ZA684959 (D1) como una referencia que anticipa las reivindicaciones de la presente invención. En este documento, específicamente en el Ejemplo 3 se revela la producción del ácido Micofenólico en CHCl_3 , que se mezcla con metilato de sodio en metanol anhídrido, colectando el precipitado luego de la adición de n-pentano, correspondiendo este precipitado a la sal monosódica del ácido Micofenólico.

Respetuosamente, el solicitante, difiere de la disertación del Señor Examinador, ya que el metilato de sodio no puede calificarse como un equivalente técnico de una sal de sodio de un ácido carboxílico ($\text{C}_2 - \text{C}_{10}$), toda vez que este metilato presenta un grupo funcional "hidroxilo", mientras que los compuestos de sales de sodio de ácido carboxílico de la presente invención tienen un grupo funcional "carboxilo". Adicionalmente, el metilato de sodio está representado por la fórmula molecular CH_3ONa y por la fórmula estructural $\text{CH}_3\text{OH}.\text{Na}$. Este compuesto también se conoce como metoxisodio, metóxido de sodio o metanolato de sodio y difiere de los compuestos de la presente invención, ya que éstos últimos presentan un grupo carboxilo que no se encuentra presente en el metilato de sodio. De ninguna manera estos dos grupos funcionales confieren las mismas propiedades a un compuesto y por lo mismo no se esperaría que pudiesen presentar comportamientos equivalentes, sin existir entonces razón aparente o evidente alguna para su intercambio que por demás pudiese haber hecho obvia la escogencia de los compuestos de la presente invención a los inventores de la misma. Además, debe anotarse que los compuestos valorados en la presente invención incrementan la facilidad de operación en comparación con compuestos como el metóxido de sodio.

De acuerdo con los anteriores argumentos, la invención reclamada queda demostrada como inventiva a la luz de las enseñanzas del arte previo en especial, el documento D1.

El Señor Examinador igualmente citó el documento US 4,725, 622 afirmando que la diferencia entre la presente invención y el arte previo se refiere a que el proceso

una base como el hidróxido de sodio en metanol por medio de reacciones químicas completamente conocidas por un técnico versado en la materia. Afirmación, con la que nuevamente, el solicitante se encuentra en desacuerdo, ya que la citada referencia no enseña los elementos significativos de la presente invención, así como tampoco provee sugerencia alguna o motivación para modificar la referencia de manera tal que se llegue a la presente invención.

En consecuencia, los requisitos básicos para la anticipación de la invención permanecen sin cumplirse en relación con los documentos citados. Aún más, los ejemplos 6 y 8 del documento D2 se refieren esencialmente a derivados del ácido micofenólico y no a la compuesto de la Formula I reclamado por la presente solicitud o alguno similar. Incluso, asumiendo *arguendo*, que un técnico versado en la materia hubiese estado motivado a aplicar las indicaciones de D2, referencia adaptada a micofenolato para la producción de micofenolato de sodio, el técnico versado en la materia no habría encontrado motivación alguna para cambiar una base como el NaOH de D2 por un sal de sodio de ácido carboxílico tal como se presenta en los métodos reclamados por la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, demandamos que la presente invención no se encuentra anticipada por las anterioridades citadas y por lo tanto debe considerarse como inventiva. Adicionalmente, el proceso reclamado en la presente invención se constituye como simple y exhibe tiene ventajas técnicas importantes en términos de facilidad en la operación.

De la Señora Jefe,

Atentamente,


CARLOS HUMBERTO PALACIO E.
C.C. No. 79.311.882 de Bogotá
Cra. 7 No.71-21, Torre B, Piso 4

Bogotá, 20 de junio de 2008

MXRG

THE PATENTS ACT, 1952, AS AMENDED.

APPLICATION FOR A PATENT UNDER INTERNATIONAL ARRANGEMENTS
(WITH AUTHORISATION OF AGENT)

Application No. 684959

Full Name(s) of applicant(s) : ELI LILLY AND COMPANY,
a corporation of the State of
Indiana, U.S.A.,

Address(es) of applicant(s) : 740 South Alabama Street
Indianapolis, Indiana

Full name(s) of inventor(s) : Koert (N. M. I.) Gerzon
David Harryman Lively
Robert Howard Williams

I/We do hereby declare that I/am/we are in possession of an invention the title of which is
AGENTS AND METHODS FOR INHIBITING THE GROWTH OF MALIGNANT
TUMOR CELLS IN WARM BLOODED MAMMALS

I am/We are the assignee(s)/~~legal representative(s)~~ of the inventor(s). Application(s) for protection for the
invention has/have been made in the following country/countries and on the following official dates i.e.:-

1. (country) United States of America (date) November 22, 1967 (number) 684,928
2. (country) (date) (number)
3. (country) (date) (number)

The said application or each of the said applications was the first application in a convention country in
respect of the relevant invention by me/us or by any person from whom I/we derive title. To the best of my/our
knowledge and belief there is no lawful ground for objection to the grant of a patent to me/us on this application
I/We pray that a patent be granted to me/us for the invention in priority over other applicants and that such patent
shall have the official date of the first application in a convention country i.e. November 22, 1967.

I/We hereby appoint the partners and qualified staff
of the firm of Adams & Adams jointly and severally,
to act for me/us in all matters relating to this application
and any letters patent granted thereon.

Dated this 13 day of June 196

Address for service :
Adams & Adams,
Allied Building,
PRETORIA.

Table of Classification	
Class	Sub-Class

FOR C ONLY

10c

FIRST RECEIVED BY ME IN THE
REPUBLIC OF SOUTH AFRICA THIS
31st DAY OF July
1968

By: *[Signature]*

ATTEST: *[Signature]*
Everet F. Smith
Assistant Secretary

ELI LILLY AND COMPANY

By: *[Signature]*

United States Patent [19]

Nelson et al.

[11] Patent Number: 4,725,622

[45] Date of Patent: Feb. 16, 1988

[54] MYCOPHENOLIC ACID DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

[75] Inventors: Peter H. Nelson, Los Altos; Anthony C. Allison; Elsie M. Eugui, both of Belmont; Joseph M. Muchowski, Sunnivale, all of Calif.

[73] Assignee: Syntex (U.S.A.) Inc., Palo Alto, Calif.

[21] Appl. No.: 821,633

[22] Filed: Jan. 23, 1986

[51] Int. Cl.⁴ C07D 307/88; A61K 31/44

[52] U.S. Cl. 514/469; 549/310

[58] Field of Search 549/310; 514/469

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,705,894	12/1972	Gerzon et al.	548/253
3,777,020	12/1973	Johnson	514/525
3,833,919	12/1974	Mori et al.	548/964
3,868,454	2/1975	Johnson	514/228
3,880,995	4/1975	Jones	514/27
3,903,071	9/1975	Holmes	536/18.1

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

815330	9/1975	Belgium
2237549	12/1974	Fed. Rep. of Germany
48-86860	11/1973	Japan
57-024380	2/1982	Japan
57-183776	11/1982	Japan
57-183777	11/1982	Japan
1261060	1/1972	United Kingdom

OTHER PUBLICATIONS

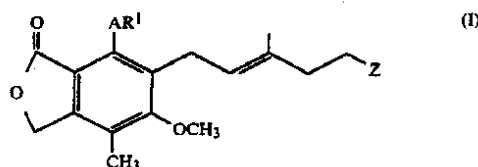
J. Antibiotics, vol. 29, pp. 275-285, pp. 286-291, (1976).
Cancer Research, vol. 36, pp. 2923-2927, (1976).

Primary Examiner—Jane T. Fan

Attorney, Agent, or Firm—Ellen J. Wise; Tom M. Moran

[57] ABSTRACT

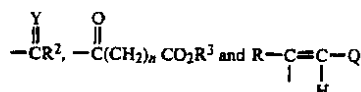
A method of treating rheumatoid arthritis which method comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the formula:



and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

A is oxygen or sulfur;

R¹ is selected from the group consisting of H,



in which

Y is oxygen or sulfur;

R² is alkyl, haloalkyl or —NR⁴R⁵, where R⁴ and R⁵ are independently H, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, phenyl optionally monosubstituted with halogen, hydroxy, carboxy, chlorocarbonyl, sulfonylamino, nitro, cyano, phenyl, alkyl, acyl, alkoxy, carbonyl, acylamino, dialkylamino or dialkylaminoethoxycarbonyl, phenyl optionally disubstituted with hydroxy, carboxy, nitro or alkyl, or benzyl optionally substituted with dialkylamino;

n is an integer from 0-6;

R³ is H alkyl or a pharmaceutically acceptable cation;

Q and R are independently H or —CO₂R³; and

Z is selected from the group consisting of

—CH₂OH, —CHO, —CN, H—tetrazolyl,



in which

X is oxygen or sulfur,

R⁷ is H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted benzyl or a pharmaceutically acceptable cation; and

R⁸ and R⁹ are independently H, alkyl or cycloalkyl, or R⁸ and R⁹ taken together are —(CH₂)₄—, —(CH₂)₅— or —(CH₂)₂O(CH₂)₂—;

with the proviso that R¹ and R⁷ cannot both be H if X and A are oxygen.

15 Claims, No Drawings

MYCOPHENOLIC ACID DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

BACKGROUND OF THE INVENTION

FIELD OF THE INVENTION

This invention concerns mycophenolic acid derivatives as agents in the treatment of rheumatoid arthritis.

PREVIOUS DISCLOSURES

Rheumatoid arthritis has been treated with a variety of compounds representing many structural classes, including, for example, corticosteroids, aspirin and related compounds, derivatives of arylacetic and arylpropionic acids, relatives of phenylbutazone, gold salts and penicillamine and its derivatives. However, no representative of any of these classes of compounds is regarded as ideal.

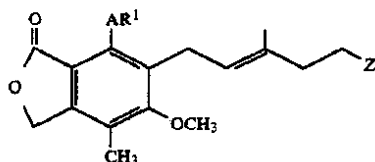
Mycophenolic acid is a weakly-active antibiotic found in the fermentation broth of *Penicillium brevicompactum*. It has now been discovered that certain mycophenolic acid derivatives and related compounds are useful as agents in the treatment of rheumatoid arthritis.

Compounds somewhat structurally similar to the novel compounds of the present invention (compounds illustrated by Formula II as defined herein) are described in U.S. Pat. Nos. 3,705,894; 3,853,919; 3,868,454; 3,880,995, in Japanese Pat. No. J 57024380, in the J. Antibiot., 29(3), 275-85, 286-91 (1976), and in Cancer Research, 36(8), 2923-7 (1976). The disclosed compounds are described as having anti-tumour, immunosuppressive, anti-viral, anti-arthritis and anti-psoriatic activities.

The present invention includes the discovery that the family of compounds illustrated by Formula I and as defined herein are active in biological models of chronic inflammatory diseases, including models of rheumatoid arthritis in mammals. While many of these compounds are disclosed elsewhere, their usefulness in treating rheumatoid arthritis was not previously known. Compounds similar to or included in Formula I are described in U.S. Pat. Nos. 3,705,894, 3,777,020, and 3,868,454, Japanese Kokai Nos. 57/183776, 57/183777, and 48/86860, South African Application No. 68/4959, Great Britain Pat. No. 1261060, Belgian Pat. No. 815330, and West German Pat. No. 2237549.

SUMMARY OF THE INVENTION

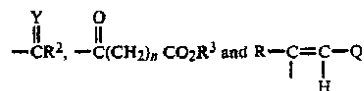
In a first aspect, the invention pertains to a method of treating rheumatoid arthritis which method comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the formula:



and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

A is oxygen or sulfur;

R¹ is selected from the group consisting of H,



in which

Y is oxygen or sulfur;

R² is alkyl, haloalkyl or -NR⁴R⁵, where R⁴ and R⁵ are independently H, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, phenyl optionally monosubstituted with halogen, hydroxy, carboxy, chlorocarbonyl, sulfonylamino, nitro, cyano, phenyl, alkyl, acyl, alkoxy, carbonyl, acylamino, dialkylamino or dialkylaminoethoxycarbonyl, phenyl optionally disubstituted with hydroxy, carboxy, nitro or alkyl, or benzyl optionally substituted with dialkylamino;

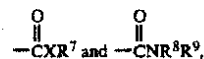
n is an integer from 0-6;

R³ is H alkyl or a pharmaceutically acceptable cation;

Q and R are independently H or -CO₂R³; and

Z is selected from the group consisting of

-CH₂OH, -CHO, -CN, IH-tetrazolyl,



in which

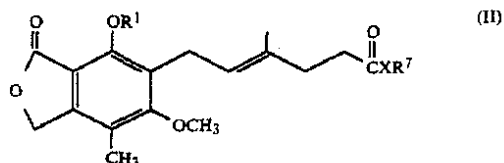
X is oxygen or sulfur;

R⁷ is H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted benzyl or a pharmaceutically acceptable cation; and

R⁸ and R⁹ are independently H, alkyl or cycloalkyl, or R⁸ and R⁹ taken together are -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- or -(CH₂)₂O(CH₂)₂-;

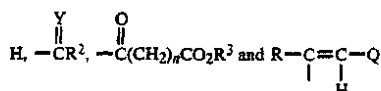
with the proviso that R¹ and R⁷ cannot both be H if X and A are oxygen.

In a second aspect, the invention pertains to novel compounds of the formula:



and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

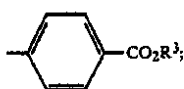
R¹ is selected from the group consisting of



in which

Y is oxygen or sulfur;

R² is H, alkyl having 1 to 6 carbon atoms or -NR⁴R⁵, where R⁴ is H or alkyl having 1 to 6 carbon atoms and R⁵ is H, alkyl having 1 to 6 carbon atoms or



n is an integer from 0-6;
 R^3 is H, alkyl having 1 to 6 carbon atoms or a pharmaceutically acceptable cation;
 Q and R are independently H or $-\text{CO}_2R^3$; and
 X is oxygen or sulfur; and
 R^7 is H, alkyl having 1 to 6 carbon atoms, cycloalkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted benzyl or a pharmaceutically acceptable cation; with the proviso that R^1 cannot be H or COR^2 when X is oxygen.

In two other aspects, the invention relates to a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of a compound of Formula II admixed with at least one pharmaceutically acceptable excipient, and to a method of treating rheumatoid arthritis in a mammal by administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula II.

Finally, the invention relates to novel processes for preparing the compounds of Formula II and includes the preparation of several novel intermediates.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

As used herein:

"Alkyl" means a branched or unbranched saturated hydrocarbon chain containing 1 to 6 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, butyl, n-hexyl and the like.

"Alkoxy" means the group $-\text{OR}$ wherein R is lower alkyl as herein defined. "Cycloalkyl" means cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

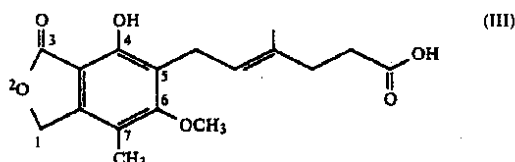
"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event or circumstance may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted phenyl" means that the phenyl may or may not be substituted and that the description includes both unsubstituted phenyl and phenyl wherein there is substitution; "optionally followed by converting the free base to the acid addition salt" means that said conversion may or may not be carried out in order for the process described to fall within the invention, and the invention includes those processes wherein the free base is converted to the acid addition salt and those processes in which it is not.

"Optionally substituted phenyl", unless otherwise specified, refers to a phenyl moiety optionally bearing one to three substituents independently chosen from the group consisting of halogen, hydroxy, carboxy, chlorocarbonyl, aminosulfonyl, NO_2 , CN, alkyl having one to six carbon atoms, alkoxy, carbonyl, acylamino, and dialkylaminoethoxycarbonyl.

"Optionally substituted benzyl" refers to a benzyl moiety optionally bearing one to three substituent independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, carboxy, chlorocarbonyl, aminosulfonyl, NO_2 , CN, alkyl having one to six carbon atoms, alkoxy, carbonyl, acylamino, and dialkylaminoethoxycarbonyl.

Some compounds of Formula I and II may be converted to a base addition salt by virtue of the presence of a carboxylic acid group. The term "Pharmaceutically acceptable cation" refers to the cation of such salts. The cation is chosen to retain the biological effectiveness and properties of the corresponding free acids and to not be biologically or otherwise undesirable. The cations derived from inorganic bases include sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium and the like. Cations derived from organic bases include those formed from primary, secondary and tertiary amines, such as isopropylamine, diethylamine, trimethylamine, pyridine, cyclohexylamine, ethylene diamine, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine and the like.

The compounds of Formulas I and II are derivatives of "mycophenolic acid" which has the structure shown as Formula (III) and has a ring system numbered as shown:

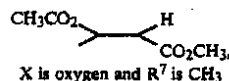


The compounds of the invention will be named using the above shown numbering system as 6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuran-4-yl)-4-methyl-4-hexenoic acid derivatives. The symbol "E" designates the configuration of the side chain double bond. Following are examples of how representative compounds of Formulas I and II are named:

The compound of Formula II in which R^1 is $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, X is oxygen and R^7 is hydrogen, is named

"E-6-[1,3-dihydro-4-(3-carboethoxypropionyloxy)-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuran-4-yl]-4-methyl-4-hexenoic acid".

A compound of Formula II in which R^1 is



is named "methyl E-6-[1,3-dihydro-4-(1,2-dicarbomethoxyeth-2-(E)-enyloxy)-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuran-4-yl]-4-methyl-4-hexenoate".

A compound of Formula II in which R^1 is $-\text{CYNR}^4\text{R}^5$ where Y is oxygen, R^4 is hydrogen, R^5 is 4-carboxyphenyl, X is sulfur and R^7 is $-\text{C}_2\text{H}_5$ is named "ethyl (E)-6-[1,3-dihydro-4-[N-(4-carboxyphenyl)carbamoyloxy]-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuran-4-yl]-4-methyl-4-thiohexenoate".

Methods of Preparation

The novel compounds of the invention (compounds of Formula II) are prepared by the procedures detailed below and illustrated in Reaction Schemes 1, 2 and 3, and will be variously designated as compounds of Formulas IIA-IIE.

Many of the compounds of the family illustrated by Formula I are known, and their syntheses are available from the published scientific and patent literature. In particular, methods of preparing the compounds of



US 20050165243A1

Classified as
Derivatives
Class

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**
Poornaprajna et al.

(10) **Pub. No.: US 2005/0165243 A1**

(43) **Pub. Date: Jul. 28, 2005**

(54) **PROCESS FOR THE PRODUCTION OF AN
IMMUNOSUPPRESSANT**

(52) **U.S. Cl. 549/307**

(76) **Inventors: Acharya Poornaprajna, Karnataka
(IN); Gopeekrishnan Sreenilayam,
Karnataka (IN); Sambasivam Ganesh,
Karnataka (IN)**

(57) **ABSTRACT**

Correspondence Address:
Choate Hall & Stewart
Exchange Place
Patent Group
53 State Street
Boston, MA 02109 (US)

In one aspect, the present invention provides a process for
producing a sodium salt of an immunosuppressant of Formula
I

(21) **Appl. No.: 10/485,760**

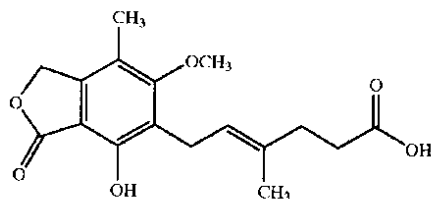
(22) **PCT Filed: Aug. 29, 2002**

(86) **PCT No.: PCT/IN02/00178**

Publication Classification

(51) **Int. Cl.⁷ C07D 307/78**

Formula I



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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS H. PALACIO EASTMAN
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04-051619
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10369
	Folios	11

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/IN2002/000178</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>29 de Agosto de 2002</u>		

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: 13 a 16 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folio 17 como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: No presenta documento de prioridad
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 72 a 74

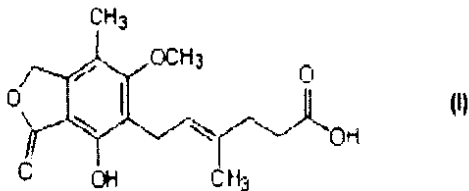
2. Análisis de la Prioridad

- Se toma como fecha de referencia para el estudio de patentabilidad en fase nacional la fecha de presentación internacional, 29 de Agosto de 2002

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSUPRESOR"** Folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en el procedimiento para la obtención de la sal cédica del compuesto de fórmula I:



Ácido micofenólico

Reivindicación 1-5: Proceso

El problema planteado en esta solicitud es obtener la sal de sodio de ácido micofenólico para el tratamiento de hiperuricaemia.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento de obtención de método para producir la sal de sodio del ácido micofenólico.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** C07D307/88, A61K31/343

4. De la solicitud de Patente (según el caso)

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- No se encontraron datos comparativos con los procedimientos de obtención previamente divulgados que presenten su aporte al estado de la técnica, y el efecto inesperado alcanzado.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El solicitante debe aclarar si la sal convertida con la reacción dibencilamina es una sal de dibencilamida o dibenzilamina, de acuerdo con la publicación US 2005/0165243

5. 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: 29 de Agosto de 2002

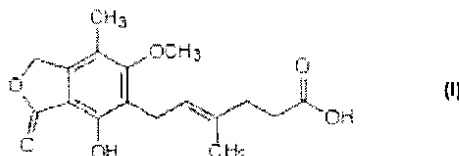
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 29/08/2002 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	ZA 684959	“Agents and methods for inhibiting the growth of malignant tumor cells in warm blooded mammals”	02/02/1970
D2	US 4,725,622	“Mycophenolic acid derivatives in the treatment of rheumatoid arthritis”	16/02/1988

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

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 se refiere a **un proceso** para la fabricación de una sal de sodio del compuesto de fórmula I que comprende,



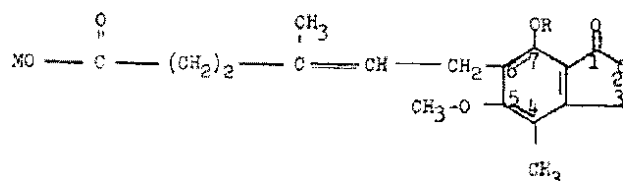
Reaccionando el compuesto de fórmula I con una sal de sodio de un ácido carboxílico de C_2 a C_{10} .

La sal de sodio del ácido carboxílico de C_2 a C_{10} , se selecciona del acetato de sodio, 2 etilhexanoato de sodio o caprilato de sodio. (Reivindicación 5)

La reivindicación 2 se refiere al **proceso** de convertir a una sal de amonio o una sal de dibencilamina antes de convertirlo a la sal de sodio, reaccionando con dibencilamina y la reivindicación 3 en donde el compuesto de fórmula I es convertido a su sal de sodio tratándolo con amoníaco

Anterioridad D1

D1 enseña previamente el compuesto de fórmula I, donde R es hidrógeno y M corresponde a un metal alcalino, hidrógeno o amonio (Ver reivindicación 1)

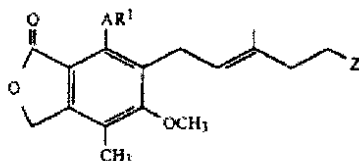


El ejemplo 3 del documento **D1**, **describe el proceso de preparación** de la sal monosódica del ácido micofenólico, usando metilato de sodio en metanol, cloroformo y n-pentano. (Ver página 13, líneas 25-31 y página 14, líneas 1-6)

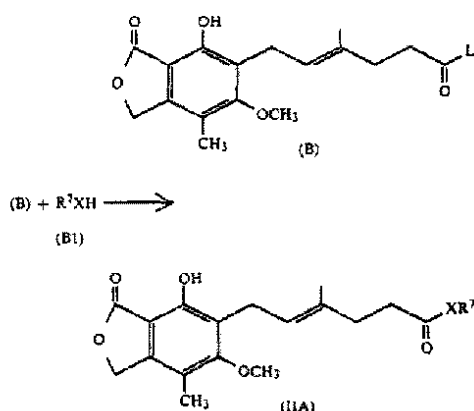
La diferencia con la solicitud presentada es el uso de una sal de un ácido carboxílico C_2 a C_{10} , como **acetato de sodio**. En el documento **D1** se reporta el uso de metilato de sodio.

Anterioridad D2

D2 enseña previamente derivados del ácido micofenólico en el tratamiento de la artritis reumatoide, administrando una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I, donde R^1 es hidrógeno y Z es seleccionado de $-COXR^7$, donde X es oxígeno y R^7 es hidrógeno, alquil, alquenil, o un aceptable catión entre otros. Al realizar los reemplazos en la estructura se obtiene el **ácido micofenólico** (Ver resumen)



D2 enseña además el proceso de preparación del compuesto (IIA) a partir del compuesto B con R^7XH :



El producto de fórmula B reacciona con un compuesto de fórmula B1 en un solvente orgánico preferiblemente diclorometano, en presencia de una base inorgánica como carbonato de sodio, bicarbonato de potasio o una base orgánica terciaria tal como trietilamina, N-metilpiperidina o preferiblemente piridina en un tiempo entre 30 minutos y 6 horas preferiblemente 1 hora (Ver columna 5, líneas 25-45 y columna 6, líneas 50-63)

El ejemplo 6 del **D2** divulga la conversión del ácido libre a sal con una base de hidróxido de sodio en una solución metanólica, el solvente es retirado bajo vacío y recrystalizado para obtener la sal sódica.

El ejemplo 8 de **D2** se refiere al intercambio directo de las sales de amonio del ácido derivado en metanol con hidróxido de sodio, evaporado a sequedad bajo vacío, recrystalizado para obtener su correspondiente sal sódica.

La diferencia con la solicitud presentada es el proceso de preparación con una sal de ácido carboxílico C_2 a C_{10} . **D2**, utiliza una base tal como es hidróxido de sodio en metanol, mediante reacciones previamente conocidas por el experto en la materia dentro del campo de la química orgánica.

El solicitante debe demostrar **las ventajas del proceso de preparación** que pretende proteger frente a las reacciones previamente conocidas como son la formación de una sal sódica con hidróxido de sodio en metanol.

El solicitante no presenta el efecto inesperado y las ventajas técnicas del proceso de preparación del compuesto de la solicitud presentada, comparativamente con los procesos previamente divulgados en el estado de la técnica para la obtención de la sal sódica del ácido micofenólico en cuanto a rendimientos y tiempos de producción utilizando una sal como acetato de sodio en vez de hidróxido de sodio.

El problema técnico objetivo de la solicitud presentada el cual es **"obtener la sal sódica del ácido micofenólico"**, no queda resuelto comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la técnica, pues sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en los procesos divulgados en **D1** y **D2**, formando la sal de amonio previamente a la formación de la sal sódica y utilizando una sal de sodio de un ácido carboxílico con una cadena alquílica mayor a dos carbonos; de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad Inventiva.

Tabla No 1 "Nivel inventivo"

Solicitud presentada	D1	D2
Formación de la sal de amonio o una sal de dibencilamina, reacción con dibencilamina, tratándolo con amoníaco o con dibencilamina	NO	SI
Reaccionar el compuesto con una sal de sodio de un ácido carboxílico de C ₂ a C ₁₀ , • Acetato de sodio (Reivindicación 5) • 2 etil-hexanoato de sodio (Reivindicación 5) • Caprilato de sodio. (Reivindicación 5)	NO Uso de formiato de sodio	NO

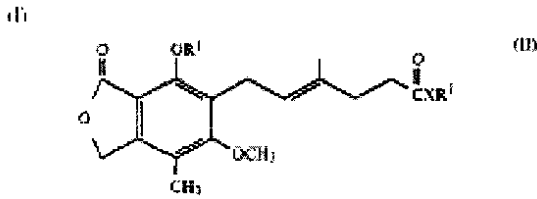
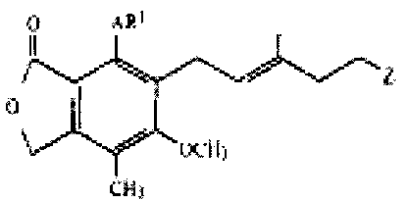
7. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	ZA 684959	1-5	Nivel Inventivo
D2	US 4,725,622	1-5	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante no presenta el efecto inesperado y superior de la solicitud presentada frente a lo previamente divulgado en el estado de la técnica en sus ventajas técnicas
- **D2** se refiere a los compuestos de fórmula I y II los cuales pueden ser convertidos a sales de adición de bases en virtud de la presencia de un grupo de ácido carboxílico. Los cationes derivados de base inorgánicas incluyen sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio entre otros. Los cationes derivados de base orgánicas incluyen aminas primarias, secundarias y terciarias tales como isopropilamina, dietilamina, trimetilamina, piridina, ciclohexilamina, etiléndiamina entre otros y similares. Por lo tanto la formación de sales de lo ejemplos 6 y 8 se realizan en compuestos derivados del ácido micofenólico para obtener la respectiva sal el radical del ácido carboxílico. (Ver columnan 4, líneas 1-15)



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 60 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO No. 01970	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--