

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0005870

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DE ISOXAZOL DE ÁCIDO HIDROXÁMICO COMO INHIBIDORES DE LPXC”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2017/000121

RESPUESTA AL OFICIO No. 10351, NOTIFICADO EL 27 DE AGOSTO DE 2018
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 27 de septiembre de 2017 en respuesta al examen de forma.

Así entonces, se realizaron las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las Reivindicaciones 4, 10, 11 y 15;
- en la Reivindicación 1 se limita la definición de “Y” únicamente a isoxazol no sustituido o sustituido con uno o dos R⁴ de acuerdo con la antigua Reivindicación 4;
- en la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 12) se introduce en el preámbulo la expresión “*in vitro*” lo cual encuentra soporte en: página 4, línea 6; página 22, líneas 27-29 y página 23, línea 7 del Capítulo Descriptivo;
- Se actualiza la numeración y demás dependencias en función de los cambios realizados en el Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas representan una limitación drástica de la materia reclamada originalmente.

2. a- La Examinadora señala que el objeto de la Reivindicación 12 no es patentable por evocar un método de tratamiento.

b- En respuesta a la objeción sobre Excepción de Patentabilidad me permito llamar la atención de la Examinadora en cuanto a que el método reclamado en la Reivindicación 12 corresponde a una exposición *in vitro* de las bacterias a los compuestos de la invención y no a un tratamiento en humanos o animales. En particular, el artículo 20 literal d) de la Decisión 486 señala que “*No serán patentables [...] d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales*”. De esta manera, el método reclamado no se encuentra dentro de las excepciones contempladas en el artículo 20 literal d) de la Decisión 486 y por lo tanto debería ser aceptado. Sin embargo, con el único objetivo de facilitar el trámite y acelerar la concesión, el preámbulo de la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 12) se modifica y limita de tal forma que ahora se reclama exclusivamente un método *in vitro*, lo cual deja por fuera cualquier posibilidad de que se trate de un método aplicado en humanos o animales. Por lo tanto, considero superada la objeción.

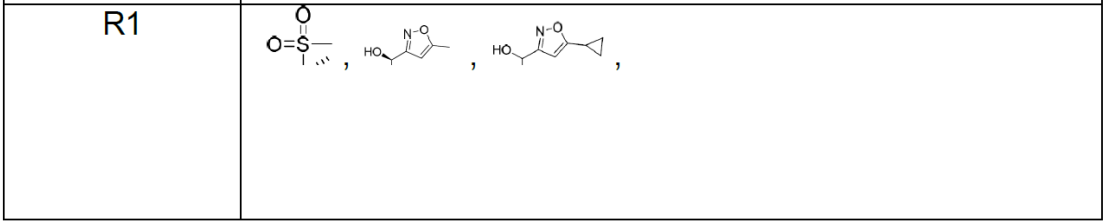
3. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 9, 10 y 15 reclaman composiciones que comprenden un agente antibacteriano en combinación con otros agentes terapéuticos. Sin embargo, dichas composiciones no están definidas por la cantidad de sus ingredientes o su naturaleza.

Además, la Examinadora sostiene que el Capítulo Reivindicatorio no es conciso, que es especulativo e involucra una extrapolación de un elevado número de compuestos pero que la evidencia técnica exhibida corresponde a un grupo limitado de agentes ensayados.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 10 y 15 objetadas y la Reivindicación 11 por ser dependiente de la Reivindicación 10. Por lo anterior, considero superadas las objeciones elevadas sobre dichas reivindicaciones.

ii) Por otro lado, con ánimo de dar mayor claridad y concisión a la materia reclamada, se limitó la definición del sustituyente Y en la Reivindicación 1 a únicamente a isoxazol no sustituido o sustituido con uno o dos R⁴ de acuerdo con la antigua Reivindicación 4, lo cual corresponde con una limitación razonable que de ninguna manera se puede considerar de carácter especulativo pues dicho alcance restringido

encuentra sustento en los ejemplos, tal como lo manifestó la Examinadora al señalar que el grupo isoxazol es uno de los que encuentra soporte en la materia ejemplificada, así:



Sin embargo, a pesar de las limitaciones y restricciones señalas anteriormente, me permito resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no únicamente a modalidades preferidas específicamente ilustradas en los ejemplos, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como sucede en el presente caso. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y dicha amplitud no necesariamente implica falta de claridad.

Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar drásticamente los compuestos reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Por lo tanto, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle a la Examinadora que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo **es estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

En este caso, el Capítulo Descriptivo describe tres procedimientos sintéticos generales, 35 ejemplos y datos biológicos que demuestran que dichos compuestos son inhibidores de *P. aeruginosa* LpxC. Por todo lo anterior, considero superada la objeción respecto al soporte de la Reivindicación 1 y sus dependientes, de tal forma que ahora se reclama una generalización razonable de lo ejemplificado en el Capítulo Descriptivo.

iii) Con respecto a la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 9) la cual reclama una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, me permito señalar que de acuerdo con la guía de análisis de la SIC, el inventor tiene derecho de reclamar la protección de una composición que comprende un compuesto activo nuevo sin definir cualquier otra característica estructural¹, y además que el Capítulo Descriptivo no necesita proporcionar detalles particulares de una composición para un nuevo compuesto². Por lo tanto, el Solicitante tiene derecho a reclamar protección por todo el concepto inventivo desarrollado, que en la presente solicitud abarca los compuestos de Fórmula (I) de la invención en cualquier forma comercial, como por ejemplo la composición de la Reivindicación 9.

Como tal, vale la pena resaltar que la patentabilidad de las reivindicaciones de composición recae en la novedad y no obviedad de los compuestos reclamados. Las materializaciones de la invención que contienen elementos adicionales (por ejemplo, cualquier combinación de excipientes, vehículos, cantidades, etc.), caen dentro del alcance de la invención y deben estar cubiertas equivalentemente por las reivindicaciones. En consecuencia, las reivindicaciones no necesitan reclamar **elementos no esenciales** de la invención, sino más bien solo aquellas características que las distinguen del arte previo. Proporcionar detalles adicionales, tales como excipientes o cantidades solo limitaría la protección de la patente y restringiría injustamente el alcance de la protección a la que el Solicitante tiene derecho. Así, la Reivindicación 8, además de estar recomendada como válida por la guía de la SIC, cumple con los requisitos estipulados por el Artículo 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia.

iii) Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la

¹ Guía SIC para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad 2014, sección 2.6.5.4

² Ídem, sección 2.7.3

materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada., por lo que consideran superadas completamente las objeciones planteadas.

4. Agradezco la opinión favorable de la Examinadora respecto de la ausencia de arte previo que afecte la patentabilidad de la invención.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgada en la oficina de patentes de Estados Unidos (US 9549916) y Europa (EP 15816893.0).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Incluso, el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial es mucho más limitado que aquel concedido en Europa y Estados Unidos, lo cual es un indicio mayor sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

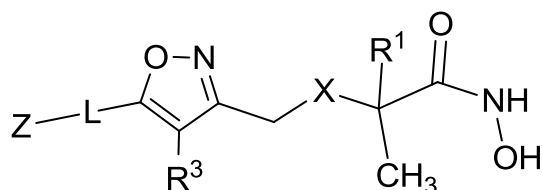
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Pago por 1 reivindicación adicional
- Pago por examen adicional

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es -NH-, y R¹ es -CH(OH)-Y; o

X es -CH₂-, y R¹ es -CH(OH)-Y o -SO₂R² donde R² es alquilo C₁-C₃;

R³ es H;

Y es isoxazol no sustituido o sustituido con uno o dos R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆, donde el alquilo C₁₋₃ y el cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos seleccionados entre halo, CN y -OH;

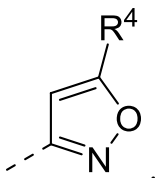
L es -C≡C- o -CR⁵=CR⁵-;

R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre H, halo y metilo; y

Z se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN y alquilo C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C₁₋₃;

o, cuando L es -CR⁵=CR⁵-, Z tomado junto con uno de los grupos R⁵ y cualquiera de los átomos que conectan Z con el grupo R⁵ pueden formar un grupo cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 7 miembros que está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN y alquilo C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C₁₋₃.

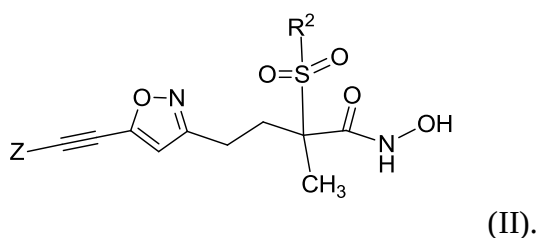
2. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que R¹ es -SO₂R².
3. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-2, en el que X es -CH₂-.
4. El compuesto de la Reivindicación 3, en el que Y es



5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en el que Z es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, y Z está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, CN y alcoxi C₁₋₃.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde L es -C≡C-.

7. El compuesto de la Reivindicación 1, donde el compuesto es de Fórmula (II):



8. Una composición farmacéutica, que comprende:

un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 o 10 a 11; y
un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un método *in vitro* para inhibir una enzima desacetilasa en una bacteria Gram negativa, que comprende poner en contacto las bacterias Gram negativas con el compuesto según las Reivindicaciones 1 a 7 y 10 a 11.

10. Un compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
(R)-4-(5-(ciclobutiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
(R)-4-(5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(prop-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida;

(R)-4-(5-(1-but-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-(3-metilbut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(pent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)butanamida;

(R)-N-hidroxi-2-metil-4-(5-((1-metilciclopropil)etnil)isoxazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-4-(5-(5-fluorobut-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-4-(5-(5-fluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-4-(5-(5,5-difluoropent-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-4-(5-((3,3-difluorociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-4-(5-((3-fluorociclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-N-hidroxi-4-(5-(5-hidroxi-5-metilhex-1-in-1-il)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(metoximetil)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-N-hidroxi-4-(5-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

N-hidroxi-4-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxietyl)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

N-hidroxi-4-(5-((4-(2-hidroxi-1-metoxietyl)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(feniletinil)isoxazol-3-il)butanamida;

N-hidroxi-4-(5-((4-((R)-2-hidroxiopropil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-N-hidroxi-4-(5-((4-((S)-2-hidroxi-1-metoxietyl)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-4-(5-((4-((S)-1,2-dihidroxietyl)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-4-(5-(((4-((R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(2S,3R)-2-(((5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

(2S,3R)-2-(((5-(ciclobutiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

(2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida;

N,3-dihidroxi-3-(5-(hidroximetil)isoxazol-3-il)-2-metil-2-(((5-(feniletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)propanamida;

(2S,3R)-N,3-dihidroxi-2-(((5-(6-metoxihex-1-en-1-il)isoxazol-3-il)metil)amino)-2-metil-3-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

2-(((5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)metil)amino)-3-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)-N,3-dihidroxi-2-metilpropanamida;

(R,E)-4-(5-(but-1-en-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R,E)-4-(5-(2-ciclopropilvinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R,E)-4-(5-(but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R,Z)-4-(5-(but-2-en-2-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R,E)-4-(5-(2-ciclopropil-1-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R,Z)-4-(5-(2-ciclopropil-2-fluorovinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

(R)-4-(5-(ciclohex-1-en-1-il)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

11. El compuesto (R)-4-(5-(ciclopropiletinil)isoxazol-3-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.
