

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-051478- -00013-0000

Fecha: 2010-09-07 16:08:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 05.051.478

Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **"QUINOLIN-, ISOQUINOLIN- Y QUINAZOLIN-OXIALQUILAMIDAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS"**

Solicitante: **SYNGENTA LIMITED**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

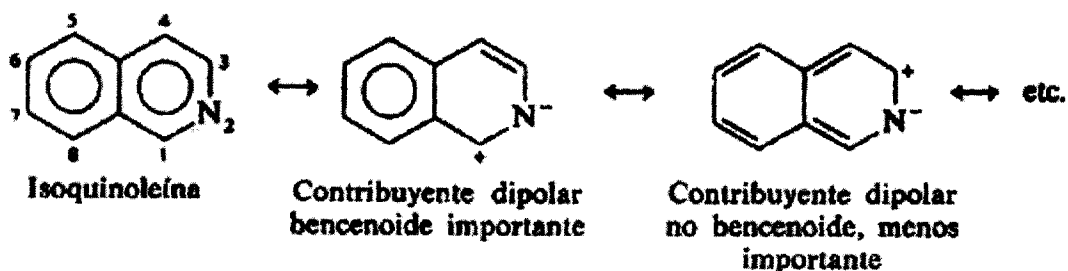
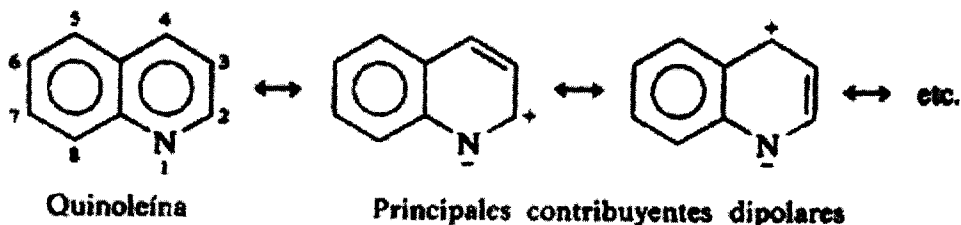
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. 7715 notificado el 11 de junio de 2010, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Frente a la objeción del examinador en cuanto a nivel inventivo:

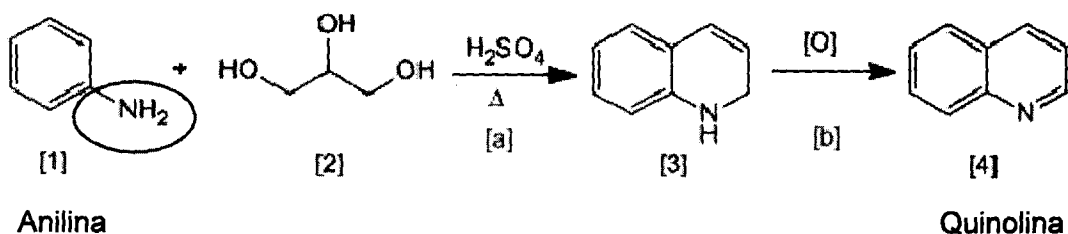
"los compuestos de D1 consideran el radical isoquinoleína mientras que los compuestos de la solicitud consideran el radical quinoleína; dado que estas son estructuras aromáticas que se encuentran en resonancia la posición que ocupe el nitrógeno no es fija y va a encontrarse tanto en la posición 1 como 2 del anillo..."

La observación del examinador es equivocada al asumir que la posición del nitrógeno es una diferencia meramente debida a la resonancia, concepto que se refiere únicamente a la posición de los pares electrónicos y por tanto de los dobles enlaces presentes en los anillos aromáticos. Nótese que tanto la quinoleína o isoquinolina como la isoquinoleína o isoquinolina poseen estructuras resonantes diferentes en cada caso, como se muestra a continuación y que nunca se cambia la posición del heteroátomo Nitrógeno.

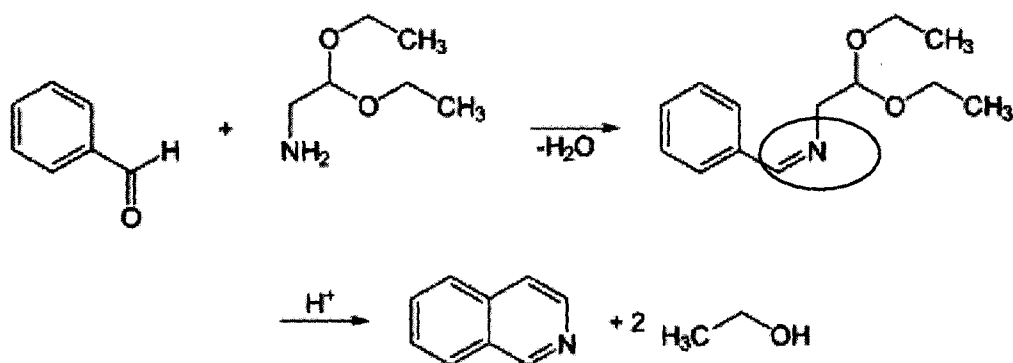
269
26a



Cambiar la posición del Nitrógeno implicaría la ruptura y nuevo establecimiento de enlaces, como se evidencia al observar la síntesis de la quinolina a partir de Glicerol (síntesis de Skraup) en la cual la posición del Nitrógeno se establece desde un principio con el uso de la anilina, que reacciona con carbonilos insaturados en medio ácido, para formar 1,2-dihidroquinolina, la cual a su vez mediante oxidación se transforma en quinolina.



Y la obtención de la Isoquinolina gracias a la síntesis de Pomeranz-Fritsch.



270
270

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

<http://www.scribd.com/doc/22065901/Cap-28-Heterociclos-aromaticos>

De este modo el argumento del examinador en cuanto nivel inventivo no tiene validez.

Adicionalmente, el examinador compara en el oficio una estructura de **Isoquinolina** sustituida que no aparece dentro del arte previo D1(JP 201 084953), documento que describe solamente compuestos de **Quinolina** específicos en las tablas 16, 17 y 18. En estos compuestos los anillos quinolina son sustituidos por la porción oxialcanoica en las posiciones 2-, 4- o 8 exclusivamente. Por el contrario, los compuestos de la presente invención están sustituidos en la posición 6 del anillo quinolina por dicha porción oxialcanoica.

Dados estos argumentos sobre la estructura de los compuestos de la presente invención, los compuesto reivindicados son diferentes y novedosos.

Además D1 sugiere que la sustitución en la posición 6- no es favorable con el uso agroquímico pretendido y se enfoca por lo tanto solamente en los compuestos 2-, 4- y 8- sustituidos; la sustitución de la posición 6- no es mencionada en D1. Por lo tanto, el experto en el arte no estaría motivado por las enseñanzas de D1 a modificar los compuestos de quinolina 2-, 4- y 8- sustituidos con el fin de obtener los compuestos de la invención sustituidos en la posición 6.

El solicitante aporta información comparativa de los compuestos de la presente invención (que están sustituidos en posición 6) con sus análogos sustituidos en posición 2-, 4- y 8- como enseña D1, **los cuales presentan las estructuras más cercanas**. La descripción del test se encuentra en el anexo 1. Los resultados obtenidos permiten concluir que los compuestos de la presente invención son remarcadamente más eficaces que sus isómeros posicionales. Esto demuestra que proporcionar los compuestos de la invención involucra una actividad inventiva, pues no podría esperarse que la sustitución en posición 6 conduzca a compuestos que son superiores a los compuestos de quinolina sustituidos en posición 2-, 4- y 8- en su potencia agroquímica.

247
271

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

El problema que resuelve esta solicitud es proveer un grupo diferente de compuestos para sustituir o aún mejorar efectos conocidos del arte previo. La necesidad de disponer de otros compuestos para resolver problemas antes planteados es bien reconocida en todos los campos de la farmacología. Es común reemplazar medicamentos por distintas razones médicas. Tal solución contiene no solo novedad, sino que tratándose de compuestos con significativas diferencias químicas cuyos resultados son impredecibles, se alcanza indudable nivel inventivo.

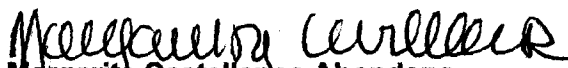
Por otra parte, argumenta el señor examinador que no se evidencia el efecto técnico sorprendente frente al estado de la técnica más cercano y que los compuestos reivindicados resultan alternativos. Sobre este punto, reitero que en la presente invención, a pesar de no necesitar demostración de un efecto superior sobre los compuestos de D1, sí posee un efecto mejorado con respecto a compuestos de estructura cercana del arte previo.

En conclusión, solicito a su Despacho conceder el privilegio de patente a la presente invención toda vez que las objeciones planteadas por su Despacho han sido claramente superadas.

Anexos

- Tablas comparativas de la actividad de los compuestos reivindicados y el arte previo.

De la Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Tel.: 7560770

Bogotá, D.C.

07 SET 2001



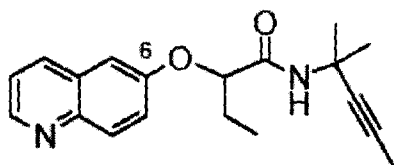
Ref.: Expediente No. 05.051.478

Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: "QUINOLIN-, ISOQUINOLIN- Y QUINAZOLIN-OXIALQUILAMIDAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS" Solicitante: SYNGENTA LIMITED

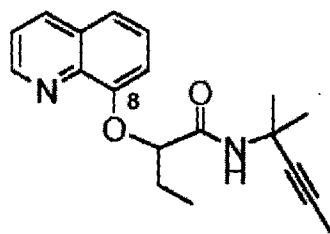
Ejemplos biológicos para comparación de isómeros posicionales:

EJEMPLO

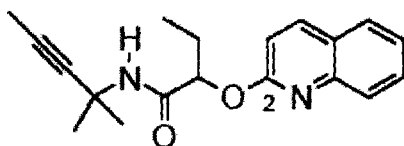
Este ejemplo ilustra las propiedades fungicidas comparativas de compuestos de formulas A-D.



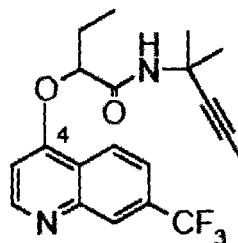
Compuesto A
(presente invención isómero C6)



Compuesto B
(isómero C8)



Compuesto C
(isómero C2)



Compuesto D
(isómero C4)

Los compuestos fueron ensayados en un ensayo de disco de hoja contra *Phytophthora infestans* y *Plasmopara viticola* y en un cultivo líquido contra *Pythium ultimum* con los métodos descritos a continuación. Los compuestos de ensayo fueron disueltos en DMSO y diluidos en agua a 200, 60 & 20ppm.

Phytophthora infestans (plaga tardía de patata en tomate): discos de hoja de tomate fueron ubicados en agar con agua en una placa de 24 pozos y rociados con una solución del compuesto de ensayo. Luego se los dejó secar completamente, por entre 12 y 24 horas, los discos de hojas fueron inoculados con una suspensión de esporas de los hongos. Luego de una incubación apropiada la actividad del compuesto fue evaluada cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Plasmopara viticola (Moho de la parra): discos de hoja de parra fueron ubicados en agar en una placa de 24 pozos y rociados con una solución del compuesto de ensayo. Luego se los dejó secar completamente, por entre 12 y 24 horas, los discos de hojas fueron inoculados con una suspensión de esporas de los hongos. Luego de una incubación apropiada la actividad del compuesto fue evaluada cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Pythium ultimum (enfermedad de los almácigos): Fragmentos micelares de los hongos, preparados de un cultivo líquido fresco, fueron mezclados en caldo de dextrosa de patata. Una solución del compuesto de ensayo en dimetil sulfóxido fue diluida en agua a 20 ppm luego ubicada en una placa de microtitulación de 96 pozos y el caldo de nutrientes conteniendo las esporas de hongos fue agregado.

273
273



La placa de ensayo fue incubada a 24°C y la inhibición de crecimiento fue determinada fotométricamente luego de 48 horas.

La comparación del porcentaje de control contra las infecciones fúngicas *Phytophthora infestans*, *Plasmopara viticola* & *Pythium ultimum* a 200ppm, 60ppm & 20ppm de los compuestos A, B C & D en la tabla siguiente indican que el compuesto A de la presente invención es marcadamente más eficaz que los otros isómeros posicionales.

	pp m	Phytophthora infestans	Plasmopara viticola	Pythium ultimum
		eff	eff	eff
Compuesto A	200			
	60			
	20			
Compuesto B	200	0	0	0
	60	0	0	0
	20	0	0	0
Compuesto C	200	0	30	30
	60	0	0	30
	20	0	0	0
Compuesto D	200	0	0	30
	60	0	0	30
	20	0	0	30

Tabla: Comparación de actividades antifúngicas de los compuestos A-D.

263 274

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

Radicación No. 05-51478

Clasificación Internacional (IPC): C07D 215/20;239/74;215/02;215/60;215/64

Concepto Técnico No. 3542

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

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: 81 a 164.

1.2. Reivindicaciones: Folios: 165 a 170 (capítulo reivindicatorio original)
Folios: 204 y 205 (capítulo reivindicatorio modificado)
Folios: 248 a 249 (capítulo reivindicatorio modificado)
Folios: 261 y 262 (capítulo reivindicatorio modificado)

1.3 Prioridad: 26 de Noviembre del 2002, Reino Unido, No.solicitud.0227555.0

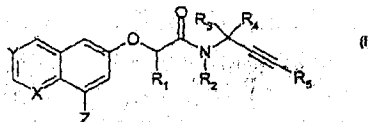
2. Análisis de la Prioridad

La materia contenida en la prioridad que reclama el solicitante coincide con la materia que se reclama en la solicitud, por lo tanto dicha prioridad se acepta.

3. Objeto de la invención

- *Título de la solicitud: "Quinolin, isoquinolin y quinazolin-oxialquilamidas y su uso como fungicidas".*

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:



Reivindicaciones 1 a 7: Un compuesto de la fórmula general (1).

El solicitante en el capítulo descriptivo presenta el siguiente objeto de la solicitud: "Esta invención se refiere a novedosas N-alquil-2-quinolin-(isoquinolin- y quinazolin)oxialquilamidas, a procesos para su preparación, a composiciones que las contienen y a métodos para su utilización para combatir hongos, especialmente infecciones fúngicas de plantas".

- Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): C07D 215/20,239/74,215/02,215/60,215/54.

4. De la solicitud de Patente

El solicitante realizó modificaciones a la solicitud las cuales no se encuentran ampliando la materia inicialmente presentada por lo cual fueron aceptadas.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de la solicitud prioritaria la cual corresponde al 26 de Noviembre del 2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	JP 2001 089453	Heteroariloxo (thio) alkanoic acid amide derivative and germicida for agricultura and horticulture	03 Abril del 2001

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

La anterioridad D1 considera los compuestos de fórmula (1) los cuales presentan los siguientes radicales sustituyentes: W: grupo heteroaril que puede tomar el significado del grupo isoquinoleina este grupo puede estar sustituido por un radical alquilo; A: representa un átomo de oxígeno; R1: representa un grupo alquilo; R2 y R3 representan grupos alquilo y Q toma el significado del grupo etinilo (ver tabla 1).

Por su parte en la solicitud los radicales sustituyentes pueden tomar los significados que se presentan a continuación: radical X=N; radical Y= CR donde R es hidrógeno; radical Z= alquilo; R1= alquilo C₁₋₄; R2= hidrógeno; R3 y R4= alquilo C₁₋₃ y R5= alquilo C₁₋₄.

COMPUESTOS D1	COMPUESTO SOLICITUD

Tabla 1. Comparación de los compuestos de la anterioridad D1 con respecto a los compuestos de la solicitud

Cabe resaltar que los compuestos de D1 consideran el radical isoquinoleina mientras que los compuestos de la solicitud consideran el radical quinoleina; dado

265 276

que estas son estructuras aromáticas que se encuentran en resonancia la posición que ocupe el nitrógeno no es fija y va a encontrarse tanto en la posición 1 como en la posición 2 del anillo. De esta manera, una persona versada en la materia puede deducir los compuestos de la solicitud a partir de los compuestos revelados en D1.

Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	JP 2001 089453	1 a 8	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Argumento del solicitante:

“La observación del examinador es equivocada al asumir que la posición del nitrógeno es una diferencia meramente debida a la resonancia, concepto que se refiere únicamente a la posición de los pares electrónicos y por tanto de los dobles enlaces presentes en los anillos aromáticos. Nótese que tanto la quinoleína o isoquinolina como la isoquinoleína o isoquinolina poseen estructuras resonantes diferentes en cada caso, como se muestra a continuación y que nunca se cambia la posición del heteroátomo de Nitrógeno.

Cambiar la posición del nitrógeno implicaría la ruptura y nuevo establecimiento de enlaces, como se evidencia al observar la síntesis de la quinolina a partir de Glicerol (síntesis de Skraup) en la cual la posición del Nitrógeno se establece desde un principio con el uso de la anilina, que reacciona con carbonilos insaturados en medio ácido, para formar 1,2-dihidroquinolina, la cual a su vez mediante oxidación se transforma en quinolina”.

Respuesta al argumento del solicitante.

Tal como lo anota el solicitante, en el memorial de respuesta, en el caso de los compuestos mencionados se presenta dos estructuras que son isómeros de posición para los cuales el átomo de nitrógeno en la quinoleína se encuentra en la posición 1 y la isoquinoleína se encuentra en la posición 2, es posible asumir que estas estructuras son similares por el hecho de ser isómeros ya que contiene los mismos átomos arreglados estructuralmente en una forma tan similar que solamente se diferencian por la posición de uno de sus átomos constituyentes. Adicionalmente las posiciones que ocupa este átomo en cada uno de los compuestos son adyacentes.

De otra parte, el solicitante presenta las reacciones de síntesis convencionales por medio de las cuales es posible obtener cada una de las estructuras, como se observa en ella se parte de reactivos diferentes y los mecanismo de reacción son diferentes en cada caso. Durante el estudio de la solicitud se estableció que la isoquinoleína y la quinoleína son estructuras similares y que si en la anterioridad se reportan compuestos derivados de la isoquinoleína entonces es posible derivar los compuestos derivados de quinoleína que se presentan en la solicitud.

Por lo tanto la comparación se establece con respecto a las estructuras de los dos compuestos más no en la forma como estos compuestos se sintetizan ya que el objeto de la solicitud son los compuestos y no reacciones de síntesis por medio

de las cuales pueda obtener las quinoleinas ya que tal como lo presenta el solicitante son vías de síntesis diferentes.

Argumento del solicitante

"Adicionalmente, el examinador compara en el oficio una estructura de isoquinolina sustituida que no aparece dentro del arte previo D1(JP201084953), documento que describe solamente compuestos de quinolina específicos en las tablas 16,17 y 18. En estos compuestos los anillos quinolina son sustituidos por la porción oxialcanoica en las posiciones 2, 4 o 8 exclusivamente. Por el contrario, los compuestos de la presente invención están sustituidos en la posición 6 del anillo quinolina por dicha porción oxialcanoica.

Dados estos argumentos sobre la estructura de los compuestos de la presente invención, los compuestos reivindicados son diferentes y novedosos".

"Además D1 sugiere que la sustitución en la posición 6- no es favorable con el uso agroquímico pretendido y se enfoca por lo tanto solamente en los compuestos 2-,4- y 8- sustituidos; la sustitución de la posición 6- no es mencionada en D1. Por lo tanto, el experto en el arte no estaría motivado por las enseñanzas de D1 a modificar los compuestos de quinolina 2-,4- y 8- sustituidos con el fin de obtener los compuestos de la invención sustituidos en la posición 6".

Respuesta al argumento del solicitante.

El compuesto de la anterioridad D1 que se escogió, para la comparación con el compuesto de la solicitud en el oficio No.07715, fue obtenido a partir de los diferentes significados que se proponen para los radicales de dicha anterioridad por lo tanto, se establece que el compuesto tomado como ejemplo, se encuentra sugerido en el arte previo. De otra parte, al observar las tablas que menciona el solicitante en el folio 235 (tabla 18), la anterioridad D1 presenta un compuesto con la estructura de la quinoleina y difiere de los compuestos de la solicitud en la posición de la sustitución ya que esta se encuentra en la posición 8 mientras que para los compuestos de la solicitud se considera la sustitución en la posición 6 de la quinoleina. Dado que en el anillo de la quinoleina solamente se tendrían tres posibles sitios de sustitución y que corresponden a las posiciones convencionales orto, meta y para; entonces es posible establecer un sitio de sustitución diferente al que se encuentra en la anterioridad, por una persona versada en la materia.

De acuerdo a lo anterior, es posible establecer que los compuestos de la solicitud se encontraban sugeridos en la anterioridad D1 por lo tanto, una persona versada en la materia los podría derivar fácilmente del estado del arte. Se le recuerda al solicitante que la evaluación de la solicitud se realizó con respecto al nivel inventivo de la solicitud frente a la anterioridad D1 y no con respecto a novedad.

Argumento del solicitante.

" El solicitante aporta información comparativa de los compuestos de la presente invención (que están sustituidos en posición 6) con sus análogos sustituidos en posición 2-, 4- y 8- como enseña D1., los cuales presentan las estructuras más cercanas. La descripción del test se encuentra en el anexo 1. Los resultados obtenidos permiten concluir que los compuestos de la presente invención son remarcadamente más eficaces que sus isómeros posicionales. Esto demuestra que proporcionar los compuestos de la invención involucra una actividad

inventiva, pues no podría esperarse que la sustitución en posición 6 conduzca a compuestos que son superiores a los compuestos de quinolina sustituidos en posición 2-, 4- y 8- en su potencia agroquímica."

Respuesta técnica

El solicitante considera que la altura inventiva de la solicitud se basa en la actividad que los compuestos presenten frente a compuestos similares que se encuentren en el estado del arte y para este fin presenta en el memorial de respuesta ensayos comparativos. Si el solicitante consideraba este hecho como fundamental para establecer el nivel inventivo de la solicitud debió incluir tales ensayos en el capítulo descriptivo inicialmente presentado ya que eran relevantes para definir la patentabilidad de la solicitud.

De otra parte, es importante resaltar que a partir de la información presentada en la anterioridad D1 era factible para una persona versada en la materia derivar los compuestos de la solicitud y el hecho de establecer la actividad que presentaba constituye una prueba de rutina para el desarrollo de cualquier formulación que contenga tales compuestos. De manera que los ensayos presentados no son relevantes para establecer el nivel inventivo de la solicitud ya que estos solamente muestran la actividad de un compuesto específico (compuesto A) y en la solicitud se reclaman, además del compuesto A, otros compuestos donde el significado de los radicales varía. Es decir, el ensayo de actividad presentado para el compuesto A no es suficiente para asumir que la actividad de los demás compuestos, que se derivan de la fórmula estructural I, sea la misma o superior a la actividad presentada por los compuestos reportados en D1.

Argumento del solicitante

"El problema que resuelve esta solicitud es proveer un grupo diferente de compuestos para sustituir aún mejorar efectos conocidos del arte previo. La necesidad de disponer de otros compuestos para resolver problemas antes planteados es bien reconocida en todos los campos de la farmacología. Es común reemplazar medicamentos por distintas razones médicas. Tal solución contiene no solo novedad, sino que tratándose de compuestos con significativas diferencias químicas cuyos resultados son impredecibles, se alcanza indudable nivel inventivo".

Respuesta técnica.

Cabe resaltar que el campo técnico en el cual se ubica la solicitud es el de plaguicidas para cultivos específicamente la utilización de los compuestos reivindicados para combatir hongos en plantas, este campo es diferente del campo de la farmacología al cual se refiere el solicitante. En el asunto que nos ocupa dada las similitudes estructurales de los compuestos de la solicitud con los compuestos del arte previo resulta obvio el reemplazo de unos compuestos por otros debido a la similitud estructural de los mismos.

Argumento del solicitante.

"Por otra parte, argumenta el señor examinador que no se evidencia el efecto técnico sorprendente frente al estado de la técnica más cercano y que los compuestos reivindicados resultan alternativos. Sobre este punto, reitero que en la presente invención, a pesar de no necesitar demostración de un efecto

~~268~~
279

superior sobre los compuestos de D1, si posee un efecto mejorado con respecto a compuestos de estructura cercana del arte previo.

Respuesta técnica.

De acuerdo a lo discutido anteriormente los compuestos de la solicitud se derivan de forma evidente a partir de la anterioridad D1; ya que el objeto de la solicitud son los compuestos de fórmula 1, había sido necesario establecer la comparación de la actividad de los compuestos representativos de cada serie de compuestos que es posible obtener a partir de la fórmula I con respecto a los compuestos más cercanos reportados en D1.

Dado que las pruebas presentadas solamente se limitan a presentar comparaciones con uno de los compuestos de la solicitud no es posible aceptar que estos ensayos sean representativos para todos los compuestos que se deriven del estado de la técnica y por ende asumir una actividad mejorada para los compuestos de la solicitud.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 7 (folios: 261 a 262).

Bogotá, D.C., 29 de septiembre del 2010.

CONCEPTO TECNICO No. 3542	EXAMINADOR TECNICO Código No.202064
-------------------------------------	---