

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0010719

Asunto: Solicitud de patente para: PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS
DE ISOXAZOLINA

Solicitante: Merial Inc.

Fecha de solicitud: 4 de octubre de 2018

RESPUESTA A PRIMER 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 200548, notificado por fijación en lista el 30 de abril de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 24 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 10 de diciembre de 2018 en respuesta al examen de forma, en donde se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 10 y 11 del Capítulo Reivindicatorio;
- en la Reivindicación 1 modificada se han limitado las definiciones de los sustituyentes del compuesto de isoxazolina de fórmula (I) y de los catalizadores de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) y (IIIb), de acuerdo con lo solicitado por el Examinador, las definiciones del número de átomos de carbono de los compuestos encuentran soporte en la página 44 a la página 48 de la Descripción;
- en la Reivindicación 6 modificada se limita el sustituyente Y a solo el compuesto de fórmula Y-2;
- en la Reivindicación 7 modificada se limita el sustituyente Q a solo el compuesto de fórmula $-C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

- en la Reivindicación 12 modificada, antigua Reivindicación 14, se limita la definición del sustituyente R del catalizador de transferencia de fase quirál a un grupo más pequeño de compuestos que comprenden fenilo sustituido con uno, dos o tres C₁-C₃alcoxi o grupos benciloxi, las definiciones del número de átomos de carbono de los compuestos encuentran soporte en la página 44 a la página 48 de la Descripción;
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

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 LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a las objeciones de la supuesta falta de claridad del Capítulo Reivindicatorio, me permito llamar la atención del Examinador al capítulo reivindicatorio modificado, con el cual considero se responde a estas objeciones.

El Examinador considera que el Capítulo Reivindicatorio no cumple con el requisito de concisión porque el alcance de los sustituyentes es demasiado amplio y se incluyen términos imprecisos. Respecto a esta objeción, la solicitante difiere respetuosamente de la opinión del Examinador, y considera que el alcance de las Reivindicaciones es adecuado para cubrir la totalidad del concepto invento desarrollado. Sin embargo, con el fin de facilitar y acelerar el trámite, se ha limitado el Capítulo Reivindicatorio de manera considerable, haciendo que lo reclamado se encuentre en línea con la preparación de los compuestos (S)-IA-2, (R)-IA-3, (S)-IA-3 y (S)-afoxolaner, los cuales hacen parte de los ejemplos 4-7.

En cuanto a las expresiones imprecisas que lista el Examinador en el examen de patentabilidad, llamo respetuosamente la atención al Capítulo Reivindicatorio Modificado en el cual solo permanecen los términos "*alquilo*", "*haloalquilo*", "*alquilaminocarbonilo*" y "*diaquilaminocarbonilo*", pero estos se han limitado incluyendo la longitud de la cadena carbonada de cada uno. Por otro lado, en cuanto a la expresión "*solvente aromático*" la solicitante considera que dicha expresión es perfectamente clara para cualquier persona

normalmente versada en la materia y por lo tanto no se han realizado modificaciones adicionales en este sentido.

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.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 2014/090918	<i>"Process for the enantiomeric enrichment of diaryloxazoline derivatives"</i>	19 June 2014
D2	WO 2011/104089	<i>"Process for the preparation of isoxazoline derivatives"</i>	1 September 2011

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y 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 del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

D1, considerado por el Examinador como el documento más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, se refiere a un proceso para la fabricación del enantiómero S de un compuesto de fórmula (I) (Ver Figura 1).

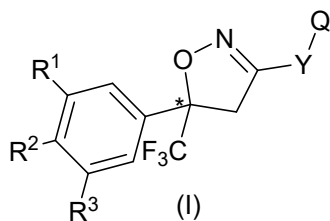


Figura 1. Compuesto de fórmula (I) de D1

Dicho proceso comprende los pasos de (A) separar un compuesto racémico de fórmula (II); (B) convertir el enantiómero S de fórmula (II) de la etapa (A) en un enantiómero S de fórmula (I); (C) racemizar el enantiómero R de fórmula (II) de la etapa (A) en un medio de reacción que comprende una base y un disolvente orgánico aprótico a una temperatura de 30 °C a 150 °C, y (D) someter al racemato desde el paso (C) a otro ciclo de fabricación que comprende el paso (A) y opcionalmente (B). Por consiguiente, se proporciona un proceso cíclico, en el que el enantiómero no deseado de una primera etapa de separación de enantiómero se racemiza y luego se pone en una etapa adicional de separación.

En cuanto a D1, primero que todo quisiera mencionar que este documento fue mencionado también en el informe de búsqueda internacional (ISR) para la solicitud PCT/US2017/026245, en la cual fue clasificado como un documento "A", es decir "*que define el estado general de la técnica que no es considerado de particular relevancia*". Además, la Opinión escrita de la Autoridad Internacional de Búsqueda no lo consideró relevante frente a las Reivindicaciones 1 a 26, sino frente a las Reivindicaciones originales 39-71, que no hacen referencia a un proceso. Es decir, que este documento no se consideró ni en el ISR ni en la opinión escrita.

Ahora bien, D1 difiere de la presente invención principalmente en que este documento describe un proceso de separación en el que el enantiómero deseado (enantiómero S) de una mezcla racémica se separa del enantiómero no deseado. Los ejemplos de D1 describen que el enantiómero (S) de un intermediario de ácido carboxílico se separa del enantiómero no deseado mediante la formación de una sal y su posterior aislamiento, empleado una sal de amina quiral ((R)-1-(4-metilfenil)etilamina) (ver Ejemplo 2 en la página 27 de D1). El enantiómero (S) aislado del intermediario de ácido carboxílico se transforma posteriormente en el enantiómero deseado del compuesto de fórmula (I) (véase el Ejemplo 4 en la página 28 de D1). El enantiómero (R) no deseado del intermediario de ácido carboxílico se racemiza y la mezcla racémica se recicla nuevamente a la etapa de separación.

Ahora bien, el Examinador afirma que la diferencia entre el proceso de separación de D1 y el proceso reclamado en las Reivindicaciones es el uso de un catalizador quiral. El examinador afirma además que no hay efecto técnico del catalizador quiral. Respecto a estas afirmaciones, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador, ya que el catalizador de transferencia de fase quiral es un componente absolutamente esencial en el proceso sintético reivindicado. Sin dicho catalizador, sería imposible lograr la selectividad en la reacción y no se obtendría el enantiómero deseado.

Así las cosas, D1 y la presente invención no solo se diferencian en la presencia del catalizador de transferencia de fase quiral, sino que además se diferencian en algo mucho más fundamental considerando que D1 revela un método de separación, mientras que la presente invención hace referencia a un proceso sintético. En este proceso, el enantiómero deseado se prepara mediante una reacción **enantioselectiva** usando un catalizador de transferencia de fase quiral, según se define en las reivindicaciones. El método de D1 es completamente distinto, ya que emplea una estrategia diferente para obtener un enantiómero deseado de una mezcla racémica (mezcla 50:50 de enantiómeros).

En el método de D1, el enantiómero deseado ya existe como la mitad de la mezcla racémica que se usa como material de partida. El enantiómero deseado no se sintetiza, sino que simplemente se separa del enantiómero no deseado. Por el contrario, el proceso reivindicado sintetiza selectivamente el enantiómero deseado a partir de un intermediario (por ejemplo, el compuesto de fórmula (II)) haciéndolo reaccionar con hidroxilamina en presencia de un catalizador de transferencia de fase quiral (proceso no mencionado de ninguna manera en D1). Por lo tanto, el proceso reivindicado es completamente diferente y una persona experta en la técnica nunca llegaría al proceso reivindicado basado en la divulgación en D1.

Por lo tanto, y contrario a la opinión del Examinador, si hay un efecto importante en las diferencias mencionadas anteriormente, ya que el proceso de acuerdo con la presente invención permite la síntesis enantioselectiva de los compuestos reclamados.

En cuanto a D2, este se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula IB (ver Figura 2), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

con hidroxilamina en presencia de agua, una base y un catalizador de transferencia de fase quirál, cuyo catalizador de transferencia de fase quirál es un derivado de quinina.

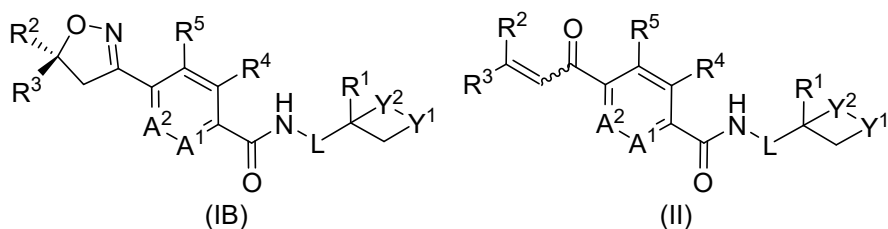


Figura 2. Compuestos obtenidos en D2

D2 describe varios catalizadores de transferencia de fase de fórmula (III) (ver Figura 3) en los que los sustituyentes R^6 (correspondiente a los sustituyentes R en los catalizadores (IIIa) y (IIIb)) puede ser arilo opcionalmente sustituido, incluido fenilo. Los sustituyentes en el grupo arilo (ver R^7 en la página 8 de D2) pueden incluir grupos alcoxi C_1-C_8 (ver página 8, línea 12 de D2). El catalizador de transferencia de fase específico denominado IIIG en la página 11 de D2 incluye un fenilo sustituido por 3 grupos metoxi.

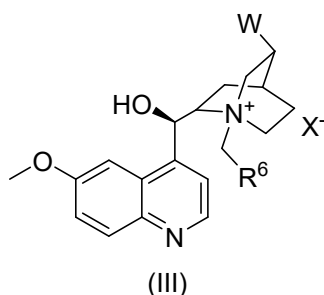


Figura 3. Catalizadores de transferencia de fase revelados en D2

Sin embargo, D2 no describe ni sugiere un proceso en el que se prepare un compuesto de isoxazolina enriquecido en un enantiómero usando un catalizador de transferencia de fase quirál tal como los compuestos (IIIa) o (IIIb) de la Reivindicación 1, en donde la variable R (correspondiente a R^6 de D2) es un grupo fenilo sustituido con **uno, dos o tres grupos benciloxi**. Teniendo en cuenta que esta diferencia no es sugerida por D2, considero que las Reivindicaciones modificadas 1 a 26 son inventivas a la luz de D2.

Teniendo en cuenta las diferencias mencionadas anteriormente, es importante destacar que ni D1 ni D2 describen o sugieren la mejora sorprendente en la estereoselectividad obtenida usando los catalizadores de transferencia de fase quirál mencionados en la Reivindicación 1, en donde el sustituyente R es un grupo fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos benciloxi.

Tal como se muestra en la Descripción, se ha encontrado sorprendentemente que cuando R en los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIb) es un grupo fenilo sustituido, tanto el tipo de sustituyentes de ese fenilo, como el grado de sustitución, tienen un efecto pronunciado sobre la estereoselectividad de la reacción para formar el compuesto de isoxazolina deseado. Además, se ha encontrado que la sustitución de un anillo de fenilo con grupos donores de electrones tiene una influencia sorprendente e inesperada en la selectividad de la reacción. La sustitución múltiple del anillo de fenilo con grupos donores de electrones mejora sustancialmente la selectividad.

Este efecto sorprendente de los sustituyentes benciloxi (donores de electrones) sobre el anillo de fenilo, correspondiente a la variable R en el catalizador de transferencia de fase quiral de fórmula (IIIa) sobre la selectividad de la reacción para el enantiómero (S) sobre el enantiómero (R) se demuestra en la Tabla 2 en la Descripción.

Por lo tanto, es claro que la considerable mejora de la selectividad en la formación del enantiómero (S) de los compuestos de fórmula (I) y (S)-IA, obtenido gracias al patrón de sustitución del anillo de fenilo correspondiente al sustituyente R del catalizador de transferencia de fase quiral (IIIa) es sorprendente e impredecible teniendo en cuenta las enseñanzas de los documentos citados. El efecto de un sustituyente sobre la enantioselectividad de una reacción quiral es altamente impredecible, por lo que una persona medianamente versada en la materia no tendría una expectativa razonable de éxito para obtener de manera selectivamente superior el enantiómero (S).

Por lo tanto, 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 sin llevar a cabo una actividad inventiva. En el presente caso, nada en D1 o D2 hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a modificar el proceso o los catalizadores de transferencia de fase quiral para resolver los problemas técnicos mencionados anteriormente.

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”.¹

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 sin llevar a cabo una actividad inventiva.

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que una composición química tiene nivel inventivo cuando la composición presentan un efecto técnico inesperado². En el presente caso, nada en D1 o D2 hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a modificar el método o los catalizadores para llegar al objeto de la presente invención o a esperar que estos tuvieran un efecto de selectividad como el demostrado.

V. 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 solicitud de patente.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.13.5.1

² Secretaria General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por **24** reivindicaciones.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908