

369
34.9

AS: 101.303

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nc. 06-060219- -00004-0000

Fecha: 2007-11-06 16:22:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 5

Señora

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

E. S. D.

REFERENCIA: Expediente No. 06 060 219

**TÍTULO: "DERIVADOS DE DIFENILAZETIDINONA QUE
POSEEN ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA
ABSORCION DE COLESTEROL"**

SOLICITANTE: ATRAZENECA AB

**TRÁMITE: Respuesta a Oposición de la Sociedad LAFRANCOL
S.A.**

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ATRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, me permito de acuerdo con el artículo 43 de la Decisión 486, dar respuesta a la Oposición presentada por la sociedad LAFRANCOL S.A., contra la patentabilidad para la concesión de la solicitud de patente de la referencia, según el requerimiento notificado por fijación en lista de fecha 29 de Junio de 2007, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 19 de septiembre de 2007.

El señor opositor argumenta que la presente solicitud carece de novedad y altura inventiva a la luz de los conocimientos básicos del técnico con habilidad en la materia y las anterioridades US 5.633.246, US 5.744.467, y la

Publicación Synthesis of C3 Heteroatom-substituted Azetidinones that display potent cholesterol absorption inhibitory activity.

De acuerdo con el señor opositor la presente solicitud carece de novedad puesto que la misma divulga análogos de azetimibe que se obtienen por simples reacciones de síntesis ampliamente conocidas por el técnico con habilidad en la materia. Argumenta el opositor que los procesos de sustitución nucleofílica y formación de ésteres que permiten llegar a los compuestos de la presente solicitud son comunes en el estado del arte, así como también los átomos isostéricos que se pueden emplear para llevar a cabo las sustituciones.

Por otro lado, aduce el opositor que la presente solicitud carece de altura inventiva a la luz de US 5.633.246 (D1), US 5.744.467 (D2), y la publicación Synthesis of C3 Heteroatom-substituted Azetidinones that display potent cholesterol absorption inhibitory activity (D3).

Según el señor opositor, la anterioridad D1 divulga la obtención de derivados de azetidinona sustituidos con un átomo de azufre, así como sustituyentes con características químicas similares en la posición 4, correspondiente al grupo hidroxifenil. Argumenta también el opositor que la anterioridad D1 enseña composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable, un método para reducir el nivel de colesterol en plasma sanguíneo empleando azetidinona sustituida con azufre, e inhibidores de la síntesis del colesterol que pueden ser utilizados con los compuestos de la anterioridad.

Afirma también el opositor que la anterioridad D2 enseña sustituyentes que coinciden en buena parte con los sustituyentes de la presente solicitud, tanto en naturaleza como en posición. Dice también que la descripción de D2 enseña compuestos similares a los de la presente solicitud y compuestos, composiciones, métodos de tratamientos e inhibidores de síntesis de colesterol adicionales.

Por último, según el opositor la anterioridad D3 enseña de manera anticipada la obtención de análogos de azetidinona sustituidos con un átomo de azufre en la posición 3.

Concluye el opositor que, a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1, D2 y D3 la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Respecto a las observaciones hechas por el opositor, se debe anotar lo siguiente:

Primero, el solicitante quisiera insistir en que los compuestos novedosos de la presente invención son, estructuralmente, completamente diferentes de la ezetimibe. Hay muchas diferencias entre la ezetimibe y los compuestos de la presente solicitud, y las diferencias incluyen una mitad de dipéptido en el lado derecho de la molécula, así como un enlace de azufre en el lado izquierdo de la molécula, en los compuestos de la presente solicitud.

Además, el opositor, pro razones que no son claras, describe, y también intenta clasificar las reacciones en los procesos 1, 2, 5 y 6 de la presente solicitud para preparar los compuestos de la invención. Aquí el solicitante quisiera insistir que sin motivación alguna en el arte previo para preparar los compuestos mismos, los comentarios hechos respecto a como se pueden preparar los compuestos no son relevantes.

El opositor también prosigue tratando de referenciar los compuestos de la presente solicitud al ezetimibe, citando referencias relacionadas con cambios isostéricos (Langmuir 1919 y Erlenmeyer 1932) y la formación de prodrogas (Albert 1958). Además, el opositor cuestiona la novedad y la altura inventiva de un proceso para obtener análogos de ezetimibe o sus prodrogas. Aquí el solicitante nuevamente insiste que los compuestos novedosos de la presente invención son estructuralmente completamente diferentes al ezetimibe. En consecuencia, ni las referencias del opositor al ezetimibe, ni los cuestionamientos del opositor relacionados con la novedad y la altura inventiva de un proceso para obtener análogos de ezetimibe o sus prodrogas, pueden afectar la patentabilidad de los compuestos de la presente solicitud.

Finalmente, el opositor establece que US 5.633.246 y US 5.744.467 afectan la altura inventiva de la presente solicitud. El opositor alega que US 5.633.246 y US 5.744.467 afectan la altura inventiva básicamente porque divulgan compuestos que tienen un enlace de azufre en el lado izquierdo de la molécula ("derivados de azetidinona con un azufre en la posición 3") y están sustituidos en la misma posición donde se encuentra localizada la mitad de dipéptido de los compuestos de la presente solicitud. Además, el solicitante también cita una referencia adicional, en otras palabras J. Med. Chem. 1998, 41, 752-759, Brian A. McKittrick y colaboradores "Synthesis of C3 Heteroatom-Substituted Azetidinones That Display Potent Cholesterol Absorption Inhibitory Capacity", que muestra que las azetidinonas "con un azufre en la posición 3" ya son conocidas.

Aquí el solicitante quisiera insistir que el opositor ignora completamente las diferencias entre los compuestos de US 5.633.246, US 5.744.467, McKittrick y colaboradores, y los compuestos de la presente solicitud, la diferencia es el dipéptido sustituyente en el lado derecho de la molécula de los compuestos de la presente invención. El dipéptido sustituyente en el lado derecho de la molécula de los compuestos de la presente invención es de hecho una característica de la presente invención. El hecho es que ninguno de los documentos citados por el oponente recita esta característica de la presente invención, así como tampoco divulgan el proceso necesario para añadir la característica de la presente invención a la molécula. Además, las referencias no enseñan o sugieren el dipéptido sustituyente. El opositor no proporciona sustento alguno para su alegato de que el arte previo proporciona tal sustitución o una razón para hacerla. Agregar o reemplazar sustituyentes no es un proceso aleatorio; todo técnico con habilidad en la materia sabe que no hay garantía de que la molécula resultante tenga un desempeño o estabilidad similar o mejorada. Sin evidencia de que el arte previo divulga o sugiere la sustitución y motiva al técnico con habilidad ordinaria a realizarla, no hay evidencia que demuestre que la inclusión del grupo dipéptido en el lado derecho de la molécula carece de novedad o altura inventiva.

En conclusión, se demuestra claramente que las observaciones presentadas por parte de LAFRANCOL S.A. carecen de relevancia hacia la novedad y el nivel inventivo de la presente invención. De hecho, las observaciones se encuentran sustentadas por comparaciones erróneas que no son relevantes para la patentabilidad de la presente invención. No hay entonces, dentro de las

observaciones presentadas, ningún argumento que pueda poner en riesgo la patentabilidad de la invención.

Por lo tanto, en cuanto a las enseñanzas del estado del arte presentado por el opositor, es completamente claro que la persona con habilidad en la materia no encontraría motivación o enseñanza alguna que lo pueda llevar a obtener un compuesto como el divulgado por la presente invención. Los argumentos expuestos han demostrado que hay diferencias técnicas claras entre los compuestos divulgados en el arte previo citado y los compuestos reivindicados en la presente invención.

Es evidente que los argumentos expuestos por el opositor están infundados, ya que no poseen ningún soporte técnico. Por lo tanto, se afirma aquí que la presente invención cumple plenamente con los parámetros bajo los cuales se evalúa la patentabilidad de una invención de acuerdo con la Decisión 486, en otras palabras dicha invención es novedosa, tiene nivel inventivo y es susceptible de aplicación industrial.

Finalmente, en vista que los argumentos expuestos por el opositor carecen de fundamento a la luz las razones expuestas anteriormente, solicito por lo tanto al señor Examinador se declare **INFUNDADA** la oposición y se proceda a **CONCEDER** el privilegio solicitado para la presente invención.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

C.C. 80.410.337 de Usaquén

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

Noviembre 06, 2007
MEV/CH

D1

374
374

US005744467A

United States Patent [19]

McKittrick et al.

[11] Patent Number: 5,744,467

[45] Date of Patent: Apr. 28, 1998

[54] SULFUR-SUBSTITUTED AZETIDINONE COMPOUNDS USEFUL AS HYPOCHOLESTEROLEMIC AGENTS

[75] Inventors: Brian A. McKittrick, Bloomfield;
Sandeep Dugar, Bridgewater; Duane
A. Burnett, Fanwood, all of N.J.

[73] Assignee: Schering Corporation

[21] Appl. No.: 813,585

[22] Filed: Jan. 8, 1997

Related U.S. Application Data

[60] Division of Ser. No. 463,619, Jan. 5, 1995, Pat. No. 5,633,246, which is a continuation-in-part of Ser. No. 842,197, Nov. 18, 1994, Pat. No. 5,624,920.

[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/395; C07D 205/08

[52] U.S. Cl. 514/210; 540/359

[58] Field of Search 540/359; 514/210

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,680,391	7/1987	Hirstone et al.	540/355
4,983,597	1/1991	Yang et al.	514/210
5,120,729	6/1992	Chabala et al.	514/210
5,412,093	5/1995	Rey	540/200

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

199630	10/1986	European Pat. Off.
264231	4/1988	European Pat. Off.
0 304 208	2/1989	European Pat. Off.
337549	10/1989	European Pat. Off.
93/02048	2/1993	WIPO
94/14453	7/1994	WIPO
WO 95/08532	3/1995	WIPO
WO 95/26334	10/1995	WIPO
95/33277	12/1995	WIPO
96/19450	6/1996	WIPO
97/16455	5/1997	WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Ram et al., *Indian J. Chem., Sect. B* 29B, 12 (1990), pp. 1134-1137.

Witzum, *Circulation*, 80, 5 (1989), pp. 1101-1114.

Illingworth, *Drugs*, 36(Supp. 3) (1988), pp. 63-71.

Allain, et al., *Clin. Chem.*, 20, (1974), pp. 470-475.

Schnittzer-Polokoff, et al., *Comp. Biochem. Physiol.*, 99A (1991), pp. 665-670.

Horie, et al., *Atherosclerosis*, 88 (1991), pp. 183-192.

Baxter, et al., *J. Biological Chem.*, 267, 17 (1992), pp. 11705-11708.

Current Drugs: Anti-Atherosclerotic Agents—Summary Factfile, May, 1992.

Harwood, et al., *Journal of Lipid Research*, 34 (1993), pp. 377-395.

Atherosclerosis, 115 (1995), pp. 45-63.

Bose et al., *Org. Magn. Reson.*, 12, 1 (1979), pp. 34-38.

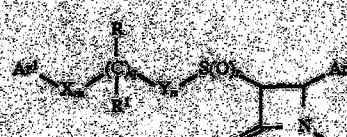
Primary Examiner—C. Warren Ivy

Assistant Examiner—D. Margaret M. Mach

Attorney, Agent, or Firm—Anita W. Magatti

[57] ABSTRACT

Sulfur-substituted azetidinone hypcholesterolemic agents of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof are disclosed, as well as pharmaceutical compositions containing them, and a method of lowering serum cholesterol by administering said compounds, alone or in combination with a cholesterol biosynthesis inhibitor.

12 Claims, No Drawings

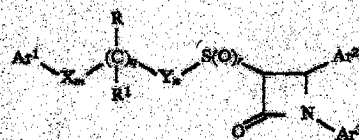
-continued

Ex. #	% Reduction		Dose mg/kg
	Serum Cholest.	Cholest. Esters	
11	-55	-95	3
14	-20	-64	3
15	-27	-88	1
18	-27	-68	3

For racemic compounds of formula I or active diastereomers or enantiomers of compounds of formula I, compounds administered at dosages of 0.1-25 mg/kg show a range of -21 to -97% reduction in cholesterol esters, and a -57 to 0% reduction in serum cholesterol. Compounds preferably show a range of -21 to -97% reduction in cholesterol esters at a dosage range of 0.1 to 3 mg/kg, more preferably a range of -21 to -97% reduction in cholesterol esters at a dosage range of 0.1 to 1 mg/kg.

We claim:

1. A pharmaceutical composition for the treatment or prevention of atherosclerosis, or for the reduction of plasma cholesterol levels, comprising a compound represented by the structural formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Ar¹ is aryl, R¹⁰-substituted aryl or heteroaryl;

Ar² is aryl or R⁴-substituted aryl;

Ar³ is aryl or R⁵-substituted aryl;

X and Y are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(lower alkyl)- and -C(dlower alkyl)-;

R is -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶ or -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ is hydrogen, lower alkyl or aryl; or R and R¹ together are =O;

q is 0 or 1;

r is 0, 1 or 2;

m and n are independently 0, 1, 2, 3 or 4; provided that the sum of m, n and q is 2, 3 or 4;

R⁴ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁶, -NR⁶(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₂R⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(lower alkylene)COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶;

R⁵ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁶, -NR⁶(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₂R⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, halogen, -(lower alkylene)COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶;

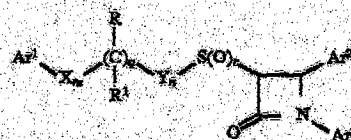
R⁶, R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl;

R⁹ is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl; and R¹⁰ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁶, -NR⁶(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₂R⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen; a cholesterol biosynthesis inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier.

2. A pharmaceutical composition of claim 1 wherein the cholesterol biosynthesis inhibitor is selected from the group consisting of HMG CoA reductase inhibitors.

3. A pharmaceutical composition of claim 2 wherein the cholesterol biosynthesis inhibitor is selected from the group consisting of lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin and atorvastatin.

4. A method of treating or preventing atherosclerosis or reducing plasma cholesterol levels comprising simultaneously or sequentially administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a cholesterol biosynthesis inhibitor and a compound represented by the structural formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Ar¹ is aryl, R¹⁰-substituted aryl or heteroaryl;

Ar² is aryl or R⁴-substituted aryl;

Ar³ is aryl or R⁵-substituted aryl;

X and Y are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(lower alkyl)- and -C(dlower alkyl)-;

R is -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶ or -O(CO)NR⁶R⁷; R¹ is hydrogen, lower alkyl or aryl; or R and R¹ together are =O;

q is 0 or 1;

r is 0, 1 or 2;

m and n are independently 0, 1, 2, 3 or 4; provided that the sum of m, n and q is 2, 3 or 4;

R⁴ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁶, -NR⁶(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₂R⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(lower alkylene)COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶;

R⁵ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁶, -NR⁶(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁶, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₂R⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃, -CN, -NO₂, halogen, -(lower alkylene)COOR⁶ and -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl;

R⁹ is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl; and

376

~~376~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

ASUNTO	Radicación	06-060219
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	13435
	Folios	10

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional	PCT/SE2004/001960		
Fecha de Presentación Internal.	Diciembre 21 de 2004		

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: 97 a 290 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: 291 a 303 | como se radicó inicialmente |
| 1.3. | Prioridad: | GB No. 0329780,1 del 23 de Diciembre de 2003
SE No. 0401907,1 del 27 de Julio de 2004
SE No. 0402785,0 del 15 de Noviembre de 2004 | |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "DERIVADOS DE DIFENILAZETIDINONA QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA ABSORCION DEL COLESTEROL".

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

- Reivindicaciones 1 a 11: Compuesto de fórmula (I)

- Reivindicación 12: Compuesto de fórmula (XV)
- Reivindicaciones 13 a 16: Método de tratamiento
- Reivindicación 17: Composición farmacéutica compuesto de fórmula (I)
- Reivindicaciones 18 y 19: Combinación de un compuesto de fórmula (I) o (12) con otros principios activos.
- Reivindicación 20: Proceso para preparar compuesto de fórmula (I)

El problema planteado en esta solicitud es el de proporcionar ciertos derivados de 2-azetidinona que poseen actividad inhibitoria de absorción de colesterol, siendo útiles en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta un compuesto de fórmula (I), un procedimiento para su preparación y su composición farmacéutica.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/397 y A61K 31/393

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las Reivindicaciones 1 y 2; desean proteger compuestos de fórmula (I) y (12), los cuales presentan estructura química y definición de radicales idénticos, por tal razón las mismas protegen materia idéntica; por lo anterior se solicita que se realicen los cambios pertinentes en el capítulo reivindicatorio. De igual manera las mismas no son concisas, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones; solicitando un número grande de compuestos posibles reclamados bajo la característica esencial de las fórmulas (1) y (12).

De otra parte, el solicitante no es claro cuando incluye la formación de solvatos y profarmaco; por tanto las mismas resultan imprecisas, dado que no especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos. Se solicita se aclararen las mismas.

- La Reivindicación 10; debe hacerse dependiente de la reivindicación uno, ya que esta haciendo referencia a un compuesto y/o compuestos; los cuales corresponden a la estructura química del compuesto de fórmula (I).
- La Reivindicación 12; desea proteger un compuesto de fórmula (XV), el cual no es conciso, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones; solicitando un número grande de compuestos posibles reclamados bajo la característica esencial de la fórmula (XV).
- Las Reivindicaciones 18 y 19; reivindican la combinación de un compuesto de fórmula (1) o (12) con otros ingredientes activos; las mismas no se aceptan porque no se encuentran soportadas de manera suficiente en el capítulo descriptivo.

- Las Reivindicaciones 1, 2, 4, 10, 12 y 20; las palabras y/o expresiones: "arilo", "solvato", "profarmaco", "opcional"; no son concisas; por tanto no delimitan de manera inequívoca la materia a proteger.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso que señale el alcance de su invención.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d)

Las Reivindicaciones 13 a 16, reclaman método de tratamiento, y de acuerdo con la legislación Colombiana, éstos no se consideran para protección por patente.

5. Análisis de la Oposición: (artículo 43 D. 486):

5.1 OPOSICION DE LAFRANCOL S.A. (Folios 323 a 355; del 30-05-2007):

El opositor argumenta que a la presente solicitud se debería negar el beneficio patentario; ya que los compuestos que reivindica resultan ser análogos de ezetimibe (con un átomo de azufre en vez de un carbono en la posición 3 respecto al núcleo de azetidinona).

En primer término los compuestos de fórmula (12) y (1) así como los procesos de obtención, resultan ser simples análogos de ezetimibe y su enantiómero obtenidos por reacciones de síntesis muy comunes; como por ejemplo:

Para el proceso 1; en la solicitud, el hidroxilo del grupo hidroxifenil que sustituye al núcleo de azetidinona en posición 4 reacciona con el compuesto de fórmula (III) (donde L es un grupo desplazable o saliente), donde al parecer por sustitución nucleofílica (SN2) permite obtener el compuesto de fórmula (I) (éter alquil sustituido arílico). En síntesis orgánica, la manera más simple de preparar un éter es hacer reaccionar un alcóxido con un haluro o sulfonato de alquilo en una secuencia típica SN2.

Para el proceso 2: en la solicitud, se hace reaccionar del ácido carboxílico de fórmula (IV) o su respectivo derivado éster con una amina de fórmula (V) para obtener el compuesto de fórmula (I) (amida). En síntesis orgánica una amida puede ser preparada comúnmente haciendo reaccionar un ácido carboxílico o su respectivo éster con una amina.

De otra parte, como toda persona versada en la materia reconoce, que un cambio de átomos o grupo de átomos en un fármaco que presentan propiedades fisicoquímicas y biológicas similares, a través de una reacción típica de sustitución nucleofílica de un grupo L por el átomo de azufre de un grupo SH, tal como se pretenda hacer en el proceso 5 y 6 de la solicitud.

Es así como los compuestos obtenidos en estos procesos podrían describirse como profarmacos de compuestos análogos de ezetimibe hidrolizables en el enlace formado por el grupo hidroxilo del sustituyente hidroxifenil de la posición 4 del núcleo de azetidinona de dichos compuestos.

Siendo el uso de los cambios isostéricos y la formación de profarmacos, herramientas ampliamente conocidas para dar solución a diversas eventualidades de una molécula con actividad farmacológica; por lo tanto no puede atribuirse novedad y mucho menos nivel inventivo al proceso de obtención de los compuestos de la solicitud.

La patente americana US 5,633,246 (27-05-1997) y titulada "SULFUR-SUBSTITUTED AZETIDINONE COMPOUND USEFUL AS HYPOCHOLERESTOLEMIC AGENTS"; en esta se obtienen derivados de azetidinona sustituidos con un átomo de azufre en la posición 3, así como los compuestos con sustituyentes con características químicas similares en la misma posición 4 correspondiente al grupo hidroxifenil.

La patente americana US 5,744,467 (28-04-1998) y titulada "SULFUR-SUBSTITUTED AZETIDINONE COMPOUND USEFUL AS HYPOCHOLERESTOLEMIC AGENTS"; en esta se obtienen derivados de azetidinona sustituidos con un átomo de azufre en la posición 3, así como los compuestos con sustituyentes con características químicas similares. En conclusión, esta patente nos permite demostrar la falta de nivel inventivo de la solicitud en cuanto a:

- ✓ Derivados de azetidinona sustituidos en la misma posición y con sustituyentes de características químicas semejantes a los de la solicitud
- ✓ Separación de los posibles enantiómeros
- ✓ Derivados con características biofarmacéuticas modificadas útiles en el tratamiento de trastornos hiperlipidémicos y arterioscleróticos

Teniendo estos análogos de azetidinona, un átomo de azufre en la posición 3, la siguiente publicación científica, muestra que estos derivados de azetidinona son ampliamente conocidos y se encuentran ya caracterizados; el documento se llama: "SYNTHESIS OF C3 HETEROATOM-SUBSTITUTED AZETIDINONES THAT DISPLAY POTENT CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITORY ACTIVITY".

4.2 RESPUESTA DEL SOLICITANTE ASTRAZENECA AB (folios 369 a 373 del 06-11-2007):

El solicitante en su respuesta frente a lo argumentado por el opositor, da respuesta a las oposiciones del mismo, así:

Con respecto al arte previo presentado por el opositor, el solicitante manifiesta su desacuerdo ya que dichos documentos aportados por el opositor, no afectan la Novedad ni el Nivel Inventivo; como a continuación explica con respecto a que el señor opositor argumenta:

- ✓ El documento D1, divulga la obtención de derivados de azetidinona sustituidos con un átomo de azufre, así como sustituyentes con características químicas similares en la posición 4 correspondientes al grupo hidroxifenil; y de igual manera sus composiciones.
- ✓ El documento D2, divulga sustituyentes que coinciden con buena parte de los sustituyentes de la presente solicitud, tanto en naturaleza como en posición; y de igual manera sus composiciones.

- ✓ El documento D3, divulga de manera anticipada la obtención de análogos de azetidinona sustituidos con un átomo de azufre en la posición 3.

Con respecto a lo anterior, el solicitante anota lo siguiente:

- ✓ Los compuestos de la presente invención, son estructuralmente y completamente diferentes de la ezetimibe. (mitad de péptido en el lado derecho y un enlace al lado izquierdo de la molécula).
- ✓ En relación a los procesos, el solicitante dice que el arte previo no presenta motivación alguna para preparar los compuestos de la invención.
- ✓ En lo relacionado con los cambios isostéricos y la formación de prodrogas, el solicitante de nuevo insiste que los compuestos de la presente invención, son estructuralmente y completamente diferentes de la ezetimibe.
- ✓ Refiriendo la afectación de altura inventiva por parte de los documentos D1, D2 y D3 dada por el opositor, el solicitante: insiste en que el opositor ignora la diferencia entre los compuestos de D1 y D2 y los compuestos de la presente solicitud, la cual es el dipéptido sustituyente en el lado derecho de la molécula de los compuestos de la presente invención.

En conclusión, el solicitante aduce que las observaciones presentadas por parte del opositor carecen de relevancia hacia la novedad y el nivel inventivo.

4.3 RESPUESTA DEL EXAMINADOR TECNICO A OPOSICION DE LAFRANCOL S.A. Y AL SOLICITANTE ASTRAZENECA AB:

Esta oficina considera que la Oposición presentada por PROCAPS S.A., tiene fundamento y que para la evaluación de patentabilidad se tendrán en cuenta los documentos por este presentados.

6. 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: Diciembre 23 de 2003

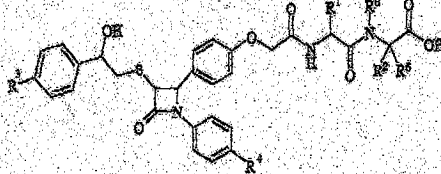
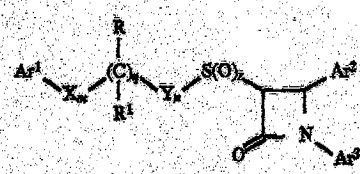
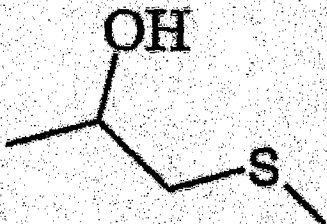
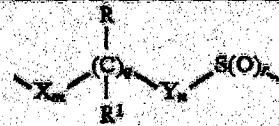
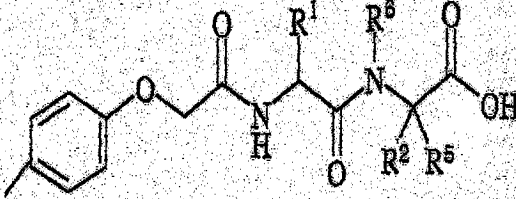
Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud; aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 5,744,467	SULFUR-SUBSTITUTED AZETIDINONE COMPOUND USEFUL AS HYPOCHOLERESTOLEMIC AGENTS	Abril 28 de 1998

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1 Novedad (artículo 16 D486)

- Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I)
- Reivindicación 17: Composición farmacéutica compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 06-060219	
D1 = US 5,744,467	
Compuesto de fórmula (I): 	Compuesto de fórmula: 
Donde: R3= Hidrógeno	Donde: Ar1= Arilo Hidrógeno
	 Donde: r= cero (0) n= uno (1) Y= CH2 q= uno (1) R= OR6, siendo R6= Hidrógeno R1= Hidrógeno m= cero (0)
 R4= Hidrógeno	Ar3= Arilo Hidrógeno
 R1= Hidrógeno R6= Hidrógeno R2= Hidrógeno R5= Hidrógeno	Ar2= Arilo, opcionalmente substituido con R4, siendo: R4= es 1 a 5 substituyentes seleccionados de: -O(CH2)1-10CONR6R7, siendo: R6= Hidrógeno R7= Alquilo Hidrógeno -CONR6R7, siendo: R6= Hidrógeno R7= Alquilo Hidrógeno Hidrógeno -COOR6, siendo: R6= Hidrógeno
Composición Farmacéutica del compuesto de fórmula (I)	Columnas: 23 y 24 del Documento Composición Farmacéutica del compuesto de fórmula Abstract del Documento

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, esta dependencia se permite señalar que para la reivindicación 1y sus dependientes y la reivindicación 17; no son nuevos los compuestos de fórmula (I), ni sus composiciones farmacéuticas.

• Reivindicación 12: Compuesto de fórmula (XV)

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 06-060219	
Compuesto de fórmula (XV): 	D1 = US 5,744,467 Compuesto de fórmula:
Donde: R3= Hidrógeno	Donde: Ar1= Arilo Hidrógeno
Donde: m= cero (0) q= cero (0) n= cero (0) r= uno (1) R2= OR6, siendo R6= Hidrógeno R3= Hidrógeno p= dos (2) Z= CH2	Donde: Ar2= Arilo Hidrógeno
	Ar3= Arilo, opcionalmente sustituido con R5, siendo: R5= es 1 a 5 sustituyentes seleccionados de: -O(CH2)1-10CONR6R7, siendo: R6= Hidrógeno R7= Alquilo
R4= Hidrógeno	Hidrógeno
	-O(CH2)1-10CONR6R7, siendo: R6= Hidrógeno R7= Alquilo
R1= Hidrogeno	Hidrógeno
R7= Hidroxi	-COOR6, siendo: R6= Hidrógeno
	Columnas: 23 y 24 del Documento

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad D1, esta dependencia se permite señalar que para la reivindicación 12; no son nuevos los compuestos de fórmula (XV).

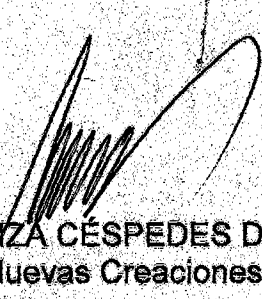
8. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5,744,467	1 a 12 y 17	Novedad

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
27 NOV. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3626

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202080

