

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 16-143.378

Asunto: Solicitud de patente para: COMPUESTOS DE ISOXAZOLINA
ANTIPARASITARIOS Y PESTICIDAS

Solicitante: MERIAL INC.

Fecha de solicitud: 01 de junio de 2016

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE FONDO

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 505, notificado por fijación en lista el 17 de enero de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, el solicitante decide aportar un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 21 reivindicaciones en el que se realizaron los siguientes cambios:

- Se eliminaron las Reivindicaciones 17 a 12;
- Se incluyeron las características técnicas esenciales de la antigua Reivindicación 5 en la Reivindicación 1, 6 a 9 y nueva Reivindicación 18;
- Se limita drásticamente el alcance de los sustituyentes de tal forma que éstos ahora reclaman, respectivamente, lo siguiente:
 - cada uno de D¹, D² y D³ es en forma independiente N o C-A¹, C-A² y C-A³, respectivamente
 - D⁴ y D⁵ son C-H;
 - R¹ es CF₃;
 - A¹, A² y A³ son en forma independiente hidrógeno, halógeno, o C₁-

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

- C₄haloalquilo;
- B³ es C-H;
 - B¹ y B² son C-X en donde X es hidrógeno; o
 - dos X adyacentes juntos forman un anillo naftaleno junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos formando -CH=CH-CH=CH-,
 - R² es hidrógeno, halógeno, C₁-C₄alquilo o C₁-C₄haloalquilo;
 - R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son en forma independiente entre sí hidrógeno; o
 - R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al cual están unidos juntos forman C=W, con la condición de que al menos uno de R⁵ y R⁶ juntos forman el grupo C=W;
 - R⁷ y R⁸ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₆alquilo, o C₁-C₆haloalquilo;
 - Y es hidrógeno, C₁-C₆alquilo o C₁-C₆haloalquilo cada uno de dichos alquilo no está sustituido o está sustituido con alquiltio, haloalquiltio, R₇S(O)- o R₇S(O)₂-;
 - W y Z son O;
 - L es un enlace directo, -CR³R⁴- o -NR⁸-;
 - a es 1, 2 o 3; y
 - b es 2 o 3;
- Se incluyen las nuevas reivindicaciones que se numeran y están debidamente soportadas como se lista a continuación:
- Reivindicación 13: Página 18, último párrafo;
 - Reivindicación 14: Página 19 que conecta con la página 20;
 - Reivindicación 15: Página 21, primer párrafo;
 - Reivindicación 16: Página 21, segundo párrafo;
 - Reivindicaciones 17 y 18: Página 109, última línea hasta la página 110;
- Se modifica el lenguaje de las nuevas Reivindicaciones 19 y 20 (antiguas Reivindicaciones 14 y 15), en tanto se elimina cualquier lenguaje alusivo a su uso;
- Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

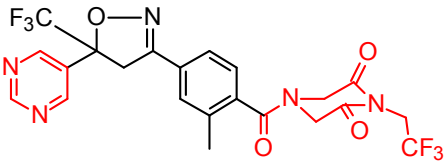
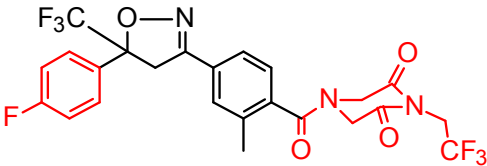
Considero superada cualquier objeción relacionada con los usos, ya que las nuevas Reivindicaciones 19 y 20 no contienen lenguaje alusivo a usos, tal como expliqué en el numeral I del presente memorial.

III. EN CUANTO AL TÍTULO

Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador sobre el título, ya que la materia reclamada está dirigida a compuestos isoxazolina con actividad pesticida y antiparasitaria, por lo que considero superada dicha objeción.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

Respetuosamente llamo la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el cual sufrió una drástica limitación en términos de la amplitud de todos y cada uno de los sustituyentes. De hecho, deseo llamar la atención del Examinador sobre el Ejemplo 19 en donde se demuestra el soporte de cada uno de los sustituyentes actualmente reclamado, como se muestra a continuación:

Compuesto	EC ₅₀ (ppm)
 # 36	13
 # 25	49

 #30	40
 # 31	40
 # 23	49
 # 45	5
 # 47	46
 # 48	1.5
 #90	0.17
 #99	0.23

Además, deseo recalcar que un inventor está en derecho de reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y que incluir características no esenciales, como limitar única y exclusivamente a los compuestos ejemplificados y no a una razonable generalización de éstos, solo limitaría la protección de la patente y restringiría injustamente el alcance de la protección a la que el solicitante tiene derecho.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

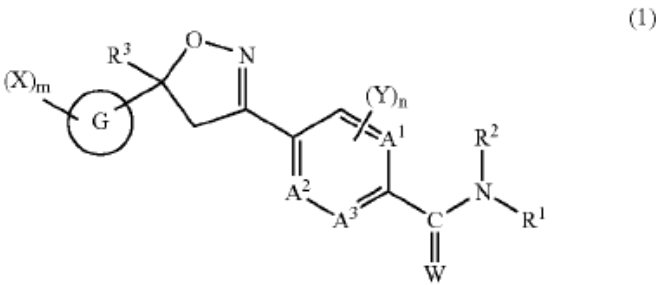
V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención.

Item	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2007/0066617	"Isoxazoline-substituted benzamide compound and pesticide"	22 de marzo de 2011
D2	WO2008122375	"INSECTICIDAL ARYL ISOXAZOLINE DERIVATIVES"	16 de octubre de 2008

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador sobre la falta de novedad. A saber, deseo aclarar que los compuestos de la presente invención son novedosas sobre D1. De hecho, D1 enseña compuestos de fórmula (1) como se muestra a continuación:



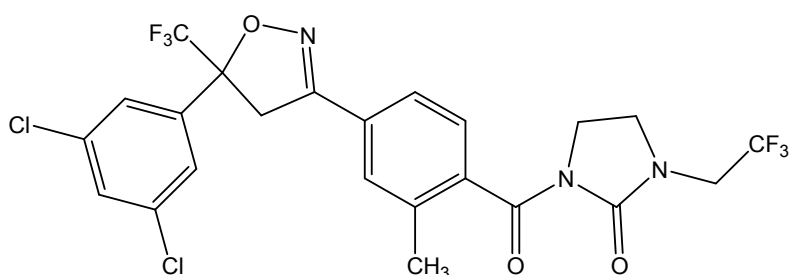
D1 describe en el último párrafo en la página 2 puenteando a la página 3 que las variables R¹ y R² en el compuesto de fórmula (1) pueden ser varios sustituyentes o que R¹ y R² juntos pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros junto con el nitrógeno al que están unidos:

"R¹ y R² independientemente uno del otro son átomos de hidrógeno, [...] o R¹ y R² juntos forman =C(R^{2a})R^{1a}, o R¹ y R² juntos pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros junto con la unión del átomo de nitrógeno formándose una cadena alquileo C₂-C₇, en este caso, la cadena alquileo puede contener un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno, y puede ser sustituido arbitrariamente con átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (C₁-C₆)alquilo, C₁-C₆alcoxi, formilo, C₁-C₆alquilcarbonilo, C₁-C₆haloalquilcarbonilo, C₁-C₆alcoxycarbonilo, C₁-C₆haloalcoxycarbonilo, C₁-C₆alquilaminocarbonilo, C₁-C₆haloalquilaminocarbonilo, fenilo, fenilo sustituido con (Z) p1, D-47, D -50, D-51, D-53 o 54," (Mi traducción, negrilla fuera de texto)

Sin embargo, D1 no describe que uno de los átomos de carbono del anillo formado por la combinación de R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno puede ser un grupo carbonilo (=O), tal como lo requieren las reivindicaciones modificadas adjuntas. Por lo tanto, la estructura general de la fórmula (1) no anticipa la materia del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

El Examinador resalta los compuestos 6-087 y 6-119 en la tabla 12 de D1 en la página 109. Sin embargo, estos dos compuestos no afectan la novedad de los compuestos reivindicados. El compuesto 6-087 incluye el grupo "-CH₂CH₂N(Ph)CH₂CH₂-" como una estructura de anillo formada por la combinación de R¹ y R² en el compuesto. De forma similar, el compuesto 6-119 incluye el grupo cíclico "-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-" formado por la combinación de R¹ y R². Sin embargo, estos dos sistemas de anillo no incluyen un grupo carbonilo (C=O) como parte del anillo, como se requiere en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Por lo tanto, estos compuestos descritos en D1 no pueden anticipar los compuestos enumerados en las reivindicaciones ya que no incluyen cada uno cada limitación requerida en los compuestos enumerados en las reivindicaciones.

El compuesto 6-127 en la tabla 12 en la página 109 de D1 se muestra a continuación para mayor claridad.



Compuesto 6-127 de D1

Este compuesto tampoco anticipa la materia del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Dado que las reivindicaciones modificadas propuestas ya no permiten que R³ y R⁴ formen juntos para formar un grupo carbonilo (C=O) y se limitó la el sustituyente b únicamente a ser 2 o 3, el compuesto 6-127 no está abarcado por las reivindicaciones en su forma enmendada.

Con base en lo anterior, deseo aclarar que de acuerdo con la Guía de la SIC, las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.¹ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no han sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Despacho. En conclusión, se reconoce claramente la novedad de la presente invención.

Así mismo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha declarado que, en cuanto a la divulgación de una invención en el arte previo como afectación de la novedad de una invención, “(...) Esta divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.² En este caso, el arte previo no revela el sistema con todas y cada una de las características esenciales de la presente invención, razón por la cual la invención reclamada es novedosa a la luz del arte previo citado.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

² Ver proceso 06-IP-89 <http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc> y proceso 36-IP-2004 <http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador sostiene que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador.

Como se indicó anteriormente, las reivindicaciones modificadas son novedosas sobre D1 porque dicho documento no describe los compuestos reivindicados que incluyen un grupo carbonilo en el sistema de anillos formado por la combinación de al menos uno de R^5 y R^6 . Los compuestos reivindicados simplemente no son revelados o sugeridos por D1. Por lo tanto, respetuosamente deseo afirmar que la materia reivindicada, incluidas las Reivindicaciones 4 y 9, son inventivas sobre D1.

Las Reivindicaciones 1, 7 y 9 tal como se presentaron anteriormente (correspondientes a las Reivindicaciones 1, 6 y 8 adjuntas) se modificaron previamente de modo que los compuestos de fórmula (1) de D1 que incluyen el compuesto 6-127 mostrado anteriormente ya no están abarcados por las reivindicaciones. Como se reconoció en el Informe preliminar internacional sobre patentabilidad (IPRP) en la solicitud internacional, la fórmula general (1) en D1 no enseña ni sugiere compuestos donde el grupo $-NR^1R^2$ forma una estructura de anillo que tiene al menos un sustituyente carbonilo, tiocarbonilo o imino en un carbono en la cadena de alquileo. De hecho, la ausencia de esta característica en la estructura de la fórmula 1 guiaría razonablemente a la persona medianamente versada en la materia a diferentes tipos de compuestos en lugar de a los compuestos enumerados en las reivindicaciones modificadas.

D1 describe 1,449 compuestos de isoxazolina específicos en las Tablas 7-18 en las páginas 85 a 114. De este gran número de compuestos, solo 5 incluyen una estructura de anillo que tiene al menos dos átomos de nitrógeno formados del grupo $-NR^1R^2$ en la fórmula (1): compuesto 2-014 en la Tabla 8 en la página 8, y los compuestos 6-087, 6-088, 6-119 y 6-127 en la Tabla 12 en la página 109. De estos, solo un compuesto, compuesto 6-127, contiene un grupo carbonilo como parte del anillo. Como se discutió anteriormente, este compuesto ya no está abarcado por las reivindicaciones modificadas.

De lejos, la gran mayoría de los compuestos específicos descritos en D1 en estas tablas incluyen el grupo $-NR^1R^2$ donde R^2 es hidrógeno como en la Tabla 7 (226 compuestos), la tabla 9 (151 compuestos), la Tabla 11 (687 compuestos) y la Tabla 16 (5 compuestos). Por lo tanto, con base al tipo de compuestos específicos descritos, D1 no enfoca o enfatiza los compuestos donde $-NR^1R^2$ forma un sistema de anillo que contiene dos átomos de nitrógeno, como se requiere por las reivindicaciones.

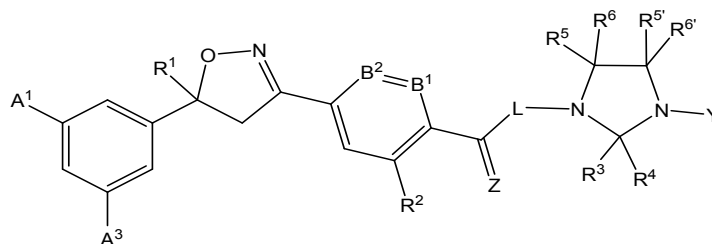
Además, de estos cinco compuestos, los compuestos 2-014, 6-088 y 6-119 se prueban para determinar su eficacia solo una vez en el Ejemplo de Prueba 1 y el compuesto 6-087 se prueba solo dos veces en el Ejemplo de Prueba 1 y el Ejemplo de Prueba 2. Mucha más información de eficacia se proporciona en los 24 ejemplos de prueba biológica proporcionados en D1 para compuestos sin un sistema de anillo $-NR^1R^2$.

Aún más revelador, **el compuesto 6-127 no está incluido en ninguno de los ejemplos biológicos.** Una persona medianamente versada en la materia interpretaría razonablemente la ausencia de datos para el compuesto 6-127 como una señal de que no estaba activo o era mucho menos activo que los otros compuestos para los cuales se proporcionan datos biológicos. Por consiguiente, D1 no muestra ninguna preferencia por los compuestos que tienen esta característica estructural y no proporciona ninguna motivación para que una persona medianamente versada en la materia fabrique compuestos que tengan esta característica estructural.

Cuando se ve en su totalidad, D1 no proporciona ninguna sugerencia o motivación para que una persona experta seleccione estos pocos compuestos de la miríada de otros compuestos descritos para la modificación para producir compuestos de isoxazolina plaguicidas adicionales con propiedades y/o eficacia mejoradas.

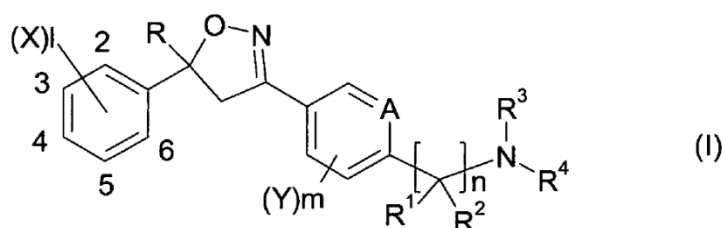
El documento D2 en combinación con D1 no afecta la inventiva de las reivindicaciones, incluyendo la Reivindicación 4 y la Reivindicación 9. La Reivindicación 4 limita los compuestos de la Reivindicación 1 de modo que las variables B^1 y B^2 en el anillo de fenilo central sean C-X donde los dos grupos X junto con los átomos de carbono a los que están unidos por un anillo de naftaleno condensado formando $-CH=CH-CH=CH-$. Por otro lado, la Reivindicación 9 enumera los compuestos de la fórmula que se muestra a continuación,

donde el anillo en el lado derecho de la molécula es un anillo de 5 miembros y en el que al menos uno de R^5 y R^6 o $R^{5'}$ y $R^{6'}$ forman un grupo carbonilo ($C=O$).



Sin embargo, ninguno de estos compuestos está abarcado o sugerido por D2 en combinación con D1.

D2 describe los compuestos de fórmula (I) que se muestran a continuación:



D2 describe que dos grupos Y adyacentes en el anillo pueden formar un ciclo opcionalmente sustituido. D2 también abarca compuestos en los que R^3 y R^4 juntos pueden formar un sistema de anillo junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos. D2 generalmente describe que el sistema de anillo puede tener 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S y los átomos de carbono del anillo pueden estar sustituidos con "ceto" o "tioceto". Sin embargo, los compuestos de D2 son significativamente diferentes que los compuestos enumerados en las reivindicaciones porque el grupo $-NR^3R^4$ en los compuestos de D2 está unido al anillo aromático que contiene la variable A mediante de un grupo alquileo opcionalmente sustituido ($-CR^1R^2-$), no a través de un grupo carbonilo ($C=O$). Esta diferencia en la estructura es significativa. Por lo tanto, aunque los compuestos de D2 teóricamente permiten que el anillo aromático central sea un anillo de naftaleno bicíclico, permanecen distintos de los compuestos reivindicados y no los sugieren debido a esta diferencia estructural clave.

Además, todos los compuestos específicos de D2 incluyen un grupo metileno entre $-NR^3R^4$ y el anillo de fenilo. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia, a la vista de D2 consideraría que el grupo alquileo opcionalmente sustituido ($-CR^1R^2-$) es una parte importante de la molécula y no tendría motivo o motivación para modificar esta característica. Ni D1 ni D2 proporcionan ninguna razón para que una persona medianamente versada en la materia modifique los compuestos descritos con base al otro documento. El hecho de que los compuestos que tienen un patrón de sustitución diferente se describan en una publicación de patente separada no constituye una motivación para que una persona medianamente versada en la materia modifique un compuesto. Los comentarios del Examinador de que una persona medianamente versada en la materia habría combinado la enseñanza de D2 con D1 para llegar al compuesto reivindicado se basa claramente en el beneficio inadmisibles de la retrospectiva, ya que ninguno de los dos documentos sugiere la combinación. No se proporciona ningún razonamiento sobre por qué una persona medianamente versada en la materia habría realizado la modificación específica para llegar a los compuestos. De acuerdo con esto, respetuosamente deseo aclarar que los compuestos enumerados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto no están descritos ni sugeridos por D1 o D2, solos o en combinación.

Además, la persona medianamente versada en la materia no tendría una expectativa razonable de éxito dada la ausencia de datos de eficacia para el compuesto 6-127 en D1 y la naturaleza impredecible de los compuestos biológicamente activos. Simplemente porque un compuesto existe teóricamente no significa que sea obvio, particularmente en un arte que es altamente impredecible.

Está bien aceptado en la técnica que la eficacia y la toxicidad de los compuestos biológicamente activos es impredecible. El impacto de cambiar el patrón de sustitución en un compuesto puede conducir a una pérdida de eficacia y/o un aumento de la toxicidad, y no hay forma de predecir el efecto. Dado que el efecto de las modificaciones estructurales no puede predecirse si no hay información disponible sobre el impacto que tales cambios pueden tener sobre la actividad farmacológica, la unión al receptor, la actividad farmacocinética o la selectividad para un receptor biológico específico, los compuestos biológicos que tienen diferentes patrones de sustitución no pueden ser considerados

como obvios, en ausencia de cualquier sugerencia o motivación para realizar las modificaciones requeridas.

De manera importante, no se pudo predecir basándose en D1 y/o D2 que la inclusión de un sustituyente oxo (=O) en un sistema de anillo que contiene dos átomos de nitrógeno podría tener la sorprendente e inesperada mejora de la eficacia contra las pulgas descrita en el Ejemplo 20 del Capítulo Descriptivo. Como se describe en el ejemplo, la inclusión de un sustituyente oxo en un átomo de carbono del anillo que contiene nitrógeno de los compuestos da como resultado una mejora muy significativa en la CE₅₀ (concentración efectiva) de los compuestos contra las pulgas. Por lo tanto, la modificación del compuesto 100 para incluir un sustituyente oxo mejora la EC₅₀ de 1-10 ppm a menos de 0.1 ppm. De forma similar, la inclusión de dos grupos oxo en los compuestos 102 y 18-3 da como resultado una mejora similar de la eficacia contra las pulgas. Este resultado es sorprendente e inesperado. En consecuencia, el Solicitante respetuosamente sostiene que las reivindicaciones adjuntas son inventivas sobre D1 y D2, y solicita la reconsideración y el retiro de la objeción.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención (MESPI) establece que las invenciones tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable del arte previo) o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.³ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando “(...) *en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva*”.⁴ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a

³ Oficina Internacional de la OMPI, *Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* (Quito, Ecuador, 2004).

⁴ Guía de la SIC. Sección 2.13.5.1

partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo actividad inventiva.

En conclusión, cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo que la presente invención reviste de nivel inventivo.

VIII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 21 reivindicaciones.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-21839-0841-0004-1

SAR\SAR\ID-300448\WPC21839

No. M-2018-300448\SAR