

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 09-017757- -00010-0000**Fecha: 2013-02-14 14:13:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13**Ref: Expediente No. 09-017757****Solicitud de registro de patente de invención denominada****"INHIBIDORES DE LA METALOPROTEINASA MATRIZ"****Solicitante: RANBAXY LABORATORIES LIMITED**

Yo **Juanita Acosta Gómez**, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio No. **17634** que fue notificado por fijación en lista el 9 de Octubre de 2012.

La prórroga para responder con la correspondiente sustitución de poder a mi favor fueron radicadas con memorial del 04 de Enero de 2013, y obra en el expediente.

1. Respecto a la Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486, literal D)

El examinador considera que el objeto de las reivindicaciones 10 y 11 no es patentable de acuerdo con el artículo citado puesto que se refieren a un método terapéutico. Por esta razón, se han eliminado las reivindicaciones 10 y 11.

2. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 5 del oficio No. **17634**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *Las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6 no son claras ni concisas debido a que al definir todos los sustituyentes se emplean expresiones muy generales tales como "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo", "arilo", "heterociclilo", "heteroarilo", "aralquilo", "alcoxi", "ariloxi", "alquenoxi", "alquiniloxi", "heteroarilalquilo", "cicloalquilalquilo", "heterociclo de 5 o 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos de O, N o S", de manera tal que se obtienen muchísimas posibilidades de sustitución, lo cual genera una alta complejidad para los*

compuestos a reclamar en esta invención y por lo tanto, no se puede obtener un alcance certero de lo que se desea proteger. Se sugiere limitar la solicitud a una generalización razonable, de tal manera que en esta solicitud de invención se protejan los compuestos de real interés para el inventor. Se sugiere realizar dichas limitaciones para todos los sustituyentes de acuerdo a los compuestos soportados dentro del capítulo descriptivo, teniendo en cuenta lo sugerido dentro del párrafo anterior, como se muestra en la siguiente tabla:

Sustituyente	Soportado en la descripción
R ¹	Piridina, fenil, pirazol, tetrazol, pirimidina
Q	Fenil, piridina, tiofeno o está ausente
R ²	Benzotriazina, isoindol, quinazolina, 8-azaespirodecano
A	OH
R ³	H
N	2
Sustituyentes de R ¹	Metil, etil, butil, isobutil, metoxi, F, Cl, oxo
Sustituyentes de R ²	Oxo, t-butil

- Las reivindicaciones 3, 5, 7, 15 y 25 no son concisas porque desean proteger demasiados compuestos derivados de la estructura principal. Se solicita disminuir la cantidad de compuestos específicos a una cifra mucho más reducida, los cuales realmente sean de legítimo interés para el inventor, es decir, que realmente representen una solución al problema planteado en esta invención. Además, un factor que le quita concisión a estas reivindicaciones es la de repetir el compuesto estructural, pero cambiando las posibilidades de enantiómero. Para esto, se sugiere colocar solamente la estructura del compuesto e incluir la frase "con todos sus posibles enantiómeros e isómeros", preferiblemente al final de cada reivindicación.
- Para la reivindicación 13 se sugiere omitir o cambiar la palabra "uso", dado que la intención de esta reivindicación es proteger el compuesto intermediario para los posteriores condensaciones, pero, en el caso donde se cita un uso, la reivindicación pierde su patentabilidad.

- *Para las reivindicaciones 14, 16, 18, 20, 22 y 24, se solicita citar los reactivos utilizados en cada paso y las respectivas condiciones a las que se llevan a cabo las reacciones de los procesos sintéticos descritos en estas reivindicaciones.*

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Las reivindicaciones 1, 2, 4 y 6 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.
- La reivindicación 25 (nueva reivindicación 2), define quince compuestos, los cuales se encuentran todos soportados en el capítulo descriptivo. Al incluir en la reivindicación el nombre y número de cada uno de los compuestos, se considera que esta sí es concisa. Por otro lado, las reivindicaciones 3, 5, 7 y 15 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- La reivindicación 13 fue eliminada del capítulo reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 14, 16, 18, 20 y 22 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Por otro lado, la reivindicación 24 (nueva reivindicación 1) ha sido modificada incluyendo en esta los reactivos utilizados en cada paso y las respectivas condiciones a las que se llevan a cabo las reacciones de los procesos sintéticos definidos.

3. Con respecto a la Unidad de Invención (Art 25 D 486)

El Examinador considera que la presente solicitud no cumple con el requisito de Unidad de Invención, porque en esta se identifican 9 Grupos Inventivos, los cuales no generan un Concepto Inventivo Común.

Teniendo en cuenta lo anterior, se ha decidido limitar la presente solicitud únicamente al Grupo Inventivo No. 9: Un proceso para obtener compuestos de Fórmula XX, cuyos intermediarios son compuestos de las fórmulas LXVII a LXXV, de acuerdo con las reivindicaciones 24 (nueva reivindicación 1) y 25 (nueva reivindicación 2).

Es relevante mencionar que se realizará la presentación de dos (2) divisionales para los Grupos Inventivos 1 y 2.

4. Con respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

Novedad Solicitud Principal (Grupo inventivo 9)

En los numerales 8, 9 y 10 del oficio citado, ese Despacho concluye que las reivindicaciones 1 a 9 de la presente solicitud de patente carecen de novedad frente a las enseñanzas del documento **WO 2005/026120 (D1)** y las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 9 carecen de novedad frente a las enseñanzas del documento **WO 2006/090235(D2)**.

Como fue mencionado anteriormente, la presente solicitud fue reducida al Grupo Inventivo 9, el cual incluye únicamente las antiguas reivindicaciones 24 y 25. A partir del Examen de Patentabilidad es posible deducir que estas reivindicaciones cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo dado que su materia a proteger no está incluida en el estado de la técnica.

Novedad Divisional 1 (Grupo Inventivo 1)

En los numerales 8, 9 y 10 del oficio citado, ese Despacho concluye que las reivindicaciones 1 a 9 de la presente solicitud de patente carecen de novedad frente a las enseñanzas del documento **WO 2005/026120 (D1)** y las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 9 carecen de novedad frente a las enseñanzas del documento **WO 2006/090235(D2)**.

El grupo inventivo 1 comprende únicamente las reivindicaciones 1 a 3, 8 y 9. Las reivindicaciones 1 y 8 fueron eliminadas y la reivindicación 1 (anteriormente la 2), fue modificada. Se considera que la nueva reivindicación 1 es novedosa y posee nivel inventivo sobre D1 puesto que este último solo ilustra la preparación de compuestos racémicos mientras que la presente solicitud expone compuestos quirales. Adicionalmente, los compuestos objeto de la divisional 1 difieren de aquellos en D1 y D2 puesto que en los primeros, el radical Q puede ser reemplazado por 5 ó 6 miembros tipo heteroaril-piridina, tienilo o furanilo. En contraste, en D1 y D2 la posición Q es únicamente reemplazada por un anillo fenil

y en ningún momento se nombra la posibilidad de modificar los compuestos reivindicados para que lleguen a los indicados en la presente solicitud.

Así mismo, D1 no menciona en ninguna parte del documento que los compuestos indicados en la presente solicitud tengan como efecto técnico la inhibición dual del MMP 9/12. Por las razones mencionadas anteriormente, se puede dar por superada la objeción a la novedad de las 3 (anteriormente las reivindicaciones 2, 3 y 9) reivindicaciones que ahora conforman la divisional 1 con respecto a los documentos D1 y D2.

Novedad Divisional 2 (Grupo Inventivo 2)

En los numerales 8, 9 y 10 del oficio citado, ese Despacho concluye que las reivindicaciones 1 a 9 de la presente solicitud de patente carecen de novedad frente a las enseñanzas del documento **WO 2005/026120 (D1)** y las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 9 carecen de novedad frente a las enseñanzas del documento **WO 2006/090235(D2)**.

El grupo inventivo 2 comprende únicamente las reivindicaciones 1, 4 a 7, 8 y 9. Las reivindicaciones 1, 4 y 6 han sido eliminadas y las reivindicaciones 5, 7 y 8 fueron unidas. Con las modificaciones hechas a las reivindicaciones es claro que los compuestos ilustrados en las mismas cumplen con los requisitos de novedad y de nivel inventivo sobre el documento D1 (WO2005/026120) dado que este último especifica únicamente que los compuestos tienen actividad inhibidora sobre MMP12 (página 15, líneas 14-35) mientras que la presente solicitud demuestra tener efecto de inhibición sobre el MMP 9 (Página 69, líneas 6-10) y MMP12 (página 69, líneas 11-16). Este efecto técnico es evidente, ya que como se ilustra en la memoria descriptiva de la presente solicitud, la media máxima concentración inhibitoria (IC50s) tiene un rango de 10 micromolar a 2 nanomolar sobre el MMP 9 y un rango de 10 micromolar a 0.4 nanomolar sobre el MMP 12, exitosamente comprobando su efecto de inhibición dual. Comparando la presente solicitud con D1, este último no menciona la inhibición de MMP 9 y mucho menos la inhibición dual de MMP 9 y 12. Los resultados expuestos por D1 (IC50s menor a 100 micromolar, página 15) hacen solo referencia al MMP 12.

Con respecto a la objeción por novedad frente al documento D2, es posible mencionar que con las modificaciones hechas a las reivindicaciones, se incluyen

compuestos que están claramente fuera del objeto de protección del documento D2.

Por las razones mencionadas anteriormente, se puede dar por superada la objeción a la novedad de las 2 (anteriormente las reivindicaciones 5, 7, 8 y 9) reivindicaciones que ahora conforman la divisional 2 con respecto a los documentos D1 y D2.

5. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 4 del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por el documento D1 Y D2, toda vez que nada dentro de dichos documentos revela en forma directa o al menos llega a sugerir inhibidores de la metaloproteinasa matriz, descrito en la invención. Por consiguiente, no se puede derivar la inexistencia de los requisitos de ley para la concesión del privilegio de patentabilidad.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 2 reivindicaciones pertenecientes a la solicitud principal, 3 pertenecientes a la divisional 1 y 2 pertenecientes a la divisional 2 ahora presentadas en los capítulos reivindicatorios modificados, y que de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de

un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

6. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.
- Formulario y capítulo reivindicatorio de las divisionales 1 y 2.

7. Petición

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,



JUANITA ACOSTA GOMEZ
C.C 52618636 de Usaquén
T.P. 79.686 C.S.J.

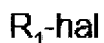
NPV.
P-440

LMA

Reivindicamos:

1. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula XX que comprende:

a. hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula LXVII



Fórmula LXVII

con un compuesto de la Fórmula LXVIII



Fórmula LXVIII

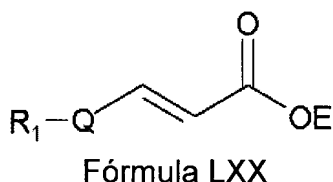
para dar un compuesto de la Fórmula LXIX se lleva a cabo en la presencia de un catalizador de metal, tal como, tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), tetrakis(triciclohexilfosfina) paladio (0), tetrakis(tri-terc-butilfosfina) paladio (0) o acetato de paladio y trifenilfosfina en la presencia de una base tal como, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico, tal como, tolueno, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o éter de dietilo;



Fórmula LXIX

b. convertir el compuesto de la Fórmula LXIX a un compuesto de la Fórmula LXX se lleva a cabo al hacer reaccionar con carbaniones de fosfonato (producidos in situ al tratar trimetilfosfonoacetato o trietilfosfonoacetato con una base, tal como, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina en un disolvente orgánico, tal como,

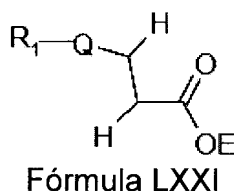
tetrahidrofurano o dimetoxietano o esta reacción se puede llevar a cabo con un reactivo Wittig tal como (carboetoximetileno)-trifenilfosforano;



5

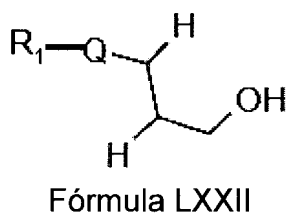
- c. hidrógenoar el compuesto de la Fórmula LXX para dar un compuesto de la Fórmula LXXI se realiza con paladio sobre carbono en la presencia de hidrógeno, en un disolvente adecuado, tal como, metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezclas de los mismos;

10



- d. reducir el compuesto de la Fórmula LXXI para dar un compuesto de la Fórmula LXXII se lleva a cabo en la presencia de un agente de reducción, tal como, hidruro aluminio litio, borohidruro de trietilo litio o borohidruro de sodio, en la presencia de un aditivo, tal como, cloruro de litio o cloruro de aluminio, en un disolvente orgánico, tal como, tetrahidrofurano, éter de dietilo o diglima;

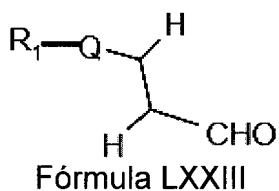
15



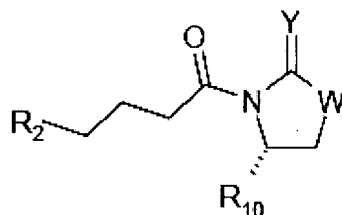
20

- e. oxidar el compuesto de la Fórmula LXXII para dar un compuesto de la Fórmula LXXIII se lleva a cabo utilizando oxidación Swern

(Dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo) u oxidación Corey-Kim (N-clorosuccinimida y Dimetilsulfuro) en la presencia de una base, tal como, trietilamina, diisopropiletilamina en un disolvente, tal como, diclorometano o tolueno. o se pueden oxidar utilizando diclorometano o cloroformo con un agente de oxidación, tal como reactivo de Dess-Martin, clorocromato de piridinio (PCC) o dicromato de piridinio (PDC) o la oxidación se lleva a cabo utilizando de forma catalítica 2,2,6,6-tetrametilpiperidina N-oxil (TEMPO) o los derivados 4-sustituidos tales como, 4-metoxi-TEMPO, 4-etoxi-TEMPO, 4-acetoxi-TEMPO, 4-acetamino-TEMPO, 4-hidroxi-TEMPO, 4-benzoiloxi-TEMPO, 4-amino-TEMPO, N,N-dimetilamino-TEMPO, o 4-oxo-TEMPO como un catalizador, en la presencia de un co-catalizador, tal como, bromuro de potasio o bromuro de sodio, con un oxidante, tal como, hipoclorito de sodio, hipoclorito de potasio, hipoclorito de calcio, hipobromito de sodio o hipobromito de potasio en un disolvente, tal como, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, acetona, éter de dietilo, éter de metil terciobutilo, pentano, hexano o mezclas de disolventes;

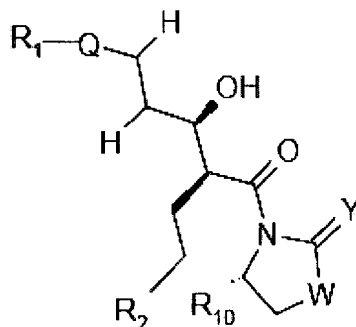


- f. hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula LXXIII con un compuesto de la Fórmula LXXIV



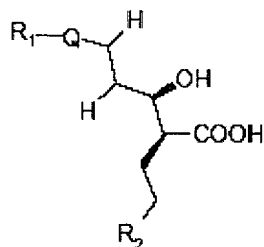
Fórmula LXXIV

para dar un compuesto de la Fórmula LXXV se lleva a cabo al generar los enolatos con cloruro de titanio, triflato de dibutil boro, cloruro de dialquil boro o triflato de estaño (II), en la presencia de una base, tal como, diisopropiletilamina, tetrametiletelenodiamina, tributilamina, N-etilpiperidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilpropilenodiamina, o (-) esparteína, en un disolvente, tal como, diclorometano, o éter de dietilo; y



Fórmula LXXV

- g. hidrolizar el compuesto de la Fórmula LXXV para dar un compuesto de la Fórmula XX se lleva a cabo con peróxido de hidrógeno y hidróxido de litio, en la presencia de un disolvente, tal como, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos,



Fórmula XX

en donde

R_2 es un heterociclilo o heteroarilo que contiene N,

E es un grupo alquilo;

hal es Cl, Br o I;

Q es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_1 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alqueniloxi o alquiniloxi;

Y y W son independientemente oxígeno o azufre; y

R_{10} es alquilo, arilo o aralquilo.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los compuestos de la Fórmula XX se seleccionan de:

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto No. 86),

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto No. 209),

Ácido (2S,3R)-5-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-3-hidroxi-2-[2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)etil]pentanoico (Compuesto No. 210),

Ácido (2S,3R)-5-(3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 214),

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]-5-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]pentanoico (Compuesto No. 215),

Ácido (2S,3R)-5-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 216),

Ácido ((2S,3R)-5-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 217),

5 Ácido (2S,3R)-5-(3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 218),

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 219),

10 Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 220),

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-(4'-metilbifenil-4-il)-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 221),

Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanoico (Compuesto No. 222),

15 Ácido (2S,3R)-3-hidroxi-5-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 223),

Ácido (2S,3R)-5-(4'-clorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 224), y

20 Ácido (2S,3R)-5-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]pentanoico (Compuesto No. 225)