

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 16143378

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

Solicitante: Merial Inc.

Fecha de solicitud: 01 de junio de 2016

RESPUESTA AL TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

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 188, notificado por fijación en lista el 13 de enero de 2020.

I. 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	US 2007/0066617	<i>"Isoxazoline-substituted benzamide compound and pesticide"</i>	22 de marzo de 2011
D2	US 2010/0179194	<i>"Insecticidal aryl isoxazoline derivatives"</i>	15 de julio de 2010

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

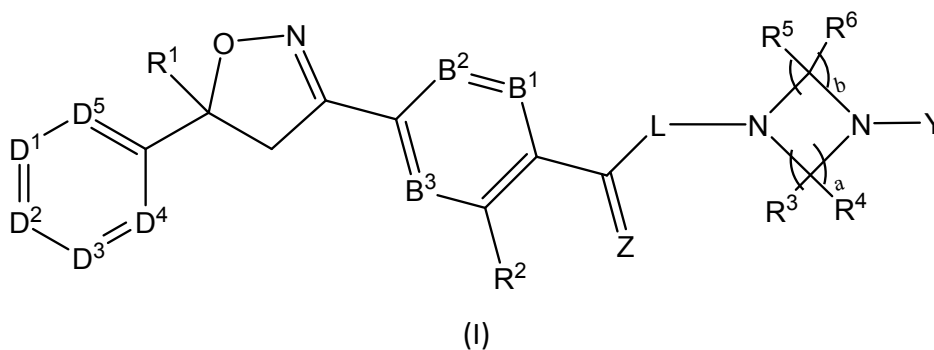
BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

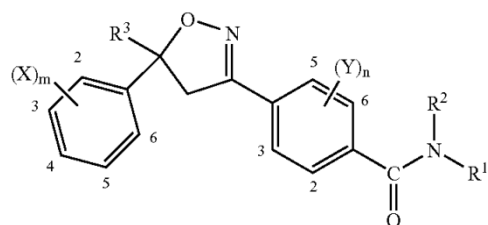
La Examinadora sostiene que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora; así, con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) sobre el método problema-solución, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona versada en la materia a la invención reclamada.

En primer lugar, me permito señalar que la presente invención se refiere un compuesto isoxazolina antiparasitario y pesticida, que de acuerdo con la Reivindicación 1 presenta la fórmula (I):



Los diferentes sustituyentes de esta fórmula son definidos en la Reivindicación 1 y corresponden entre otros a que 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.

D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano, en tanto revela compuestos de benzamida sustituidos con isoxasolina con actividad pesticida contra *Ctenocephalides felis* que presentan la siguiente fórmula:



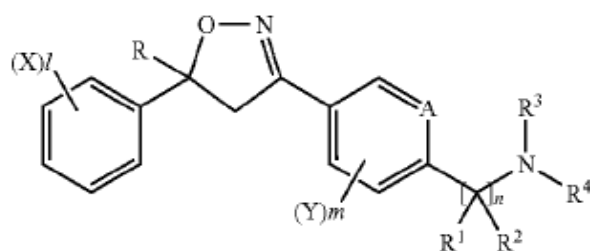
(Tabla 12),

donde R^1 y R^2 pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros que incluye el átomo de nitrógeno al que estos están unidos formando una cadena alquileo C_2-C_7 , la cual puede contener un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno (desde página 2, columna derecha, línea 60).

Antes de referirme a la diferencia técnica de la presente invención, me gustaría aclarar que las reivindicaciones presentadas en respuesta al segundo examen de patentabilidad el 6 de septiembre de 2019 fueron ajustadas, de manera que los compuestos de fórmula (1) de D1 ya no son abarcados por estas reivindicaciones.

La presente invención difiere de D1 principalmente en que R^5 y R^6 forman el grupo $C=W$ con el átomo de carbono al cual R^5 y R^6 están unidos, donde W es oxígeno. Adicionalmente, respetuosamente llamo la atención de la Examinadora en que en D1, solo el compuesto 6-127 contiene un grupo carbonilo como parte del anillo, pero en una posición diferente que correspondería al carbono al que se unen R^3 y R^4 en la fórmula (I) de la presente solicitud.

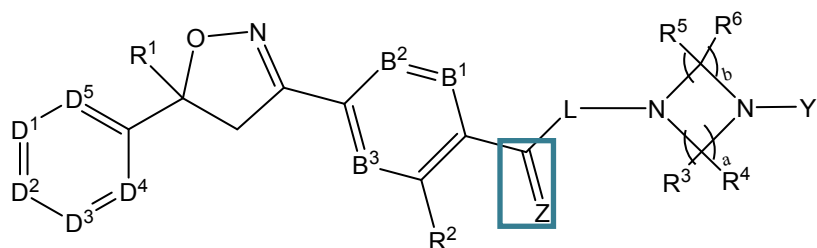
Por otro lado, D2 es citado por el Examinador como documento complementario. Las enseñanzas de este documento están dirigidas a derivados de aril-isoxasolina con actividad insecticida, que presentan la fórmula:



(I) (Reivindicación1),

donde R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros que puede contener, además del átomo de nitrógeno, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, y en donde los átomos de carbono que constituyen el anillo pueden estar sustituidos con ceto o tioceto.

La principal diferencia entre los compuestos de la presente invención y los enseñados en D2 es la presencia del grupo carbonilo en la fórmula (I) señalado en el recuadro azul a continuación:



(I),

donde Z es oxígeno de acuerdo con la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

Respecto al efecto técnico atribuible a dichas diferencias, me permito diferir respetuosamente de la opinión de la Examinadora quien afirma que “no se evidencia un efecto asociado al formar un grupo $C=W$ (siendo $W=O$) con R^5 y R^6 (...)” (subrayado fuera del texto); toda vez que, la

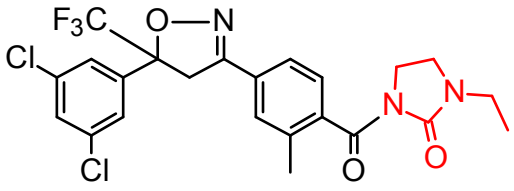
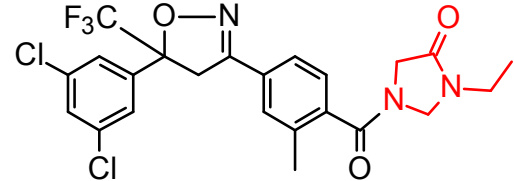
presente invención demuestra una importante actividad antiparasitaria y pesticida dada por la estructura particular de los compuestos reclamados, como deseo presentar a continuación.

En primer lugar, respetuosamente llamo la atención de la Examinadora a lo evidenciado en el Ejemplo 20 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, donde se demuestra que la inclusión del grupo carbonilo en los compuestos de la presente solicitud tiene un efecto mejorado en al menos 10 veces en el control de *Ctenocephalides felis*, en comparación a su contraparte sin dicha sustitución. Así, como muestra el Ejemplo 20 de la presente solicitud, la inclusión del grupo carbonilo en los compuestos 80 y 09-10 ($EC_{50} < 0,1\text{ppm}$) aumenta entre 10 y 100 veces su actividad en comparación con los compuestos 100 y 18-3 (EC_{50} 1-10ppm); así como, el compuesto 9 ($EC_{50} < 0,1\text{ppm}$) es entre 100 y 200 veces más potente que su contraparte, el compuesto 102 (EC_{50} 10-20ppm).

Adicionalmente y para brindar mayor evidencia del efecto técnico de los compuestos de la presente invención, la Solicitante ha probado un análogo muy cercano del compuesto 6-127 de D1 para compararlo a un compuesto de la presente invención, que tiene el sustituyente carbonilo en el átomo de carbono al que R^5 y R^6 están unidos. Como se evidencia en la tabla a continuación, la inclusión del grupo carbonilo en el carbono al que R^5 y R^6 están unidos da como resultado una EC_{50} significativamente más baja. De esta manera, la posición del carbonilo es determinante en la eficacia del compuesto, ya que cuando el carbonilo está en el carbono al que R^5 y R^6 están unidos se obtiene un incremento de la actividad de casi 36 veces en comparación a si el carbonilo está en carbono al que R^3 y R^4 están unidos, así:

Efecto de la posición del carbonilo sobre la actividad plaguicida contra pulgas según el

Ejemplo 19

Compuesto	EC ₅₀ (ppm)
 Análogo de 6-127 en D1	11 (N=2)
	0.31 (N=3)

De acuerdo con esto, me gustaría destacar que según la Guía para Examen de Solicitudes de Patente¹ el problema técnico objetivo debe ser definido de acuerdo a “¿Cómo *modificar o adaptar el arte previo para obtener el efecto técnico provisionado por la invención?*”. Así, el problema técnico objetivo de la presente solicitud debería ser: “Cómo *modificar los compuestos de D1 para mejorar su actividad antiparasitaria y pesticida contra Ctenocephalides felis*?”.

En esta etapa de la evaluación de nivel inventivo, la Guía de la SIC indica que se debe evaluar si la invención resulta obvia para la persona medianamente versada en la materia. Para esto, el Examinador debe buscar si en el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a modificar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico de la forma reivindicada por la solicitud sin realizar una actividad inventiva².

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

² Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 5.13.5.1

Por lo tanto, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora al considerar obvia la presente solicitud, pues, la persona versada en la materia no sería capaz de resolver el problema técnico basándose en lo revelado en D1 y D2, como me gustaría aclarar a continuación.

En primer lugar, pido respetuosamente a la Examinadora considerar que la gran mayoría de los compuestos específicos descritos en D1 incluyen el grupo $-NR^1R^2$, pero definen R^2 como hidrógeno, lo cual se puede observar particularmente 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 centra sus enseñanzas en compuestos donde $-NR^1R^2$ forme un sistema de anillo que contenga dos átomos de nitrógeno y un sustituyente oxo, como sí lo hace la presente solicitud.

Más allá de esto, deseo señalar que de los 1.449 compuestos de isoxazolina revelados en las Tablas 7-18 en las páginas 85 a 114 de D1, solo 5 incluyen una estructura de anillo que tiene al menos dos átomos de nitrógeno formados a partir del grupo $-NR^1R^2$: compuesto 2-014 (Página 8, Tabla 8) y los compuestos 6-087, 6-088, 6-119 y 6-127 (Página 109, Tabla 12). De estos compuestos, solo el compuesto 6-127 contiene un grupo carbonilo como parte del anillo y por lo tanto es el compuesto más cercano a los compuestos mencionados en las reivindicaciones de la presente solicitud.

Sin embargo, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora en que el compuesto 6-127 solo es probado en los ejemplos 1, 7 y 14 de D1. La mayoría de los datos proporcionados en D1, sobre actividad biológica en los 24 ejemplos de pruebas realizadas, es para compuestos que no presentan un sistema de anillo $-NR^1R^2$. Basado en esto, la poca cantidad de ensayos para el compuesto 6-127 sería interpretada razonablemente, por la persona versada en la materia, como una fuerte motivación para considerar que los compuestos que presentan el sistema de anillo $-NR^1R^2$ serían menos activos que los compuestos que no presentan el anillo.

De acuerdo con D1, hay una cantidad mucho más considerable de ejemplos para compuestos como el 6-085 al 6-088 y el 6-119, los cuales no incluyen un sistema de anillo formado por -NR¹R². De esta manera, D1 no muestra ninguna preferencia por los compuestos que tienen un sistema de anillo formado por -NR¹R² como característica estructural. En este sentido, incluso si la persona versada en la materia decidiera modificar uno de los compuestos de D1 en un esfuerzo por producir compuestos de isoxazolina más efectivos, no consideraría como punto de partida el compuesto 6-127, sino uno que no presentara el sistema de anillo -NR¹R².

Además, es necesario considerar que en el campo técnico químico en que se ubica la presente invención, es sabido 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 la pérdida de eficacia o al aumento de la toxicidad, y no hay forma de predecir el efecto. El resultado de las modificaciones estructurales no puede predecirse si no hay información sobre el impacto que tales cambios puedan generar sobre la actividad farmacológica, la unión al receptor, la actividad farmacocinética o la selectividad a un receptor biológico específico. Así, los compuestos biológicos que tienen diferentes patrones de sustitución no pueden ser considerados como obvios si no existe alguna sugerencia o motivación para realizar las modificaciones requeridas.

Partiendo de esto, deseo respetuosamente destacar que basándose en D1, el aumento en la actividad antiparasitaria y pesticida contra *Ctenocephalides felis* de los compuestos de la presente solicitud, los cuales contienen un anillo con dos átomos de nitrógeno y un sustituyente oxo, es un resultado sorprendente e inesperado.

En este sentido, la persona versada en la materia no estaría motivada a remitirse a un segundo documento como el D2 citado por la Examinadora, donde se revelen compuestos que presenten dicho anillo sustituido con un carbonilo como en la presente invención. Por lo tanto,

el hecho de que la persona versada en la materia hubiera llevado las enseñanzas de D2 a los compuestos de D1 para llegar al compuesto reivindicado, se basa claramente en el beneficio inadmisibles de un análisis retrospectivo. Así, aunque D2 mencione la presencia del grupo faltante respecto a las enseñanzas de D1, no existe alguna motivación en dicho documento para que la persona versada en la materia realizara las modificaciones particulares.

Por el contrario, de los casi 580 compuestos descritos en D2, sólo los compuestos 1-54 y 7-53 presentan un ciclo sustituido con carbonilo en la posición análoga al ciclo sustituido con R⁵ y R⁶ de la presente solicitud, pero ninguno de los átomos que conforman el anillo es diferente a carbono, es decir que el sistema cíclico no contiene nitrógeno. Más allá de esto, D2 no evalúa la actividad antiparasitaria de 1-54 o 7-53 contra *Ctenocephalides felis* y, de los compuestos a los que les evaluó actividad antiparasitaria contra *Ctenocephalides felis*, ninguno presenta un sistema de anillo que contenga dos átomos de nitrógeno y un sustituyente oxo, requeridos por los compuestos de la presente solicitud. De esta manera, D2 solo se refiere a la mera posibilidad de contener la diferencia técnica de la presente solicitud con D1, pero no sugiere alguna motivación para que dicha sustitución sea preferida o deseable.

De esta manera, respetuosamente considero que las conclusiones de la Examinadora simplemente intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en partes dispersas de D2 y completar con estas las características faltantes de D1, como en un rompecabezas. Esto es principalmente evidente, cuando en ninguna parte, D1 o D2 mencionan específicamente que incluir el grupo carbonilo en la posición específica del anillo que contiene dos átomos de nitrógeno daría como resultado una actividad insecticida mejorada.

De acuerdo con esto, respetuosamente deseo aclarar que los compuestos reclamados en el Capítulo Reivindicatorio no están descritos ni sugeridos por D1 o D2, solos o en combinación. En consecuencia, la Solicitante respetuosamente sostiene que las reivindicaciones en trámite

son inventivas a la luz de las enseñanzas de D1 y D2, y solicita la reconsideración y el retiro de la objeción.

Finalmente, reconociendo la independencia de decisión que tiene su Despacho, considero oportuno señalar que en distintas oficinas de patentes en el mundo se han otorgado las patentes correspondientes a la presente solicitud, incluidos los EE. UU. (US 9.447.084). Además, la correspondiente solicitud europea No. 14803270.9-1116 fue concedida recientemente.

III. PETICIÓN

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

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-21839-0841-0004-1

KAM\KAM\ID-306470\WPC21839

No. M-2020-306470\KAM