

BOGOTÁ - 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. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-118236- -00008-0000

Fecha: 2008-03-20 16:55:02 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE/II Cve: 379 FASENACIONAL/II
Act: 329 CTO/INFORMACION Folios: 10

Re: P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ÁNTRAX E
INHIBIDORES DEL FACTOR LETAL".-Clase A61K 31/00.-Expediente
número 04-118.236.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 28 de Marzo de 2008.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 553 bajo los acápites de claridad y novedad, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

DESCRIPCIÓN

"El compuesto N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)] amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida no se puede obtener de la fórmula (I) ya que las únicas opciones de sustituciones son en R y R1, por lo anterior no se encuentra sustentado en esta."

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito señalar que si bien el compuesto N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida no puede obtenerse a partir de la estructura química general (I) revelada en la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente, su inclusión dentro de

dicha solicitud (así como la de otras moléculas que contienen el grupo t-butoxi) se debe a que es el compuesto precursor para la obtención del N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropirani)-acetamida. Lo anterior queda claro en los ejemplos 1 y 2 (páginas 26 y 27) de la descripción, donde se mencionan los métodos de síntesis para la obtención de algunos de los compuestos reivindicados en la solicitud de patente en cuestión.

Pese a lo anterior, atentamente me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido eliminar el compuesto N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropirani)-acetamida de las reivindicaciones 4 y 5 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, con lo cual se supera de manera satisfactoria la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

REIVINDICACIONES

"El compuesto N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)] amino-2-(4'-tetrahidropirani)-acetamida no se puede obtener de la fórmula (1) ya que las únicas opciones de sustituciones son en R y R1."

Tal como se comentó previamente, el solicitante de la invención en cuestión ha decidido eliminar el compuesto N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)] amino-2-(4'-tetrahidropirani)-acetamida de las reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas, con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

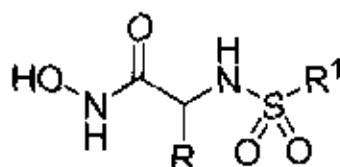
Adicionalmente a lo anterior, atentamente me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente también ha sido modificado mediante la eliminación de la reivindicación 6 actualmente presentada y la adecuada re-enumeración del nuevo capítulo que ahora está compuesto por seis (6) reivindicaciones.

Con base en dichas modificaciones, es claro que el nuevo capítulo reivindicatorio que se remite junto con el presente memorial cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

4 EVALUACIÓN DE LA NOVEDAD

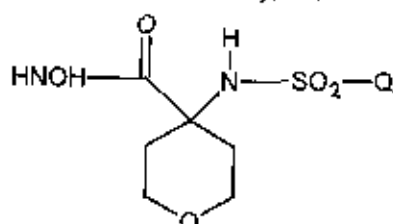
El señor Examinador objetó la novedad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado basándose en las enseñanzas del documento WO 9952889 (D1). En este sentido, el señor Examinador argumenta que:

"La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



En donde R¹= aril C6-C10 opcionalmente sustituido por Ra = Alquil C1-C6, halógeno; R=Heterocicloalquil C3-C10.

D1 enseña: compuestos Amidas del ácido (4-Arilsulfonilamino)-Tetrahydropiran-4-carboxílico, (folios 196 abstract -202); representados por la formula general:



En donde Q=Arilo C6 que puede ser sustituido por: Fluor, cloro, alquil C1 (folio 201, pg 49 renglones 13-14; folio 202, pg 50 renglones 1, 26).

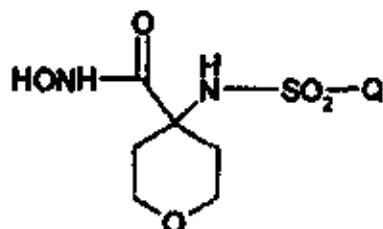
Por lo anterior al realizar las sustituciones propuestas por la solicitud, en D1, de acuerdo a los significados de Q, se pueden obtener los compuestos reivindicados en la reivindicación 1 y sus dependientes (2-6), así: el compuesto del ejemplo 64 (Folio 226) : en donde Q=R¹ y es sustituido por fluorofenil.

Como se puede observar el elemento característico de los compuesto reivindicados de fórmula (I) ya era conocido en D1; por lo cual los compuestos de las reivindicaciones: 1-6 no pueden considerarse nuevos al igual que la composición de la reivindicación 7."

Ahora bien, con el fin de responder adecuadamente a las anteriores objeciones, a continuación me permito analizar detalladamente las enseñanzas del documento D1.

4.1) Consideraciones respecto al documento WO 9952889 (D1)

En términos generales, el documento D2 revela hidroxamidas del ácido (4-arilsulfonilamino)-tetrahidropiran-4-carboxílico, las cuales presentan la siguiente estructura química general:



En donde la variable Q, tal como lo afirma el señor Examinador en su Concepto Técnico, puede representar un grupo arilo C_6 opcionalmente sustituido con flúor, bromo y alquilo C_1 .

Ahora bien, del atento análisis de la estructura química general enseñada en el documento D1 y su comparación con la estructura química general revelada en la presente solicitud de patente, es claro que los compuestos que se obtienen en cada caso son diferentes, tal como se señala a continuación:

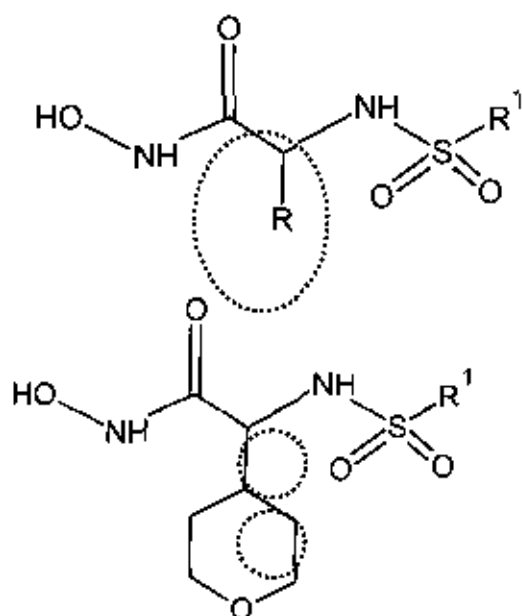


Figura 1. (arriba)
Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente.

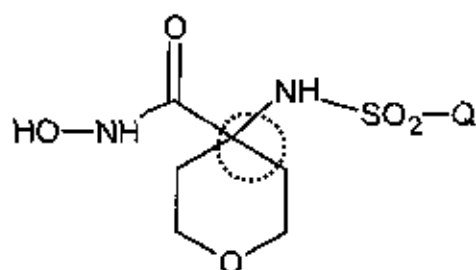


Figura 2. Estructura química general de los compuestos revelados en la presente solicitud de patente.

Como puede notarse, los compuestos revelados en la presente solicitud de patente se caracterizan por tener un grupo acetamido (-CH-C=O-NH-) sustituido en la posición alfa (carbono 2) por la variable R; totalmente contrario a esto, los compuestos revelados en D1 presentan únicamente un grupo formamido (-C=O-NH-) sustituido directamente por el grupo 4'-tetrahidropiranyl.

De conformidad con lo anterior, a continuación me permito presentar la estructura química de los compuestos mencionados en la nueva reivindicación 4 de la presente solicitud de patente:

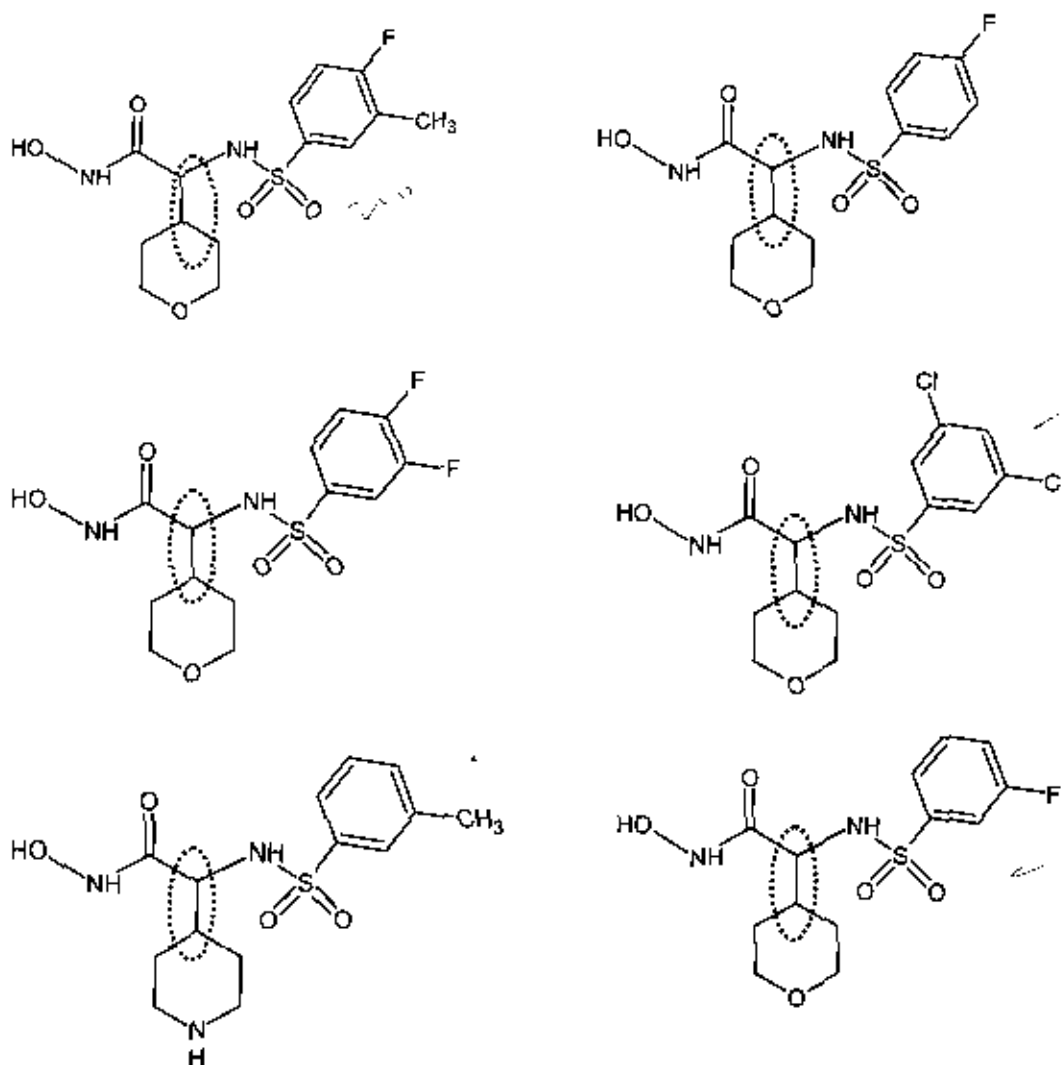


Figura 3. Estructura química de los compuestos definidos en la reivindicación 4 de la presente solicitud de patente.

De lo anterior es completamente claro que ninguno de los compuestos revelados en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión había sido previamente enseñado en el documento D1. Por lo tanto, me permito manifestar que los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1. En consecuencia, atentamente me permito solicitar al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

De otro lado, tal como fue planteado en mi memorial de respuesta al primer artículo 45 expedido por su Despacho para la presente solicitud de patente, de la atenta lectura de las enseñanzas de dicho documento D1, resulta evidente que aparte de las claras diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente invención y los compuestos enseñados en D1, dicho documento no enseña de ninguna manera la posible utilidad de los compuestos allí revelados como inhibidores del factor letal de la toxina ántrax, lo cual no

resulta obvio para una persona versada en la materia, toda vez que D1 enseña únicamente la utilidad de los compuestos allí revelados como inhibidores de metaloproteinasas de mamíferos (básicamente de humanos), y particularmente de metaloproteinasas de matriz que actúan sobre sustratos como el colágeno y otras proteínas de matriz extracelulares (página1 - líneas 10 a 26 de la descripción de D1).

En total contraste con lo anterior, el factor letal es una metaloproteasa bacterial, la cual actúa dentro de las células sobre un tipo diferente de sustrato de proteína, y específicamente sobre las quinasas de proteinkinasa activada por mitógeno (MKKs). En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia no puede encontrar en las enseñanzas del documento D1 ninguna sugerencia que le indique que luego de realizar las modificaciones estructurales necesarias para obtener los compuestos revelados en la presente solicitud de patente, dichos novedosos compuestos puedan actuar como inhibidores de metaloproteasas que actúan sobre sustratos de proteína intracelular, como por ejemplo el factor letal, y no como inhibidores de metaloproteinasas que actúan sobre proteínas de matriz extracelular, como si lo hacen los compuestos revelados en el documento D1.

En vista de todo lo anteriormente planteado, atentamente considero que la materia revelada en esta solicitud de patente presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas del documento D1.

5. CONCLUSIÓN

Atentamente me permito señalar ante ese Despacho que de conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente, así como con base en los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter novedoso y el sorprendente aporte al estado de la técnica brindado por la materia revelada en dicha solicitud, es completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

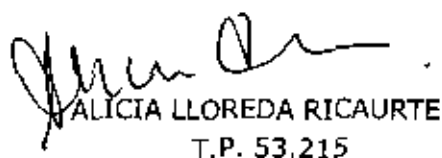
6. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (a) Recibo número 08-44,786, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio compuesto por seis (6) reivindicaciones, el cual reemplaza al capítulo originalmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas.

245-
243

7. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas 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.

Ante mí **PABLO MENDEZ BARRA**

NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ

Comparecieron: *Alicia Lloreda*
Ricaurte

Quien (as) exhibió (eron) la (s) C.C.

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

y declaró (aron) 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 firmó esta diligencia.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén


NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARRA
Notario Sexto del Círculo de Bogotá

246
246

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176009-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 00 - 44.706
FECHA : JUNIO 5 DE 2008

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CIUREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756091	05/06/2008	6,040,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. REGISTRADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICAR	
	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

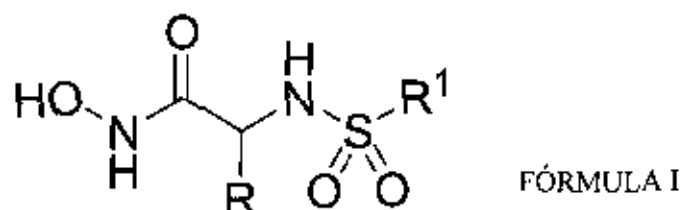
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o mezcla de ellos; donde,

R¹ es un grupo aril C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a;

R^a es seleccionado del grupo conformado por alquilC₁-C₆ y halógeno; y,

R es un grupo heterocicloalquil C₃-C₁₀.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es un grupo fenil opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a.

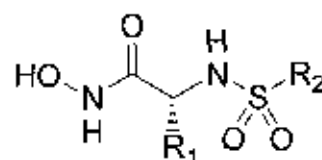
3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es un grupo fenil sustituido con 1 a 3 grupos escogidos entre halógeno, metil, etil, propil, butil, naftil, 5-(2-piridil)tiofen-2-il o una mezcla de ellos.

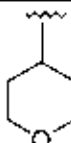
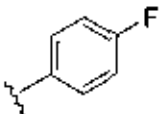
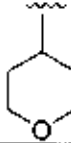
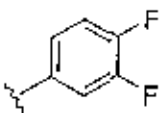
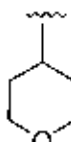
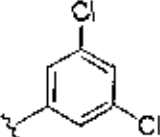
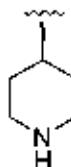
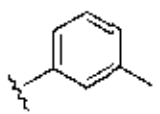
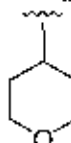
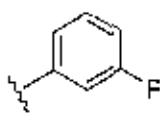
4. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es seleccionado del grupo que consiste en:

– N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranil)-acetamida; y,

– Los compuestos de la tabla 1:

Tabla 1



Ejemplo #	R1	R2
64		
74		
78		
105		
130		

y sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de ellos.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es:
N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-
acetamida, y sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de éstas.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un
compuesto de fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable.

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	04118236
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411 098.3
	Oficio	
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	PCT/US2003/101382		
Fecha de Presentación Interna.	23/05/2003		

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:

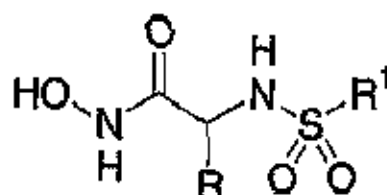
1. Documentos estudiados

- | | | | |
|------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 90 a 123 | (como se radicó inicialmente) |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 124 a 141 | (como se radicó inicialmente). |
| | | Folios: 247 a 248 | (Nuevo reivindicatorio). capítulo |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | 29 de Mayo de 2002, US, 60/383.996 | |
| 1.4 | <u>Respuesta del solicitante</u> | Folios: 239 a 248 | |

2. Objeto de la invención

TÍTULO DE LA SOLICITUD: COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ANTRAX E INHIBIDORES DEL FACTOR LETAL.

Reivindicación 1: Un compuesto de la fórmula general (I)



Reivindicación 2-5: Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1.

Reivindicaciones 6: Composición que contiene un compuesto de fórmula (I).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para el tratamiento de desordenes o enfermedades asociadas a infecciones bacteriales, mediados por metaloproteasas y una composición que los contiene.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de la fórmula (I) y una composición que los contiene.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/18; A61K31/00; C07D309/04; A61K31/18; A61K31/351; A61K35/00; A61P1/00; A61P1/12; A61P31/04; A61P43/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

En la descripción se debe corregir los subíndices de los R de las tablas 1 y 2 de acuerdo a la estructura de los compuestos, para que se conserven las posiciones y los significados de los sustituyentes R y R¹.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1, especificar cuales son los anillos heterocicloalquilos para el sustituyente R.

Para R¹, el arilo sustentado es el fenilo, por lo tanto arilo C₆-C₁₀ es muy amplio. Lo anterior de conformidad con los ejemplos presentados.

En la reivindicación 3, dado que esta es dependiente de la reivindicación 1 y que R^a se seleccionada de alquil C₁-C₆ y halógeno, no se le puede dar a R^a los significados de naitil y 5-(2-piridil)tiopen-2-il).

En las reivindicaciones 3, 4, 5 referidas a compuestos, se menciona la expresión "o una mezcla de ellos", dicha expresión no es clara porque está incluyendo mezcla de compuestos lo cual corresponde a una composición. Se sugiere incluir esa mezcla en la reivindicación 6, la cual se refiere a la composición.

✓ En la reivindicación 4, debe corregir los subíndices de los R de la tabla 1 de acuerdo a la estructura de los compuestos, para que se conserven las posiciones y los significados de los sustituyentes R Y R1.

✓ En la reivindicación 5, se reclama el compuesto N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)] amino-2-(4'-tetrahidropirani)-acetamida; el cual se esta reclamando en la reivindicación 4; lo anterior sería innecesario.

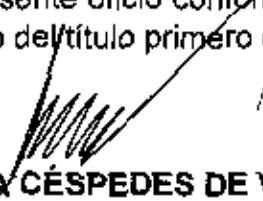
Se debe tener en cuenta las anteriores observaciones y realizar las correcciones necesarias.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presento un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 247-248), el cual se tuvo en cuenta para realizar el actual estudio y emitir el presente concepto. El nuevo capítulo comprende: la Reivindicación 1 independiente y las reivindicaciones 2-6 dependientes de esta.

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.

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
01 AGO. 2008

0083
CONCEPTO TÉCNICO No. 1608

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202078