



No. 12-049241- -00003-0000

Fecha: 2014-04-23 16:48:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **12.049.241**
Asunto : Solicitud de patente para: **"NUEVOS COMPUESTOS EFICACES COMO INHIBIDORES DE LA XANTINA-OXIDASA, MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENE"**
Solicitante : **LG LIFE SCIENCES, LTD.**
Fecha de solicitud : 23 de marzo de 2012.

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **687** notificado por fijación en lista el 28 de enero de 2014.

2. Mediante oficio No. **687** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a que las reivindicaciones 14 a 16 son excepciones a la patentabilidad, a la claridad del pliego reivindicatorio, a la falta de unidad de invención, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 9 en vista del documento D1: WO2008011131 y de la reivindicación 10 en vista del documento D2: WO2008126898, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 9 en vista de los documentos D2: WO2008126898 y D3: US6015829.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Las siguientes modificaciones fueron realizadas al pliego reivindicatorio:

- Se eliminaron las reivindicaciones 2 a 8 y 14 a 16.
- Se modificaron las reivindicaciones 1 y 9 a 13.

El pliego reivindicatorio ha sido modificado para limitar sus sustituyentes y restringir de forma razonable el alcance de la invención, de manera que es completamente claro para la persona versada en la materia. Igualmente, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para eliminar las reivindicaciones dependientes, por lo que el nuevo pliego reivindicatorio también es conciso. Finalmente, las reivindicaciones originales 9 a 13 fueron modificadas para especificar los Esquemas de Reacciones 1 a 3 como se encuentran en la descripción detallada de la presente solicitud (de la página 24, línea 6 a la página 28, línea 18), de manera que ahora las reivindicaciones de procedimiento están definidas por sus características técnicas esenciales, es decir, por sus etapas y condiciones específicas. Adicionalmente, se especificó el grupo de partida "L1" en la reivindicación original 10. Cabe resaltar que la letra "B" en la fórmula (6) significa "boro", como se puede saber a partir de "ácido 1-H-indol-5-ilborónico" en la Preparación 1 de la descripción de la presente solicitud.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos con respecto a la falta de Unidad de Invención

El artículo 25 de la Decisión 486, hace referencia a:

“Artículo 25.-La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.”

Se modificó el pliego reivindicatorio para limitar los sustituyentes de la reivindicación 1, específicamente se restringió la definición de “A” a “A-i o A-v”, es decir, al grupo inventivo 1, que está dirigido a compuestos de fórmula (1) en donde A es pirazol o imidazol. De tal manera que, es claro que el nuevo pliego reivindicatorio comprende un único concepto inventivo y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3.3 Argumentos con respecto a la falta de Novedad

De acuerdo al artículo 16 de la Dec. 486, se determina:

“Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida.”

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, con base en la siguiente información:

En la nueva reivindicación 1, se eliminó “hidrógeno” de la definición de “D”, de esta manera los actuales compuestos de fórmula (1) siempre tienen un sustituyente seleccionado de ciano o nitro. Sin embargo, el documento D1 no divulga un compuesto que tiene un sustituyente en la posición 3 del anillo de indol. Por lo tanto, los actuales compuestos de fórmula (1) no son anticipados por el documento D1. Adicionalmente, el documento D2 no divulga el proceso de la nueva reivindicación 3 (reivindicación original 10).

En consecuencia, la invención reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio es novedosa frente a las enseñanzas del documento D1 citado porque únicamente invenciones con todas las características técnicas identificadas en el mismo documento de la anterioridad pueden afectar la novedad de invenciones reivindicadas en una solicitud presentada posteriormente y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3.4 Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado

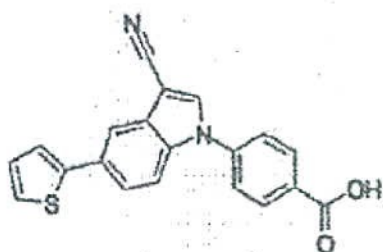
en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

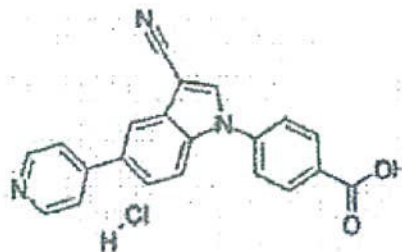
A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Los compuestos divulgados en el documento D2 solo alguno pocos de ellos tienen heteroarilo en la posición de R¹ o R². Al respecto, el Examinador indica específicamente los siguientes compuestos de los Ejemplos 158 y 159 del documento D2:

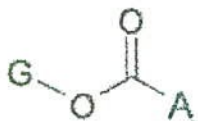
Ejemplo 158 de D2

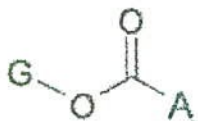


Ejemplo 159 de D2



Como se puede observar de las figuras anteriores, el sustituyente en la posición 5 del anillo de indol es tiofeno o piridina. Sin embargo, en los actuales compuestos de fórmula (1), A es pirazol o imidazol.



Adicionalmente, el sustituyente “” de la actual fórmula (1) es pirazol o imidazol sustituido con un grupo carboxilo.

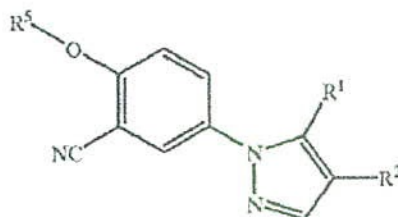
Por medio de dicha diferencia estructural, los actuales compuestos de fórmula (1) muestran una mejor actividad inhibitoria de xantina oxidasa que los compuestos de D2. Al respecto, las actividades de los compuestos con respecto a la inhibición xantina oxidasa en la presente invención (Tabla 1) y en el documento D2 (Tabla 60) se resumen a continuación en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

Nivel de valor IC ₅₀	La presente invención	D2
# de muestras de 5 nM o menos/ # de muestras ensayadas	11/31 (% relativo: 35.5%)	5/113 (% relativo: 4.4%)
# de muestras de 5.1-10.0 nM/ # de muestras ensayadas	9/31 (% relativo: 29.0%)	38/113 (% relativo: 33.6%)
# de muestras de 10.1-50.0 nM/ # de muestras ensayadas	8/31 (% relativo: 25.8%)	55/113 (% relativo: 48.67%)
# de muestras de más de 50 nM/ # de muestras ensayadas	3/31 (% relativo: 9.67%)	15/113 (% relativo: 13.27%)

Como se puede observar claramente a partir de la Tabla 1, los efectos de los compuestos de la presente invención en inhibición xantina oxidasa son extraordinariamente superiores a los de los compuestos del documento D2.

El documento D3 divulga el siguiente compuesto 1-fenilpirazol:



Como se puede observar a partir de la figura anterior, el compuesto 1-fenilpirazol del documento D3 es estructuralmente muy distante de los compuestos de la presente invención o del documento D2. De esta forma, aunque una persona altamente versada en la materia se refiriera al documento D3, no hubiera aplicado pirazol sustituido con carboxi al anillo indol con una expectativa razonable de éxito, es decir, la persona versada en la materia no hubiera podido esperar a partir de la combinación de los documentos D2 y D3 el efecto técnico inesperado obtenido en los compuestos que se reclaman actualmente relacionado con la actividad inhibitoria mejorada de xantina-oxidasa debido a las diferencias estructurales específicas de los compuestos acá reivindicados frente aquellos compuestos estructuralmente similares y enseñados en las anterioridades citadas. Como es bien sabido y establecido en el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho, un efecto técnico sorprendente es un indicio de la existencia de nivel inventivo. Por lo tanto, se considera que la presente invención sí tiene nivel inventivo en vista de los documentos D2 y D3.

3.5 Conclusiones

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas. Con respecto al nivel inventivo, consideramos que la materia del nuevo pliego reivindicatorio demuestra que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, ya que la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 687, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Señor Director,

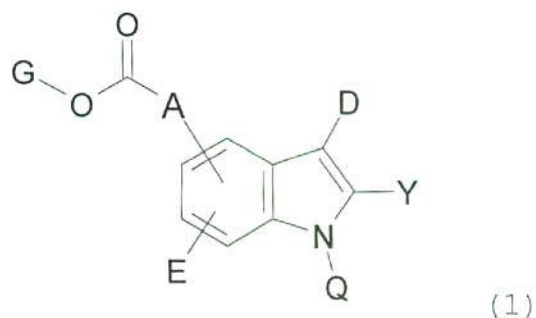

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

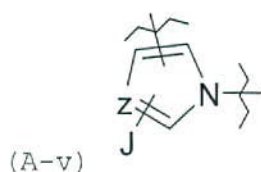
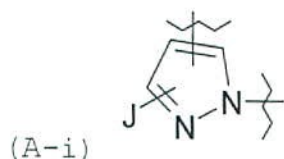
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la siguiente fórmula (1):



en la fórmula (1) anterior,

A se selecciona entre los siguientes sustituyentes A-i y A-v:



en donde

J representa hidrógeno o halógeno-alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

Z representa N,

E representa hidrógeno o ciano,

D representa ciano o nitro,

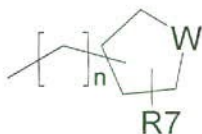
Q se selecciona entre los siguientes sustituyentes Q-i, Q-ii y Q-iii-1:

(Q-i) hidrógeno;

(Q-ii) alquilo C₁-C₈ que no está sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de halógeno, ciclo alquilo C₃-C₇ y

O-R₆ en donde R₆ representa alquilo C₁-C₇ o ciclo alquilo C₃-C₇;

(Q-iii-1)



(donde W representa O o S, R₇ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₇ y n denota un número entero de 0~3);

Y representa hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, fenilo, y

G representa hidrógeno,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto que es seleccionado del siguiente grupo:

(1) ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico;

(2) ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

(3) ácido 1-[3-ciano-1-ciclopropil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

(4) ácido 1-(3-ciano-1-isobutil-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico;

(5) ácido 1-[3-ciano-1-(2,2-dimetilpropil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

(6) ácido 1-[3-ciano-1-(2-metoxietil)indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

(7) ácido 1-(3-ciano-1-sec-butil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico;

(8) ácido 1-[3-ciano-1-ciclobutil-indol-5-il]pirazol-4-carboxílico;

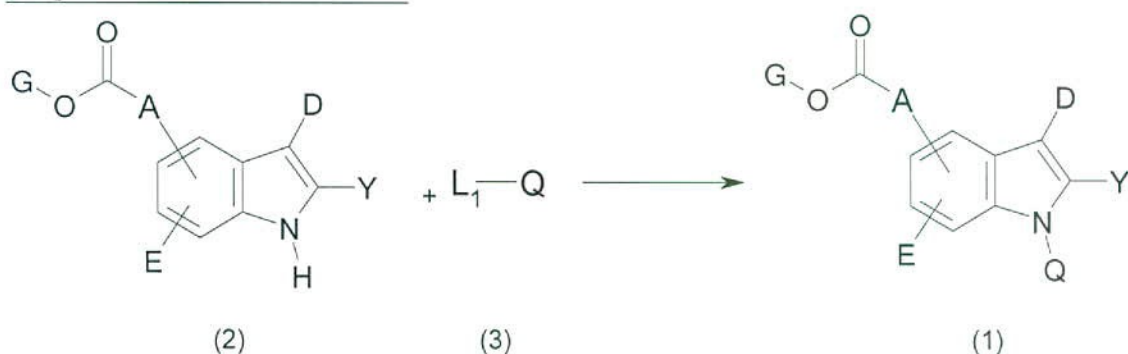
(9) ácido 1-(3-ciano-1-ciclopentil-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico;

- (10) ácido 1-[3-ciano-1-(1-fluoropropan-2-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico;
- (11) ácido 1-[3-ciano-1-(tetrahydrofurano-3-il)-indol-5-il]-pirazol-4-carboxílico;
- (12) ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico;
- (13) ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico;
- (14) ácido 1-[3-ciano-1-(2-metoxietil)indol-5-il]-3-metil-pirazol-4-carboxílico;
- (15) ácido 1-[3-ciano-1-isopropil-indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico;
- (16) ácido 1-[3-ciano-1-(ciclopropilmetil)indol-5-il]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico;
- (17) ácido 1-(1-isopropil-3-nitro-indol-5-il)pirazol-4-carboxílico;
- (19) ácido 1-(3-ciano-1-isopropil-indol-5-il)imidazol-4-carboxílico;
- (28) ácido 1-(7-ciano-2-fenil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico;
- (29) ácido 1-(7-ciano-2-isopropil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico;
- (30) ácido 1-(7-ciano-2-metoximetil-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico y
- (31) ácido 1-(7-ciano-1H-indol-5-il)-pirazol-4-carboxílico,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (1) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por el siguiente esquema de reacción (1):

Esquema de reacción 1



en el anterior esquema de reacción (1),

A, D, E, G, Y y Q son tales como se han definido de acuerdo con la reivindicación 1, con la condición de que Q no sea hidrógeno, y

L₁ representa un grupo de partida seleccionado del grupo que consiste de halógeno, metansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y trifluorometan-sulfoniloxi,

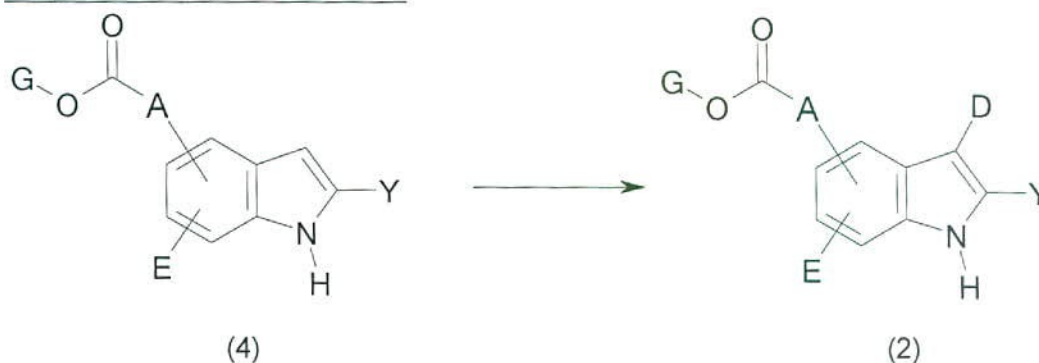
En donde los compuestos de formula (1) son preparados al reaccionar los compuestos de fórmula (2) con los compuestos de formula (3) en la presencia de una base en un solvente orgánico,

La base es seleccionada del grupo que consiste de hidruro de sodio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bis(trimetilsilil)amida potásica y una mezcla de los mismos, y

El solvente orgánico es seleccionado del grupo que consiste de dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo y una mezcla de los mismos.

4. Un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (1) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema de reacción 2



en el anterior esquema de reacción (2),

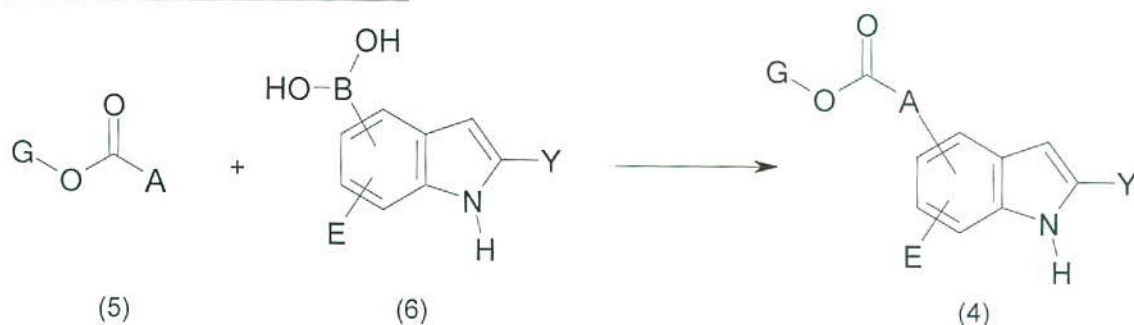
A, D, E, G e Y son tales como se definen de acuerdo con la reivindicación 1,

En donde cuando D es nitro, los compuestos de fórmula (2) son preparados al reaccionar los compuestos de fórmula (4), nitrato de plata y el cloruro de benzoilo en un solvente orgánico o al reaccionar los compuestos de fórmula (4), ácido nítrico y anhídrido acético en un solvente orgánico o una mezcla de dos o más solventes orgánicos; y

Cuando D es ciano, los compuestos de fórmula (2) son preparados al reaccionar los compuestos de fórmula (4) con cloruro de oxalilo en diclorometano, agregando tetrahidrofurano y acetato de amonio por goteo al mismo; calentando la mezcla para dar un compuesto de aldehído, reaccionando el compuesto de aldehído con hidroxilamina en un solvente de piridina para dar un compuesto de oxima, y reaccionando el compuesto de oxima con yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio o di(imidazol-1-il)metantiona y trietilamina en tetrahidrofurano.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los compuestos de la fórmula (4) utilizados como material de partida se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (3):

Esquema de reacción 3



en el anterior esquema de reacción (3),

A, E, G e Y son tales como se definen de acuerdo con la reivindicación 1,

En donde los compuestos de fórmula (4) son preparados al disolver los compuestos de fórmula (5) y los compuestos de fórmula (6) juntos con acetato de cobre (II) y piridina en N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, y reaccionando los compuestos de fórmula (5) y los compuestos de fórmula (6); o

Al disolver los compuestos de fórmula (5) y los compuestos de fórmula (6) junto con carbonato de sodio y tetrakis(trifenilfosfina)paladio en tolueno o dioxano, y reaccionando los compuestos de fórmula (5) y los compuestos de fórmula (6).

6. Una composición farmacéutica la cual comprende: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula (1) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1; y (b) portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables o sus combinaciones.