

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

División de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-098104- -00008-0000

Fecha: 2011-09-13 16:40:51
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 18

Ref: Expediente No. 07-098.104

**Solicitud de registro de patente de invención PCT
Capítulo I denominada "DERIVADOS DE ACIDO 5-FENIL-
PENTANOICO COMO INHIBIDORES DE
METALOPROTEINASA DE LA MATRIZ PARA EL
TRATAMIENTO DEL ASMA Y OTRAS ENFERMEDADES"
Solicitante: RANBAXY LABORATORIES LIMITED.**

Yo **Dario Cárdenas Navas**, identificado como aparece al pie de mi firma y obrando en mi condición de apoderado de la sociedad **RANBAXY LABORATORIES LIMITED.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio No. **08939**, mediante el cual se presenta el Concepto Técnico No. **1777** (conforme al artículo 45 de la decisión 486), que fue notificado por fijación en lista el 03 de junio de 2.011.

Informo al examinador que esta respuesta se presenta de manera oportuna, de conformidad con el memorial de prórroga del término para tal fin, presentado el pasado 31 de agosto de 2011

1. En cuanto a las objeciones a la claridad de las reivindicaciones.

En los acápites **Reivindicaciones** (artículo 30 D 486) y **4. Excepciones a la patentabilidad** (artículo 15D 486 literal d), el examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 1 a 17 y rechaza la materia objeto de las reivindicaciones 8 a 11, por tratarse de materia no patentable.

En este punto, atentamente me permito manifestar que **es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones en las reivindicaciones con el fin de superar las objeciones presentadas:**

- En cuanto a las objeciones presentadas a las reivindicaciones 1 a 5, el solicitante se permite manifestar que **las reivindicaciones 1 a 3 han sido eliminadas, mientras que las reivindicaciones 4 y 5 han sido modificadas** para eliminar los términos objetados: *"alquilo, alquinilo, cicloalquilo, alquiniloxi, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilalquilo, heterocicliialquilo, cicloalquilalquilo"*; y se ha limitado aún más el alcance de la solicitud con el fin de reivindicar un grupo reducido y específico de compuestos de formula Ic, que corresponden a una de las realizaciones más específicas de los compuestos de formula I reivindicados.
- En cuanto a las objeciones a la claridad de la reivindicación 7, el solicitante siguiendo las sugerencias del examinador **ha eliminado dicha reivindicación.**
- Con respecto a las objeciones presentadas sobre las reivindicaciones 8 a 11, las cuales se refieren a métodos de tratamiento los cuales no son materia patentable bajo el artículo 15 de la Decisión 486, **el solicitante ha eliminado dichas reivindicaciones con el fin de reivindicar únicamente materia completamente patentable.** En vista de lo anterior las restantes reivindicaciones han sido reenumeradas con el fin de conservar la coherencia del capítulo reivindicatorio presentado.
- En las reivindicaciones 12 a 15 (nuevas reivindicaciones 4 a 7), que se refieren al proceso de obtención de compuestos de formula VIII, XXI, XXV, XXXI, se ha definido en forma adecuada, que dichos compuestos corresponden a los compuestos de Formula I definiendo en cada caso particular los sustituyentes R₁, A y R₃, que permiten que dichos compuestos no sean intermediarios del proceso de síntesis, sino que corresponden a compuestos específicos del grupo reducido ahora reivindicado.

El sustento apropiado para las modificaciones realizadas en las reivindicaciones que se indican en el presente escrito, se encuentra en la descripción originalmente presentada en Colombia, así como en la solicitud internacional **PCT/IB2006/000349**, que corresponde a la

publicación internacional **WO 2006/090235**, de la presente solicitud de patente.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que las modificaciones realizadas permiten que la presente solicitud esté dirigida a un grupo completamente específico y diferente de compuestos que se encuentran bajo el alcance original de la solicitud tal y como fue presentada en fase internacional, por lo cual la materia objeto de las nuevas reivindicaciones 1 a 7 de la presente solicitud tal y como ha sido modificada **NO AMPLÍA** de ninguna manera el alcance de la invención, debido a que **únicamente se reivindica un grupo específico de los compuestos originalmente reclamados, en los cuales se ha definido en forma mucho más clara algunos sustituyentes limitando el alcance de la invención**. Lo anterior, permite un mejor entendimiento del espíritu inventivo de la presente solicitud de patente, para diferenciarla, en forma mucho más adecuada, de lo ya conocido en el estado del arte.

2. Con respecto a la alegada falta de NOVEDAD.

En el citado Concepto Técnico No. 1777, se afirma que la materia objeto de la presente solicitud ve afectada su novedad por las enseñanzas de los documentos **CO 06-17702 (D1)** y **WO 2004/110974 (D2)**.

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que las limitaciones adicionales que se han llevado a cabo en la presente invención permiten identificar claras diferencias técnicas que hacen que el gran grupo de compuestos revelados en los documentos citados no pueden afectar la novedad de los nuevos compuestos específicos de formula Ic que ahora son reclamados por la solicitud bajo estudio.

Al llevar a cabo una revisión detenida de lo revelado en los documentos citados D1 y D2, como en la presente invención, se encuentra que los compuestos revelados en D1 y D2, corresponden a un número extenso de compuestos que resulta amplio frente a las reducidas posibilidades de los nuevos compuestos de formula I de la presente invención, lo cual indica

que la novedad de los compuestos de formula Ic de la solicitud en cuestión no se ve afecta por los compuestos de D1 y D2.

En este punto vale la pena recordar que la novedad en el área química, de una invención específica, como en este caso que ha sido limitada a un grupo reducido y específico de compuestos, no puede verse afectada por una revelación general, por el contrario, una revelación específica como la de la presente invención si puede afectar la patentabilidad de una invención que reclame compuestos más generales que los ahora reclamados. La anterior, no corresponde a una simple aseveración hecha por el solicitante, sino que es una posición ampliamente aceptada por las oficinas de patentes de los países miembros de la CAN, tal y como se manifiesta en el documento titulado ***“Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina”*** (en adelante Manual Andino de Patentes), el cual a pesar de no ser de obligatorio cumplimiento si constituye una guía que se ajusta perfectamente al espíritu de la normativa andina vigente en Colombia.

En efecto, el citado Manual Andino de Patentes, a este respecto establece lo siguiente:

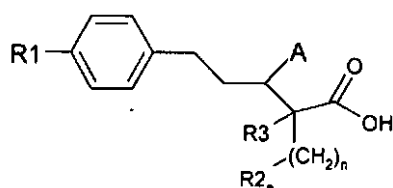
“Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella. Compuestos específicos en un documento destruyen la novedad de una fórmula general.

Si una fórmula tiene sustituyentes específicos listados, se considera que la selección de una de las posibilidades cuando sólo hay una lista de alternativas para un sustituyente que carece de novedad. Es decir, se considera una fórmula general con variación en un solo sustituyente y en el que todas las alternativas para este sustituyente estén listadas es equivalente al listado de todos los compuestos específicos. Sin embargo, si hay que hacer una selección en dos listas o más de sustituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad.

Si un compuesto tiene varios isómeros o esteroisómeros, cada uno de ellos se considera nuevo si no ha sido explícitamente mencionado o no hay un proceso que lleve obligatoriamente a ellos...”¹ (Resaltado fuera de texto).

Este aparte del citado Manual de Patentes, claramente demuestra que un subgrupo o grupo reducido y específico de compuestos como resulta ser el grupo de compuestos de fórmula Ic de la presente solicitud tal y como ha sido modificada resulta completamente novedoso sobre las enseñanzas de los documentos D1 y D2 que revelan en forma general un grupo muy amplio de compuestos que pueden llegar a ser similares a los del grupo reducido ahora reclamado.

Pues bien, de acuerdo con la práctica habitual de patentes en el área específica de invenciones químicas, resulta claro que los nuevos compuestos de fórmula Ic



Formula Ic

junto con las limitaciones adicionales que ha llevado a cabo el solicitante, configuran un grupo reducido o subgrupo de compuestos frente a las enseñanzas generales de los documentos D1 y D2.

Me permito llamar la atención del examinador al hecho de que de una minuciosa lectura del contenido de los documentos del estado del arte citados en el concepto técnico, da lugar a establecer que sus enseñanzas no revelan en forma directa y específica ninguno de los compuestos particulares que son objeto de la presente invención. Dichos documentos no se encuentran dirigidos a revelar ningún compuesto específico con las características propias de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 1 tal y como ha sido modificada. Por lo tanto, los compuestos de fórmula Ic descritos en la presente solicitud resultan

¹ Secretaría General de la CAN. "Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficina de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina". Segunda edición., Quito, Ecuador., Junio de 2004. Página 71.

completamente novedosos sobre las enseñanzas de los documentos CO 06-17702 (D1) y WO 2004/110974 (D2).

A este respecto, el mismo Manual Andino de Patentes, establece que: *"Un compuesto químico se considera conocido si está mencionado en un antecedente.... **Debe estar mencionado por su nombre, su fórmula, sus parámetros o su proceso de fabricación.**"*² (Resaltado fuera de texto).

En el presente caso, en ninguno de los apartes de los documentos citados se enseña por su nombre, estructura o sus parámetros de fabricación ninguno de los novedosos compuestos específicos que son reivindicados en la presente solicitud. Además, como se puede apreciar los compuestos revelados en D1 y D2 no llegarían a ser los más cercanos a los de la presente invención, toda vez que las modificaciones realizadas realzan las diferencias estructurales entre dicho compuestos.

Como ya se ha mencionado ningún aparte del contenido de los documentos D1 y D2 enseña o revela en forma explícita un grupo específico de compuestos que sea idéntico a los compuestos de fórmula Ic, ahora reclamados en la presente solicitud. Por lo tanto, la enumeración de elementos comunes entre los compuestos de los documentos citados (D1 y D2) y la presente invención, que hace el señor Examinador para sustentar su objeción a la novedad de la invención, no resulta relevante debido a que el conjunto completo de compuestos de formula Ic ahora reclamado, no había sido revelado previamente en los documentos citados, tal y como ya se ha demostrado.

En vista de lo anterior, la materia objeto de las nuevas reivindicaciones modificadas de la presente invención resulta completamente NOVEDOSA e INVENTIVA en comparación a las enseñanzas de D1 y D2.

3. CONCLUSION

En vista de lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en las reivindicaciones están dirigidas a hacer mucho más clara y concisa la definición de algunos términos empleados en la solicitud con el fin de

² Ibid, página 67.

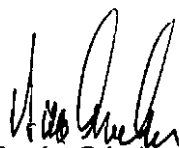
proteger un grupo específico de los mismos compuestos reclamados originalmente por la solicitud presentada en fase internacional **PCT/IB2006/000349**, que corresponde a la publicación internacional **WO 2006/090235**. Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho, se sirva llevar a cabo nuevamente el estudio de patentabilidad la presente solicitud, para conceder el privilegio de patente solicitado para las novedosas reivindicaciones 1 a 7.

Además, en caso de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención a pesar de las modificaciones ahora presentadas, sin apartarse del espíritu inventivo revelado en la solicitud originalmente presentada, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho.

4. Anexos

- Copia de las 7 reivindicaciones modificadas tal y como se mencionó anteriormente, las cuales fueron modificadas en respuesta a las objeciones planteadas por ese Despacho.

Atentamente,



Darío Cárdenas Navas

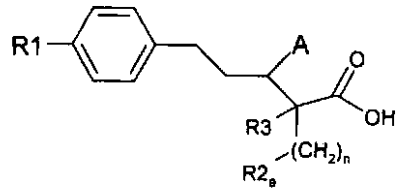
C.C. 17.066.629 Bogotá

T.P. 1.250 CSJ L. 4*

JG/ P-396A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Formula Ic:



Formula Ic

en donde:

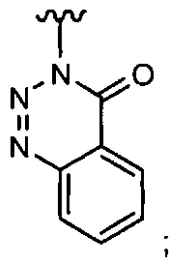
R_{2a} es NR_4R_5 , $-NHC(=Y)R_4$, $-NHC(=Y)NR_5R_x$, $-NHC(=O)OR_4$, $-NH SO_2R_4$,

en donde:

Y es oxígeno o azufre;

R_4 es fenilo, F-fenilo o F-bencilo,

o R_4 y R_5 juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico



R_x es R_4 o $-SO_2N(R_4)_2$;

n es el entero 2

R_1 es fenilo;

R_3 es hidrógeno; y

A es OH

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es:

Ácido 5-Bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanóico
(Compuesto No. 1),

Ácido 2-(2-[[Benciloxi]carbonil]amino)etil)-5-bifenil-4-il-3-hidroxipentanóico (Compuesto No. 11).

Ácido 5-Bifenil-4-il-3-hidroxi-2-{2-[(fenilacetil)amino]etil}pentanóico (Compuesto No. 45),

Ácido 3-Hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanóico (Compuesto No. 59),

Ácido 5-(3',4'-Difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No. 60),

Ácido 3-Hidroxi-5-(4'-metoxibifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No. 64),

Ácido 5-(4'-Clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No. 65),

Ácido 3-Hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No. 67),

Ácido 3-Hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanóico (Compuesto No. 70),

Ácido 5-(4'-Fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No. 71),

Ácido 3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No. 72),

Ácido 5-(4'-Cianobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No. 73),

Ácido 5-(4'-Etilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No. 76),

Ácido 5-Bifenil-4-il-2-(2-[[4-fluorofenil]sulfonil]amino)etil)-3-hidroxipentanóico (Compuesto No. 87),

Ácido 5-Bifenil-4-il-2-(2-[[3-fluorofenil]acetil]amino)etil)-3-hidroxipentanóico (Compuesto No. 88),

Ácido 5-Bifenil-4-il-2-{2-[(4-fluorobenzoil)amino]etil}-3-hidroxipentanóico (Compuesto No. 89),

Ácido 5-Bifenil-4-il-2-{2-[[[(4-fluorofenil)amino]carbonil]amino]etil}-3-hidroxipentanóico (Compuesto No. 92),

Ácido (2R,3S)-3-Hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No.133),

Ácido (2S,3R)-3-Hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No.134),

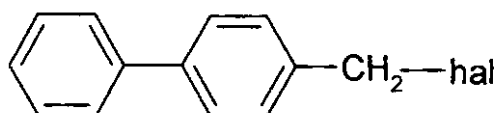
Ácido (2R,3R)-3-Hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No.135), o

Ácido (2S,3S)-3-Hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)etil]pentanóico (Compuesto No.136).

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto como se definió en la reivindicación 1 junto con un vehículo aceptable farmacéuticamente, excipientes o diluyentes.

4. Un proceso para preparar un compuesto de Formula VIII (de Formula I cuando R_1 es fenilo, A es OH, R_3 es H y $(CH_2)_n-R_{2a}$ es A") que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de Formula II

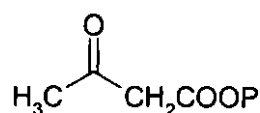


Formula II

;

en donde hal es Cl, Br o I;

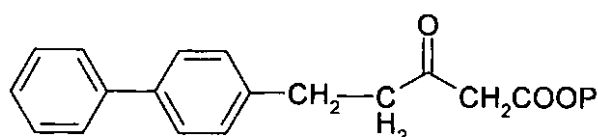
con un compuesto de la Formula III



Formula III ;

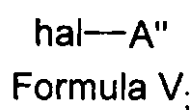
en donde P es alquilo o aralkilo seleccionado de tert-butil, etil, metil o bencilo;

para dar un compuesto de Formula IV;



Formula IV

b) hacer reaccionar a compuesto Formula IV con un compuesto de Formula V

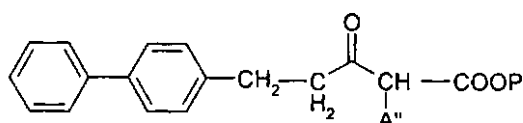


en donde:

A'' es seleccionado de $-(\text{CH}_2)_2-$ benzotrizinona; y

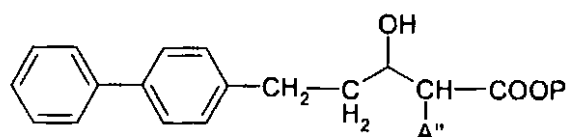
Hal o halógeno es seleccionado de Cl, Br o I;

Para dar un compuesto de Formula VI;



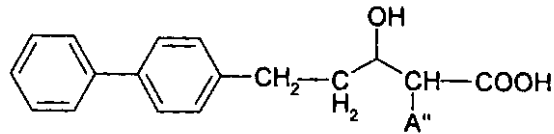
Formula VI

c) reducir un compuesto de Formula VI para dar un compuesto de Formula VII; y



Formula VII

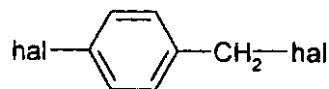
d) Desproteger un compuesto de Formula VII para dar un compuesto de Formula VIII



Formula VIII

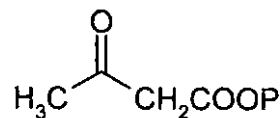
5. Un proceso para preparar un compuesto de Formula XXI (Formula I cuando R_1 es fenilo sustituido, A es OH, R_3 es H y $(CH_2)_n-R_{2a}$ es $(CH_2)_2-A'$) que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de Formula IX



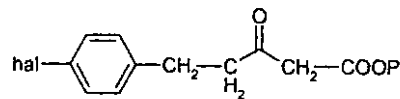
Formula IX

Con un compuesto de Formula III



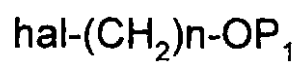
Formula III

Para dar un compuesto de Formula X;



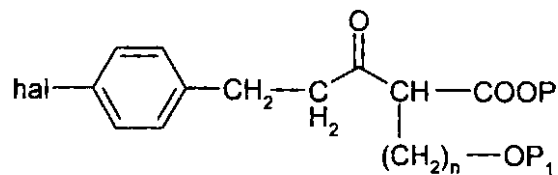
Formula X

b) hacer reaccionar un compuesto de Formula X con un compuesto de Formula XI



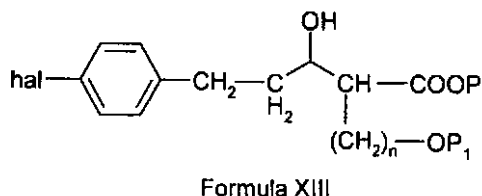
Formula XI

Para dar un compuesto de Formula XII;

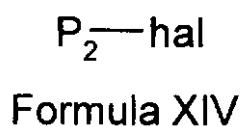


Formula XII

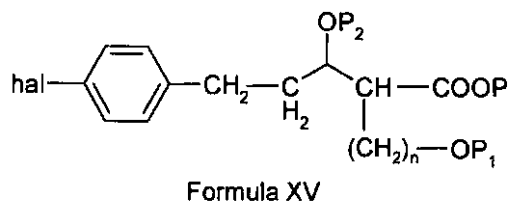
- c) reducir un compuesto de Formula XII para dar un compuesto de Formula XIII;



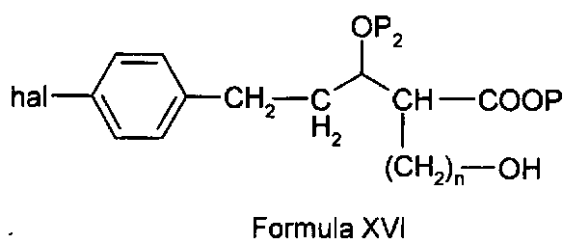
- d) hacer reaccionar un compuesto de Formula XIII con un compuesto de Formula XIV



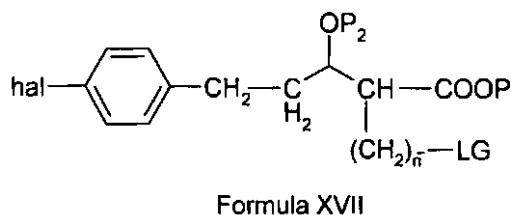
- Para dar un compuesto de Formula XV;



- e) desproteger un compuesto de Formula XV para dar un compuesto de Formula XVI;

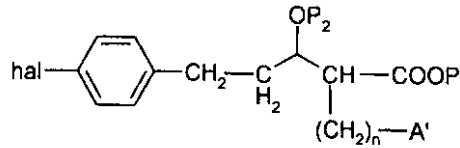


- f) convertir un compuesto de Formula XVI en un compuesto de Formula XVII



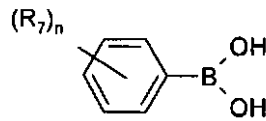
- Por reacción con un compuesto de Formula L-hal;

- g) hacer reaccionar un compuesto de Formula XVII con un compuesto de Formula M-A' o A' para dar un compuesto de Formula XVIII;



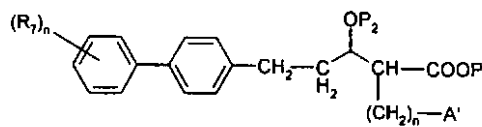
Formula XVIII

h) hacer reaccionar un compuesto de Formula XVIII con un compuesto de Formula XIX



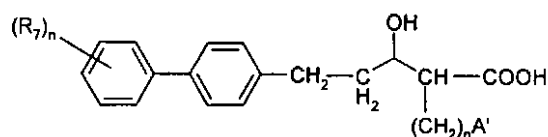
Formula XIX

Para formar un compuesto de Formula XX; y



Formula XX

i) desproteger un compuesto de Formula XX para dar un compuesto de Formula XXI



Formula XXI

en donde:

P es alquilo o aralquilo seleccionado de tert-butil, etil o metil, o bencilo;

P₁ es un grupo protector silil seleccionado de tert-butildimetilsilano, tert-butildifenilsilano o triisopropilsilano;

P₂ es aralquilo o heterociclilo seleccionado de bencilo, 4-metoxibencilo o 2,4,6-trimetoxibencilo o tetrahidropiranilo;

Hal o halógeno es Cl, Br o I;

LG es un grupo saliente tal como mesilo, tosilo o triflilo o un haluro (hal);

A' es benzotrizinona y M es un metal seleccionado de potasio, litio o sodio;

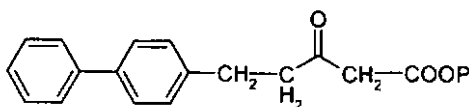
n es un entero de 1 a 5

R₇ es hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, -COOR₄, alquilo, alcoxi, acilo, tioacilo, ciano, -CHO, -OCF₃ o -CF₃;

R₄ es fenilo, F- fenilo o F- bencilo.

6. Un proceso para preparar un compuesto de Formula XXV (Formula I cuando R_1 es fenilo, A es OH, R_3 es H y $(CH_2)_n-R_{2a}$ es $(CH_2)_2-NHC(=O)R_4$) que comprende:

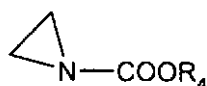
- a) hacer reaccionar un compuesto de Formula IV



Formula IV

en donde P es alquilo o aralquilo seleccionado de tert-butil, etil, metil o bencilo;

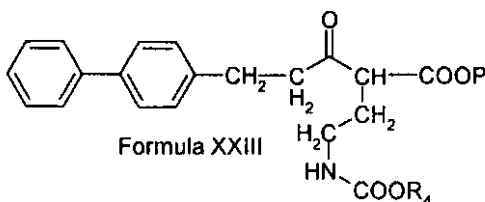
con un compuesto de Formula XXII



Formula XXII

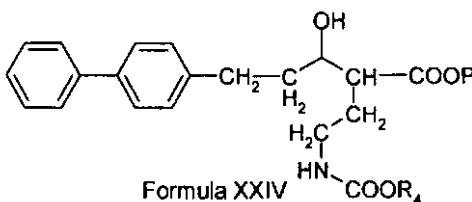
R_4 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo o cicloalquiloalquilo;

Para dar un compuesto de Formula XXIII;



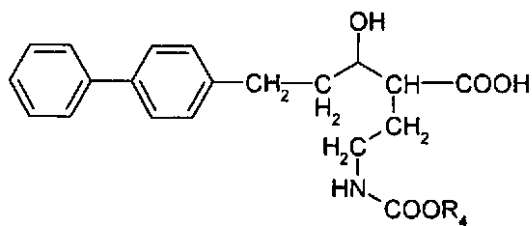
Formula XXIII

- b) reducir un compuesto de Formula XXIII para dar un compuesto de Formula XXIV; y



Formula XXIV

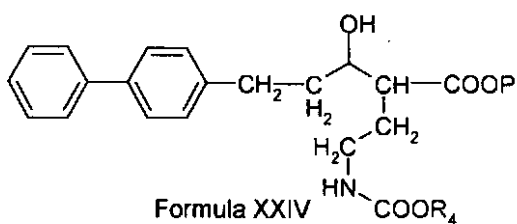
- c) desproteger un compuesto de Formula XXIV para dar un compuesto de Formula XXV



Formula XXV

7. Un proceso para preparar un compuesto de Formula XXXI (de Formula I cuando R_1 es fenilo, A es OH, R_3 es H y $(CH_2)_n-R_{2a}$ es $(CH_2)_2-NHRF$) que comprende:

- a) hacer reaccionar un compuesto de Formula XXIV

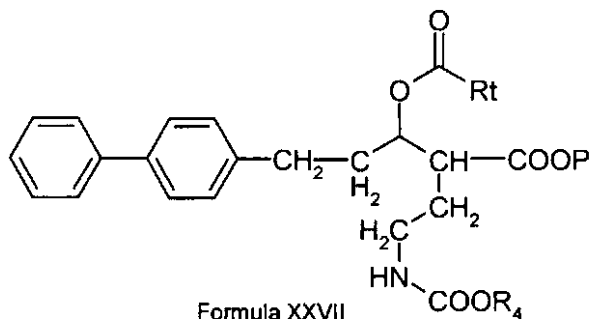


Formula XXIV

Con un compuesto de Formula XXVI:



Para dar un compuesto de Formula XXVII:



Formula XXVII

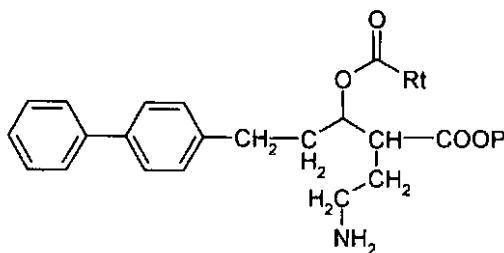
en donde:

P es alquilo o aralquilo seleccionado de tert-butil, etil, metil o bencilo,

Rt es alquilo, arilo, cicloalquilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo; y

R_4 es fenilo, F- fenilo y F-bencilo;

- b) desproteger un compuesto de Formula XXVII para dar un compuesto de Formula XXVIII:

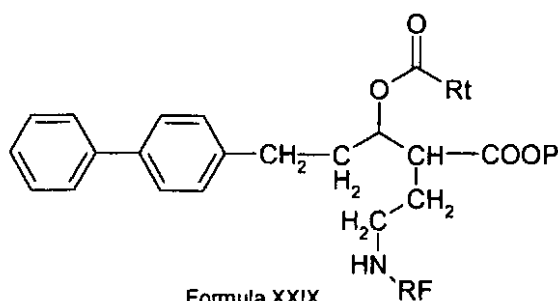


Formula XXVIII

en donde P y Rt son como se definió antes;

- c) derivar un compuesto de Formula XXVIII con un compuesto de Formula RD, en donde: RD es R_4COhal , $halCOOR_4$, R_4SO_2hal o $(R_4)N=C(=Y)$, y hal es Cl, Br o I; y Y es oxígeno o azufre;

para dar un compuesto de Formula XXIX :



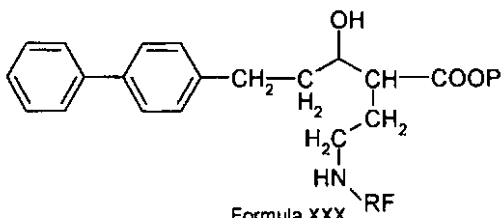
Formula XXIX

En donde:

RF es R_4CO- , R_4OCO- , R_4SO_2- o $(R_4)NH-C(=Y)-$;

Y es oxígeno o azufre;

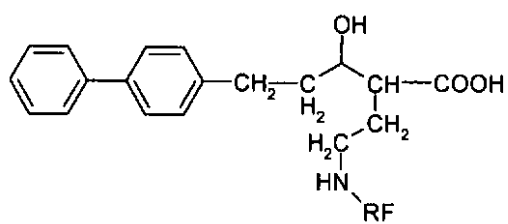
- d) desproteger un compuesto de Formula XXIX para dar un compuesto de Formula XXX



Formula XXX

En donde Rf y P son como se definió antes;

- e) desproteger un compuesto de Formula XXX para dar un compuesto de Formula XXXI:



Formula XXXI