



No. 08-116211- -00006-0000

Fecha: 2012-09-05 14:10:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 08 116211

Solicitud de Patente de invención para: **“ACIDOS CARBOXILICOS SUSTITUIDOS CON FENILAMINOBENZOXAZOL, METODOS PARA SU PRODUCCION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS”**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.10238** notificado por fijación en lista del 13 de junio de 2012, estando dentro del término legal, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486 y enuncia lo siguiente:

- “El uso de las reivindicaciones 8-10 no es patentable”.
- “La reivindicación 1 establece compuestos que no tienen sustento en el capítulo descriptivo”.

- “Adicionalmente, la solicitud solo muestra actividad terapéutica para los compuestos 29, 36, 45, 48, 82, 91, 97, 101, 129, 138 y 144 que definen m como 0 y por ende R2 no existe, X se define como $(CH_2)_2$, R1 se define como hidrogeno y R6, R7, R8, R9 y R10 se definen independientemente como H, halógeno o CF_3 ”.
- “La reivindicación 4 no es clara porque reclama nuevamente el compuesto objeto de la invención sin aportar ninguna característica técnica esencial porque se está caracterizando por su uso farmacéutico”.
- “Las reivindicaciones 6 y 7 no son concisas porque el término ingrediente activo adicional y su correspondiente definición (reivindicación 7) se realiza de manera genérica por su función y no delimita un componente en particular, definiendo opciones ilimitadas del producto farmacéutico reclamado que no encuentran soporte en el capítulo descriptivo”.

Con respecto a las objeciones de claridad realizadas por su Despacho, deseamos poner de presente lo siguiente:

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- La reivindicación 1 ha sido limitada a aquellos compuestos que se encuentran debidamente soportados en la descripción originalmente presentada. En particular, se ha limitado la definición de los radicales R1, R6, R7, R8, R9, R10, X, m de la siguiente manera:

R1 es H

R6 es CF_3 , H, Cl, Br

R7 es H, Br, Cl

R8 es Cl, H, CF_3 , Br, i-Pr

R9 es H, Cl

R10 es H, Br, Cl

X es $-(CH_2)_2-$

m es 0

Las anteriores definiciones se encuentran soportadas en los ejemplos 29, 36, 45, 97, 92, 129, 138, 48 y 144 de la descripción de la presente solicitud.

- Las reivindicaciones 4, 8, 9 y 10 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.
- Con respecto a las objeciones formulada a las reivindicaciones 6 y 7 en relación con que las mismas no son claras, concisas y el término ingrediente activo adicional se realiza de manera genérica por su función y no delimita un componente en particular, deseamos poner de presente que no compartimos la opinión del Señor Examinador. Lo anterior, debido a que la reivindicación 1 ha sido limitada significativamente a aquellos compuestos que se encuentran soportados en el pliego descriptivo de la presente solicitud y dichas reivindicaciones dependen de la reivindicación 1. Adicionalmente, es importante resaltar que para una persona versada en la materia, con sus conocimientos en el área de estudio, son claros aquellos ingredientes activos adicionales con los cuales pueden ser combinados los compuestos de formula (I). En efecto, es una práctica común en patentes reivindicar el compuesto de una invención en combinación con otros ingredientes activos adicionales, tal como se hace en la reivindicación 6 de la presente solicitud e incluir una reivindicación subsecuente en la cual los ingredientes activos adicionales son limitados a grupos de compuestos específicos (tal como la reivindicación 7). A este respecto, se pone de presente que la Oficina de Patentes Europea recientemente ha otorgado la patente No. EP 2 024 347 B1 y las reivindicaciones 4-5 se consideraron claras, novedosas e inventivas.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo

reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro y conciso.

Novedad

Su Despacho concluye que el documento US6593354 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud de patente. En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 16 de la Decisión 486:

“Artículo 16. - Una invención es nueva cuando no está 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, por una utilización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”.

De lo anterior, es claro que para determinar si una invención es novedosa o no, el examinador de patentes debe comparar la invención frente al estado de la técnica con el fin de determinar si existe alguna diferencia.

De modo que, si se demuestra que existe al menos una característica técnica de la invención que no ha sido divulgada en el documento citado como el estado de la técnica más cercano se debe tener por superada la objeción por novedad toda vez que para que un documento pueda afectar la novedad de la presente solicitud de patente, dicho documento debe revelar todas las características técnicas reivindicadas en la presente invención.

En la nueva reivindicación 1, la definición de los radicales R1, R6, R7, R8, R9, R10, X y m ha sido limitado de la siguiente manera:

R1 es H

R6 es CF₃, H, Cl, Br

R7 es H, Br, Cl

R8 es Cl, H, CF₃, Br, i-Pr

R9 es H, Cl

R10 es H, Br, Cl

X es -(CH₂)₂-

m es 0

Asimismo, en la reivindicación 1 se señala que el compuesto ácido 3-(2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-propanoico el cual es mencionado en el ejemplo 20 de D1, se encuentra excluido dentro de las definiciones de los compuestos acá reivindicados.

D1 divulga compuestos benzoxazoles sustituidos de acuerdo con la formula la (reivindicación 1) que modulan la interacción del ligando VCAM-1 con su receptor de la integrina VLA-4 (ver columna 1, líneas 51-53 y columna 2). Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias (columna 38, líneas 59-60). El ejemplo 20 y el compuesto A25 (columna 17) divulgan un compuesto ácido 3-(2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-propanoico, el cual es un producto de partida en el proceso para preparar los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de D1 (ver ejemplo 6: el ácido 3-(2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-propanoico es empleado para preparar el ácido (R)-3-{4-[3-(2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-propanoilamino]fenil}-butanoico). D1 no divulga ninguna actividad farmacológica del ácido 3-(2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-propanoico.

Al comparar las características esenciales de la presente invención con la materia de invención revelada en el documento D1, se observa que a pesar de que D1 se refiere a compuestos benzoxazoles sustituidos, dicho documento no anticipa los compuestos acá reivindicados toda vez que no anticipa todas las características técnicas estructurales de los mismos (definiciones de X, R1, R6, R7, R8, R9, R10 y m) tal como lo hace la presente solicitud de patente.

En consecuencia, la invención reclamada en el pliego reivindicatorio se debe tener como novedosa frente a D1, por cuanto todas las características técnicas de los compuestos de formula (I) de la reivindicación independientemente 1 de la presente solicitud no se encuentran anticipadas por dicho documento.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos US6593354 (D1) y WO91/19702 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

“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”.*

Así entonces, es claro que en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, el documento citado D1 debería revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin, el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dicho documento (el estado de la técnica más cercano), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

De conformidad con el anterior artículo, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención posee nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento D1:

El problema técnico planteado en la presente solicitud es la necesidad de proporcionar compuestos útiles para tratar la hiperglucemia y la diabetes. Este problema es precisamente el que soluciona la presente invención, toda vez que proporciona compuestos de fórmula (I) y composiciones que los contienen que presentan los efectos deseados.

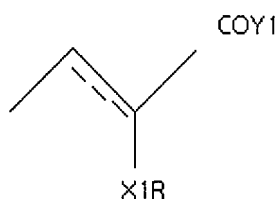
De acuerdo con el Señor Examinador, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D2 consiste en que los compuestos

reclamados: el anillo benzoxazol esta sustituido con un grupo aminofenil, no está presente la sustitución O-etil en la posición 2 del ácido propiónico y los radicales R6 a R10 no corresponden a F, CL y alquilo C1-C6. Asimismo, el Examinador señala que (i) las anteriores diferencias no proporcionan un efecto adicional a lo enseñado en D2 por cuanto la actividad hipoglimeciante ya es enseñada por los compuestos divulgados en D2 y (ii) que una persona versada en la materia estaría motivada en sustituir el anillo benzoxazol con un grupo aminofenil y excluir la sustitución O-etil en la posición 2 del ácido propiónico, de conformidad con las enseñanza del documento D1, en de los compuestos divulgados por D2.

A este respecto, deseamos aclarar que D2 divulga cuatro formulas básicas que tienen una amplia variedad en la selección de los grupos funcionales:

1. Formula (I), en donde A es benzo-dihidropiran (n=1)
2. Formula (I), en donde A es benzo-dihidrofuran (n=0)
3. Formula (I), en donde A es benzoxazol
4. Formula (II)

Dichas formulas comprenden anillos de 5 a 6 miembros (conteniendo X y Y) y un grupo con la siguiente estructura (el cual de ahora en adelante se mencionará como grupo carbonil-alquilo 2-sustituido).



A partir de las enseñanzas de D2, una persona versada en la materia no se vería motivada a obtener los compuestos de la presente solicitud por las siguientes razones:

- (i) De acuerdo con D2, el benzofurano y el dihidrobenzopirano son los grupos preferidos de A en lugar de la estructura benzoxazol (ver página 8, primer párrafo). Lo anterior, alejaría a una persona versada en la materia a seleccionar compuestos de la fórmula 3.

- (ii) El grupo carbonil-alquilo 2-sustituido puede corresponder al grupo estructural del ácido carboxílico de los compuestos acá reivindicados. Sin embargo, D2 divulga una amplia definición para Y1 a partir de la cual una persona versada en la materia debe seleccionar el grupo "hidroxi" para obtener la función carboxílica de los compuestos reivindicados. D2 no proporciona enseñanza o sugerencia alguna que motive a una persona versada en la materia a seleccionar de forma específica el grupo hidroxilo entre las demás definiciones y por lo tanto, una persona versada en la materia no se vería motivada a seleccionar el mismo a partir de las enseñanzas de dicho documento.
- (iii) Aunque una persona versada en la materia seleccionara el grupo hidroxilo para Y1, no se obtendrían los compuestos acá reivindicados. Lo anterior, por cuanto el grupo carbonil-alquilo 2-sustituido comprende en la posición 2 el grupo X1R. X1 puede ser seleccionado de los grupos O, S, SO y SO₂. De modo que, a partir de D2 es claro que X1 no podría ser hidrógeno y en consecuencia, el grupo carbonil-alquilo 2-sustituido no podría representar un ácido carboxílico.
- (iv) Los compuestos de la presente solicitud comprenden un grupo de enlace (-NR1-) entre el oxazol y el anillo fenilo. De acuerdo con D2, el grupo de enlace entre el anillo de 5-6 miembros y la característica 'A' es un grupo metileno (-CH₂-) que no puede comprender nitrógeno (ver página 6, fórmula (I)). Incluso en la fórmula (II) (que no comprende una estructura benzoxazol), el grupo de enlace no puede comprender un nitrógeno (característica W puede ser seleccionada de O, CO, CH₂, CHOH, CH=CH; ver página 7). En consecuencia, a diferencia de la presente invención, D2 no enseña o sugiere un grupo de enlace comprendiendo un nitrógeno.

Así entonces, una persona versada en la materia no se vería motivada a emplear las enseñanzas de D2 con el fin de obtener los compuestos acá reivindicados.

Adicionalmente, deseamos poner de presente que D2 menciona la actividad hipoglicemia pero no proporciona datos experimentales que sustenten dicha actividad (ninguno de los ejemplos de D2 demuestra dicha actividad).

De otro lado, vale la pena resaltar que el documento D1 menciona el ácido 3-(2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-propanoico como un compuesto de partida para obtener los compuestos farmacéuticamente activos allí descritos. D1 describe unos métodos de ensayo (columna 66, columna 68), pero el valor de dichos métodos de ensayo al parecer no son claros por cuanto se relacionan solamente con la posible modulación de la adhesión de la célula. Además, dichos métodos de ensayo se relacionan solamente con VLA4 que corresponde a un modo de acción diferente en comparación con los compuestos acá reivindicados. En consecuencia, D1 menciona de forma especulativa que los compuestos allí descritos presentan una actividad farmacológica pero no presenta datos que demuestran dicha actividad.

Igualmente, ponemos de presente que al combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 una persona versada en la materia no obtendría los compuestos acá reivindicados. Lo anterior, por cuanto D2 no demuestra la actividad farmacológica de los compuestos allí descritos, una persona versada en la materia no se vería motivada a seleccionar las características estructurales específicas de los compuestos de D1 y aplicar dichas características a los compuestos de D2 (i.e. la ausencia de un sustituyente en la posición 2 en el ácido propionico), seleccionar las estructuras restantes de forma apropiada y predecir un efecto en la reducción del azúcar en la sangre y en el tratamiento de la diabetes sin experimentación alguna.

En efecto, debido a que en los documentos D1 y D2 no existe ninguna enseñanza o sugerencia que motive a una persona versada en la materia a seleccionar el grupo hidroxilo de Y1, emplear un grupo de enlace conteniendo nitrógeno, la sustitución del anillo benzoxazol con un grupo aminofenil en lugar de un grupo bencilo, la ausencia de la sustitución O-etil en la posición 2 del ácido propionico y la sustitución del anillo fenil con radicales H, F, Cl y alquilo C1-C6 con el fin de presentar un efecto en la reducción del azúcar en la sangre (debidamente soportado y demostrado), tal como lo hace la presente solicitud, la materia divulgada en la presente solicitud se debe tener como inventiva frente a dichos documentos.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2 citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener los compuestos acá reivindicados toda vez que no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de los mismos, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la presente invención. Lo anterior, si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte, que en el presente caso son D1 y D2.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30, 16 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Usaquén

T.P.A. No. **70.819** del Consejo Superior de la Judicatura

Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

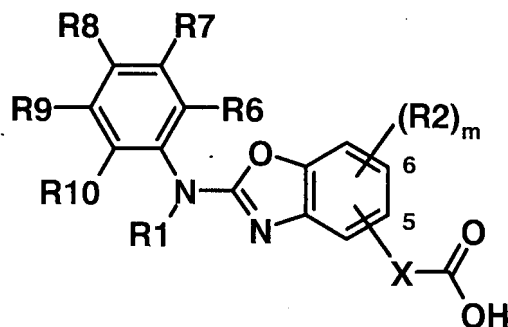
Teléfono: 756 0770

Bogotá, D.C.
MCA/

05 JUL. 2012

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que los significados son

R1 es H

R6 es CF₃, H, Cl, Br

R7 es H, Br, Cl

R8 es Cl, H, CF₃, Br, i-Pr

R9 es H, Cl

R10 es H, Br, Cl

X es -(CH₂)₂-

m es 0

en donde, el ácido 3-(2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-propanoico se encuentra excluido.

2. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1.

3. Un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos de la reivindicación 1.

4. Un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según la reivindicación 1 y al menos un ingrediente activo adicional.

5. Un producto farmacéutico según la reivindicación 4, que comprende como ingrediente activo adicional uno o más antidiabéticos, ingredientes activos hipoglucémicos, inhibidores de HMGCoA reductasa, inhibidores de absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, agonistas de PPAR delta, fibratos, inhibidores de MTP,

inhibidores de absorción de ácido biliar, inhibidores de CETP, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de la lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP-citrato liasa, inhibidores de escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína (a), agonistas del receptor de HM74A, inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, inhibidores de glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón, activadores de glucocinasa, inhibidores de gluconeogénesis, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4), inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B, moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2, inhibidores de lipasa sensible a hormonas, inhibidores de acetil-CoA carboxilasa, inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinas, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa-3 beta, inhibidores de la proteína cinasa C beta, antagonistas del receptor de endotelina A, inhibidores de I kappaB cinasa, moduladores del receptor de glucocorticoides, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de β 3, antagonistas del receptor de CB1, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de reabsorción de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento, compuestos que liberan la hormona del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de DA, inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.

6. Un procedimiento para elaborar un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según la reivindicación 1, que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y convertir esta mezcla en una forma adecuada para su administración.