

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-258866- -5	FECHA: 2015-07-02 10:15:59
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 13-258866- -5
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 430
 Oficio: 7383
 Folios: 6

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/035832				
Fecha de Presentación Internacional	30/04/2012				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N° 13-258866-00000-0000	31/ Octubre /2013
Reivindicaciones:	Radicado N° 13-258866-00000-0000	31/ Octubre /2013
	Radicado N° 13-258866-00004-0000	30/Abril/2015
Respuesta de la solicitante:	Radicado N° 13-258866-00004-0000	30/Abril/2015
Prioridad:	IN 1272/DEL/2011	30/Abril/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

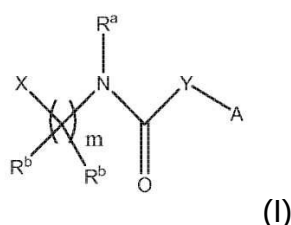
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las

cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 13-258866-00004-0000).

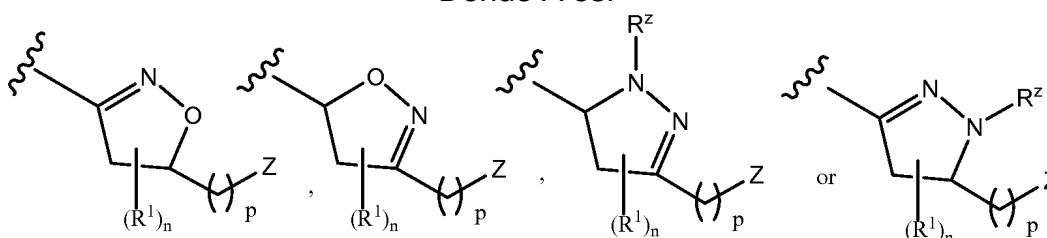
Título de la solicitud: "ISOXAZOLINAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos que presenten actividad como inhibidores selectivos de MMP-13, útiles para el tratamiento de enfermedades.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I):



Dónde A es:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/422.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1. Las reivindicaciones 1 y 10 no son claras porque el término "isómeros" es impreciso, ya que se entiende como cualquier compuesto que comprenda la misma proporción de elementos por molécula, es decir que comparta la fórmula molecular con los compuestos solicitados, sin importar si comparten características estructurales o no.
2. La reivindicación 1 no es clara porque al establecer el valor de "n" como 0, se entiende que el sustituyente R¹ no se encuentra presente, sin embargo se establece que corresponde a metilo.
3. Las reivindicaciones 1-11 no son claras porque el término "opcionalmente sustituido" es impreciso, lo cual impide la comparación con el estado de la técnica.
4. La reivindicación 11 no es clara ya que al ser una composición farmacéutica es necesario definir la identidad de sus componentes de acuerdo a su estructura, nombre IUPAC o Denominación común internacional, y no de acuerdo a su función o actividad. En este orden de ideas el término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" no es adecuado para definir una característica. Adicionalmente la reivindicación debe definir las proporciones o concentraciones de los componentes que la conforman.
5. Las reivindicaciones 1 y 11 no están sustentadas en la descripción porque no se presenta desarrollo de hidratos de los compuestos que se reclaman, se sugiere eliminar este término del capítulo reivindicatorio.

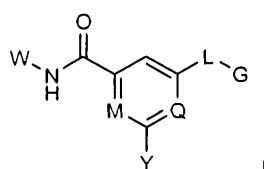
Se sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones correspondientes, definiendo los compuestos reclamados usando las características técnicas esenciales que lo delimitan, sin hacer uso de términos imprecisos.

5. Determinación del Estado de la Técnica

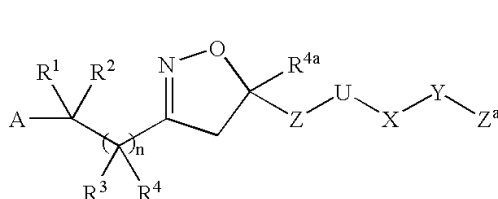
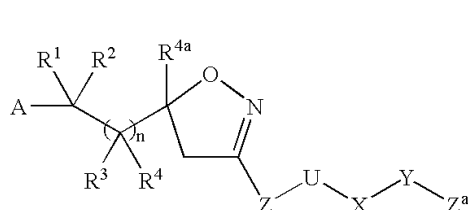
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: abril 30 de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2009016498	Pyrimidine and pyridine derivatives and their pharmaceutical use and compositions	05/Febrero/2009
D4	US 20040122005	Isoxazoline derivatives as inhibitors of matrix metalloproteinases and/or TNF-alpha converting enzyme	24/Junio/2004

El documento D1¹ divulga compuestos derivados de piridina y pirimidina con capacidad inhibitoria sobre metaloproteasas de matriz (Pág. 1, líneas 3-4), que corresponden a la formula I (Pág. 2, líneas 20-23).



El documento D4² divulga compuestos derivados de isoxazolina como inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP) o de la convertasa de TNF- α (TACE), o una combinación de ellos y sus usos (Pág. 1, Párr. [0002]). Los compuestos divulgados por el documento D4 corresponden a la formula I y II (Pág. 2, Párr. [0022]).



6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

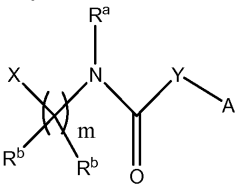
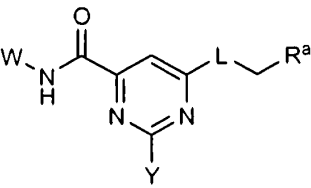
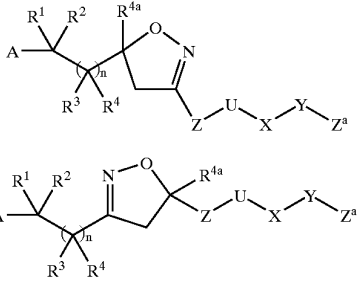
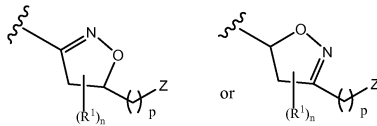
Nivel inventivo (Art 18 D486)

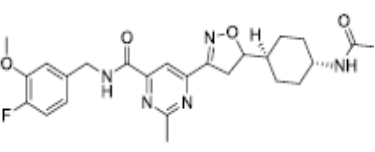
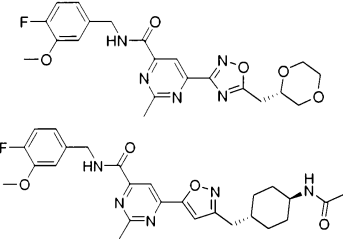
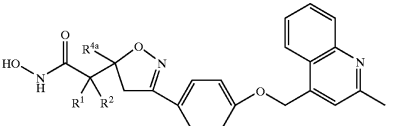
1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009016498A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20090205&DB=&locale=en_EP

2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2004122005A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20040624&DB=EPODOC&locale=en_EP

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto caracterizado porque es de fórmula (I) o isómeros, estereoisómeros, hidratos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde (...)” (Radicado N°. 13-258866-00004-00000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D4
Un compuesto caracterizado porque es de fórmula 1 	 IIA (Pág. 475, Reivindicación 12)	Un compuesto de formula I o II, o un estereoisómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:  Dónde: U se selecciona de un grupo que incluye -C(O)NR^{a1} (Pág. 35, Reivindicación 1)
A: es  Donde n y p son 0	L es heteroarilo de 5 miembros (Reivindicación 1)	Isoxazolina
Z: -C≡N, fenilo, piridinilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrazolilo, tienilo, 1,4-dioxanilo, piridonilo, pirimidilo, tiadiazolilo, imidazolilo, tetrahidropiranilo, pirazinilo, piridazinilo, piridonilo, o piridazinonilo.	R^a es alquilo C1-6, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, cicloalquilo de 3-8 miembros, opcionalmente sustituido	(C(R³)(R⁴))_nC(R¹)(R²)-A: Donde n es 0,1 o 2 A es -C(O)NHOH, -C(O)NHOR⁵, -C(O)NHOR⁶, -N(OH)COR⁵, -N(OH)CHO
Y: piridinilo o 2-metil-pirimidinilo	Piridimidilo	Z: es un carbociclo C₃₋₁₃ sustituido, o un heterociclo de 5-14 miembros, que incluyen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, S(O)_p, opcionalmente sustituido con R_b

Características esenciales	D1	D4
(C(R^b))_m-X: Donde m es 0,1 o 2 R^b: H, CF₃, (C₁-C₃)alquilo o (C₃-C₆)cicloalquilo opcionalmente sustituidos, X: fenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2-metilbenzoxazolilo, 1,4-benzodioxanilo, benzo[1,4]oxazin-3-onilo, piridinilo, N-metil-2-piridonilo, naftiridinilo, 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo	W: Fenil-alquilenilo(C₁₋₆), piridinilo alquilenilo(C₁₋₆), o heteroarilo alquilenilo(C₁₋₆) de 9 miembros susustituido	X-Y-Z^a: X se selecciona de un grupo que incluye alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo Y está ausente o es O, NRa1, S(O)_p o C(O) Z^a es un carbociclo C₃₋₁₃ sustituido, o un heterociclo de 5-14 miembros, que incluyen 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, S(O)_p, opcionalmente sustituido con R^c
R^a: -H o alquiloC₁-C₃	-H	No se menciona
R¹: metilo	No se menciona	No se menciona
 G. 1. 44	 (Pág. 247, Ej. 151-152)	 (Pág. 28, Párr. [418], Tabla 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la solicitud definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de piridina y pirimidina, como inhibidores de metaloproteasas de matriz, útiles para tratar enfermedades relacionadas con las mismas, particularmente MMP-13, (Pág. 50 líneas 5-7), los cuales corresponden a la formula (IIA) (Pág. 7, líneas 25 – 30).

La diferencia entre la solicitud, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1, consiste en que los compuestos de la solicitud comprenden un anillo de isoxazolina (no aromático) mientras que aquellos divulgados en D1 comprenden otro tipo de anillos como isoxazol o tetrazol.

No existe evidencia de que la introducción de un anillo de isoxazolina conlleve a un efecto técnico inesperado en la actividad inhibitoria sobre MMP-13, teniendo en cuenta el rango de valores de IC₅₀ de la solicitud que se encuentra entre 10 nM y >1 µM (Pág. 295-296) y los valores de los compuesto del documento D1 se encuentra en el orden de 10 µM (Pág. 63, líneas 1-3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede considerar como la necesidad de proporcionar compuestos alternativos que actúen como inhibidores de MMP-13.

Sin embargo, compuestos que comprenden anillos de isoxazolina útiles como agentes inhibidores de metaloproteasas se encuentran divulgados en el documento D4, el cual se refiere a derivados de isoxazolina útiles como inhibidores de metaloproteasas de

matriz (MMP) o convertasa de TNF- α , los cuales presentan valores de IC₅₀ entre 0.01 μ M y 1 μ M (Pág. 32, Párr. [0438]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, introduciría un anillo de isoxazolina de acuerdo a lo mostrado en D4, para obtener compuestos alternativos a los divulgados en D1, llegando así a reivindicación 1 por lo que la materia allí reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2 - 11 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:

Las reivindicaciones 1-11 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2009016498	1-11	Nivel inventivo
D4	US 20040122005	1-11	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos de la solicitante

Con respecto a las objeciones referidas a la novedad de la solicitud, la solicitante argumenta que *“los compuestos de la presente invención, tal y como son reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado, no son anticipados de ninguna manera por las revelaciones del documento D2 o del documento D3”*.

A este respecto, se aclara que teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, esta Oficina considera superada la objeción por novedad con respecto a los documentos D2 y D3, tal como lo menciona la solicitante.

La solicitante afirma que el *“las enseñanzas del documento D1, de ninguna manera pueden conducir a las estructuras particulares de los compuestos de la invención, tal y como son reclamados dentro del capítulo reivindicatorio modificado”*.

Se aclara que la afirmación de la solicitante se considera fundamentada, porque el documento D1 no anticipa por sí solo todas las características técnicas esenciales de los compuestos actualmente reclamados.

Finalmente, con el fin de proporcionar un estudio de patentabilidad acorde al objeto de la solicitud, se realizó una segunda búsqueda, en la que se encontró el documento D4, el cual suple las deficiencias del documento D1, por lo que se considera que la combinación de las enseñanzas de estos dos documentos afectan el requisito de nivel inventivo de la actual solicitud, tal como se explicó anteriormente.

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 (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-07-07

Elaboró: Ruth Andrea Rodriguez
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA No de Radicación: 13-258866-00004-0000						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA						
Palabras clave utilizadas		Isoxazolines MMP inhibitors				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		A61K 31/422				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Patbase		Google patents			Espacenet	
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
PCT	21/07/12	WO2010070068				X
		US20093123305				X
		US2010279999				X
		US2004067985				X
		US2006173021				X
		US2007259874				X
EPO	29/08/14	WO2010084067				X
		WO2009112275				X
		EP2186804				X
		WO2007070606				X
		WO2009016498	1-11	Nivel Inventivo	X	
		Synthesis of 5-(Thiazol-5-yl)-4,5-dihydroisoxazoles from 3-Chloropentane-2,4-dione				X
USPTO	06/05/13	US7166609				X
		US2005004111				X
		US2007155739				X
		US7125870	1-11	Nivel Inventivo	X	
	14/05/14	US2009143410				X
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
US 2004167120						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS						
Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
NA						

CRITERIOS DE BÚSQUEDA

3) Family number: 30608250 (US2004167120A)

Similar • Translate • Full-text • Status • Citations

Title: [EN] Novel Pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid diamides for selectively inhibiting collagenases

Abstract: Source: US2004167120A [EN] Pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid diamides of the formula I are suitable for selectively inhibiting collagenase (MMP 13). The pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid diamides can therefore be used for treating degenerative joint diseases.

Classifications: [Classification Explorer](#)

International (pc esp: A61K31/50 A61K31/505 A61K31/506 A61K31/53 A61K31/5377 A61K31/538 A61K31/54 A61K31/541 A61P1/02 A61P17/02 A61P19/00 A61P19/02 A61P19/04 A61P19/08 A61P21/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00 A61P43/00 C07D239/28 C07D239/54 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12 C07D405/14 C07D405/16 C07D409/12 C07D409/14 C07D413/12 C07D413/14 C07D417/12 C07D417/14 (AdvancedInvention);

C07D239/28 C07D401/12 C07D405/12 (Advanced/Non-invention)

A61K31/50 A61K31/53 A61K31/54 (Core/Invention);
A61K31/505 A61B19/00 C07D239/28 (Core/Non-invention)

A61K A61P C07D (Subclass/Invention):

A61K A61P C07D (Subclass/Invention);
A61K A61P (Subclass/Non-invention)

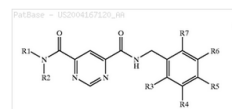
International (IPC 1-7): A61K31/505 A61K31/506 A61K31/55 A61P19/00 A61P35/00 A61P37/00

C07D403/14 C07D405/12 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/12 C07D413/14 C09J7/02

CPC: C07D239/28 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/12 C07D413/14 C07D471/04

European: C07D239/28 C07D401/12 C07D403/12 C07D405/12 C07D405/14 C07D409/14 C07D409/14R C07D413/12 C07D413/14 C07D471/04
 IIS: 514/217.06 514/217.06R 514/226.8 514/227.5 514/228.8 514/231.5 514/241 514/256 514/256S 540/601 540/601S 540/606 544/106 544/333 544/333S 544/335 544/53 544/56 544/63 544/88 544/98

US: 514/217.06 514/2



4) Family number: 42245257 (US2004122005A)

Similar • Translate • Full-text • Status • Citations

Title: [EN] Isoxazoline derivatives as inhibitors of matrix metalloproteinases and/or TNF-alpha converting enzyme

Abstract: Source: US20041220054 [EN] The present application describes novel **isoxazoline** of formula I or II or pharmaceutically acceptable salt or prodrug forms thereof, wherein A, R<1>, R<2>, R<3>, R<4>, Z, U, X, Y, Z<a>, and n are defined in the present specification, which are useful as inhibitors of matrix metalloproteinases (**MMP**), TNF-alpha converting enzyme (TACE), or a combination thereof.

Classifications: [Classification Explorer](#)

International (IPC 8-9): A01N47/40 A61K31/44 A61K31/496 A61K31/5377 A61K31/541 C07D413/02 C07D417/02 C07D453/02 (Advanced Invention);

A61K (Subclass/Invention)

International (IPC 1-7): A61K31/44 A61K31/496 A61K31/5377 A61K31/541 C07D413/02 C07D417/02 C07D453/02
CPC: C07D413/12 C07D413/14

CPC: C07D413/12 C07D413/14
European: C07D413/13 C07D413/14

European: C07/D413/12 C07/D413/14
 US: 514/227.8 514/227.800P 514/235.2 514/235.5 514/235.500S 514/253.07 514/254.04 514/254.040S 514/307 514/326 514/326S 514/339 514/378 514/378S 544/128 544/137 544/137S 544/363 544/367 544/367S 544/60 544/60S 546/175 546/309 546/309S 548/240 548/240S

Family: [Family Explorer](#)

Publication number	Publication date	Application number	Application date	Links
AU200301903 AA	20040603	AU20030301903	20031030	 
AU200301903 AH	20040603	AU20030301903	20031030	 
US2004122005 AA	20040624	US20030697545	20031030	 
US7125870 BB	20061024	US20030697545	20031030	 
WO0443349 A2	20040527	WO2003US34391	20031030	 
WO0443349 A3	20040930	WO2003US34391	20031030	 

Priority: Priority Map

US20020424293P 20021106 WO2003US34391 20031030 US20030697545 20031030

Assignee(s): (std): MADUSKUIE THOMAS P : MERCER STEPHEN E : SQUIBB BRISTOL MYERS CO : XUE CHU BIAO

