

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00.49777

Solicitud de patente titulada: "COMPUESTOS DE INDAZOL Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA INHIBICIÓN DE PROTEÍNA QUINASA, Y MÉTODOS PARA SU USO"

Solicitante: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 6509 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 209,

DE FECHA 15 DE JUNIO DE 2006.

(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 legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En el estudio de fondo de la referencia, el Examinador objeta EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD, la CLARIDAD, la NOVEDAD y el NIVEL INVENTIVO de la solicitud, utilizando los argumentos que resumo a continuación:

1.1. Excepciones de patentabilidad:

Las reivindicaciones 14 a 17 pretenden proteger métodos de tratamiento y por lo tanto no son patentables.

620

1.2. Claridad de la solicitud:

Las reivindicaciones 1 a 10 no son claras y su alcance es ilimitado, ya que cubre cualquier indazol-3,6-disustituido, haciendo referencia a términos genéricos ambiguos e inaceptables, como por ejemplo: “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo”, “alquenilo”, “cicloalquilo”, etc. Realmente no hay una estructura representativa de los compuestos reclamados, que se pueda considerar que delimita inequívocamente el alcance de las reivindicaciones (y como ejemplo particular se refiere al sustituyente X).

Adicionalmente, las reivindicaciones reclaman “metabolitos” o “profármacos”, que son expresiones funcionales que no definen la materia en términos de sus propiedades.

1.3. Requisitos de patentabilidad

No.	Documento
D1	CA2389918
D2	EP0816357
D3	US5843975
D4	WO9809961
D5	WO9742174
D6	WO497029
D7	WO9421630
D8	US5760028
D9	WO9703069

X
b'
he
w°
w
a'

Las anterioridades D1 a D9 comprenden derivados de indazol 3,6-disustituidos iguales a los que reivindica la presente solicitud. Por lo tanto ésta no es nueva. Adicionalmente, los compuestos específicos de D9 son compuestos particulares que destruyen la novedad de la presente solicitud, ver particularmente las páginas 12 y 13 de D9.

Cuando una solicitud está afectada en su novedad, obviamente no posee nivel inventivo.

2

621

2. Atendiendo los comentarios del Examinador y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, compuesto por 11 reivindicaciones, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio de 17 reivindicaciones radicado al momento de presentar la presente solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- Se **eliminaron** todas las referencias a los términos “profármaco” y “metabolito”.
- Se **eliminaron** las antiguas reivindicaciones 3, 4 y 14 a 17. En consecuencia, las antiguas reivindicaciones 5 a 11 y 13 fueron reenumeradas como nuevas reivindicaciones 3 a 11.
- Se **limita** el alcance de los compuestos de fórmula I, **eliminando** las posibilidades de que R^2 sea “arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido” o “ $C=O$ ”. En consecuencia, se eliminan compuestos específicos de la reivindicación 10 para cumplir con esta nueva condición.

no se limita
rechazo

Valga anotar que la materia que protege este Capítulo Reivindicatorio Modificado de ninguna manera constituye una ampliación a la divulgación original de la presente solicitud, por el contrario, lo ahora reivindicado corresponde a una franca limitación del alcance inicialmente pretendido.

3. Respetuosamente difiero de la apreciación del señor Examinador, en cuanto que la presente solicitud de patente no cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos por el artículo 30 de la Decisión 486. Dicha observación contradice principios básicos de las ciencias químicas, como es la utilización de términos de uso común en la nomenclatura, se aleja completamente de la práctica usual en esta área y resulta a todas luces subjetiva. El artículo 18 de la Decisión 486 dispone:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.”

deben corregir

Es necesario anotar que el Manual Andino de Patentes especifica claramente que “el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área

3

622

técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones”.¹

Así las cosas, el uso de términos como “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo”, “alquenilo”, “cicloalquilo”, etc., es absolutamente común en las ciencias químicas y resulta completamente reconocible por cualquier persona medianamente versada en la materia. Es más, el Capítulo Descriptivo de la solicitud dedica una extensa sección al detalle y explicación del significado de dichos términos y su extensión (ver páginas 22 a 29). Así las cosas, el objeto de la presente invención se encuentra perfectamente definido y resulta claro para cualquier persona versada en el arte, tal como lo exige el Manual Andino de Patentes.

Op del m el alcance

Es importante recordar que la práctica de patentes en el mundo entero permite que el inventor pueda reclamar de manera equitativa la totalidad de un concepto inventivo concebido. En el sector químico por ejemplo, este principio se cumple mediante la reivindicación de una familia de compuestos relacionados estructuralmente y definidos de manera global por medio de una fórmula Markush que indica los radicales relevantes que pueden ser sustituidos, y relaciona claramente los posibles sustituyentes, tal como ocurre con la Fórmula I de la presente solicitud. Es más, la presente solicitud proporciona numerosos ejemplos relacionados con la invención reivindicada, empezando en la página 46 hasta la página 334 (288 páginas, 59 ejemplos), a partir de los cuales cualquier persona medianamente versada en el arte obtendría todos los elementos necesarios para comprender la invención en su totalidad, e incluso reproducirla, incluyendo todas sus características.

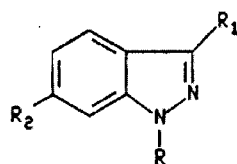
En conclusión, las reivindicaciones del presente capítulo reivindicatorio cumplen a cabalidad con los requerimientos formulados por la Decisión 486, toda vez que ellas son claras (pueden ser fácilmente entendidas por cualquier persona medianamente versada en el arte), concisas (el lenguaje usado es directo y explícito) y relacionadas por un único concepto inventivo (todos los compuestos reivindicados comparten una estructura general común y la misma actividad farmacológica).

4. En respuesta a las objeciones que contra la novedad que expone el Examinador, me permito argumentar lo siguiente con el fin de demostrar que la presente invención no fue anticipada por las anterioridades citadas:

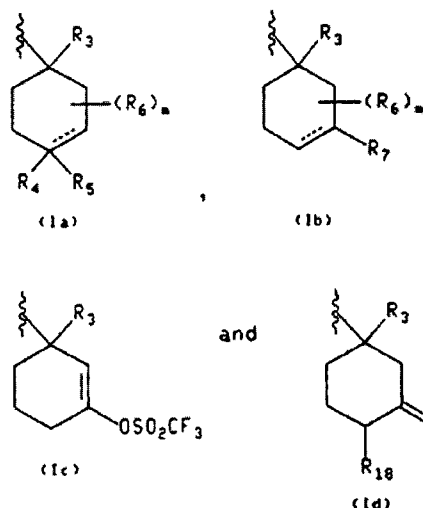
¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial en los Países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). Capítulo III. 4.6.1., OMPI. 2004. ISBN: 9978-43-855-6.

4

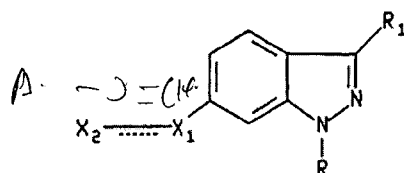
4.1. D1 y D5 no afectan la novedad de la presente invención. Aunque D1 y D5 revelan 1H-indazoles-3,6-disustituídos, los sustituyentes que estas referencias enumeran para reemplazar en la posición 6 son diferentes a los divulgados en la presente invención. Es claro que D1 y D5 contemplan en la posición 6 solamente la inclusión de ciclohexenos, como por ejemplo ciclohexenil trifluorometanosulfonatos, y ciclohexanonas, grupos que no se incluyen en las posibilidades de la presente solicitud:



donde R^2 puede ser:



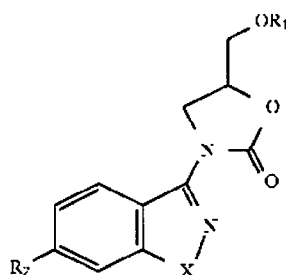
4.2. D2 no afecta la novedad de la presente invención. D2 se refiere a compuestos de fórmula:



Evidentemente, los anteriores compuestos son diferentes a los que reivindica la presente invención, puesto que X^1 no puede ser aril o heteroaril. Es más, X^1 en D2 no puede ser O, S, N, como se establece para el sustituyente Y en R^1 de la presente invención. Finalmente, X^1-X^2 en D1 no puede ser $C(X)=CH_2$ (como en $X-Y$ en R^1 de la presente invención), porque cuando la

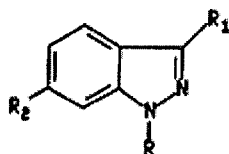
línea punteada es un doble enlace, X^2 debe ser $-CR^7R^8$ y no hay posibilidad para que R^7 y R^8 sean hidrógeno.

4.3. D3 no afecta la novedad de la presente invención. D3 revela compuestos de fórmula:



Los anteriores compuestos de indazol presentan una sustitución en la posición 3 que corresponde a grupos 5-metiloxazolidin-2-onas. Por el contrario, la presente invención se refiere a compuestos que contienen únicamente compuestos aromáticos, alquenos o iminas en dicha posición.

4.4. D4 no afecta la novedad de la presente invención. D4 revela compuestos de fórmula:



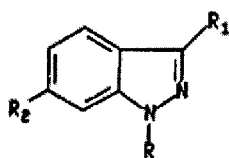
donde R^2 puede ser por ejemplo:

- (i) R^{19} , y R^{19} puede ser fenil, naftil, pirrolil, furanil, tienil, oxazolil, piridinil, pirimidinil, piridazinil, quinolinil, isoquinolinil, 5,6,7,8-tetrahydroquinolinil, o 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinil,
- (ii) $-C(O)$ amina (sustituidas);
- (iii) sistemas aromáticos como: 2,3-dihidroftalazina-1,4-diona, 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, 4,5-dihidroisoxazol.

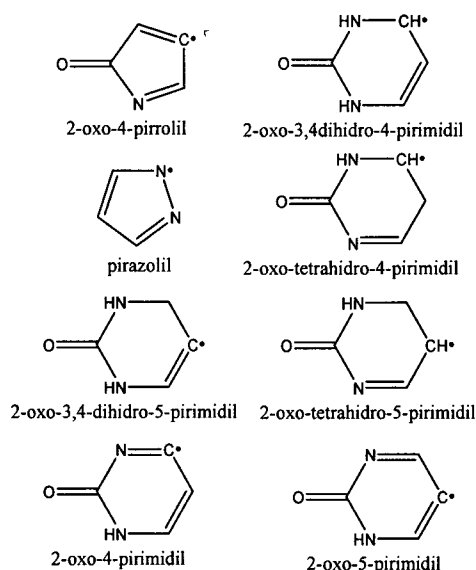
Los compuestos reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado no contemplan en R^2 ninguna de las opciones mencionadas en D4. La presente invención se limita a $R^2 = Y-X$, donde Y es O, S, $C=CH_2$, $S=O$, SO_2 , alquilideno, NH, o $N-(C_{1-8}$ alquilo), y X es Ar sustituido o no

sustituido, heteroarilo, NH(alquilo), NH(cicloalquilo), NH(heterocicloalquilo), NH(arilo), NH(heteoarilo), NH(alcoxilo) o NH(dialquilamida). Por lo tanto, los compuestos de D4 no afectan la novedad de la presente solicitud.

4.5. D6 no afecta la novedad de la presente invención. D6 revela compuestos de fórmula:

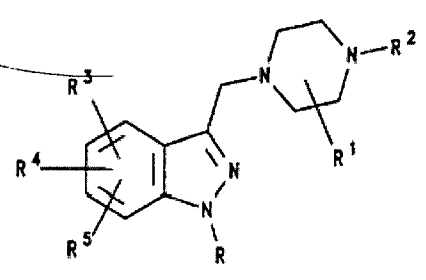


donde R² puede ser por ejemplo:



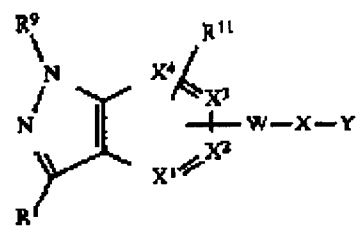
Los compuestos reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado no contemplan en R² ninguna de las opciones mencionadas en D6. La presente invención se limita a R² = Y-X, donde Y es O, S, C=CH₂, S=O, SO₂, alquilideno, NH, o N-(C₁₋₈ alquilo), y X es Ar sustituido o no sustituido, heteroarilo, NH(alquilo), NH(cicloalquilo), NH(heterocicloalquilo), NH(arilo), NH(heteoarilo), NH(alcoxilo) o NH(dialquilamida). Por lo tanto, los compuestos de D6 no afectan la novedad de la presente solicitud.

4.6. D7 no afecta la novedad de la presente invención. D7 revela compuestos de fórmula:



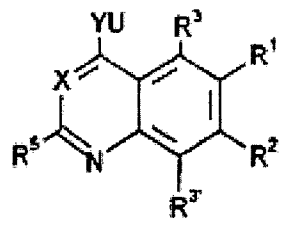
Los compuestos de la presente invención no permiten sustituir un grupo de piperazina en la posición 3 del anillo de indazol. Por el contrario, los compuestos de la presente invención solamente contemplan grupos arilo, heteroarilo, alqueno o imina en dicha posición 3. *falso*
vea el folio 633 "heterocicloalqueno" por ver 3-

4.7. D8 no afecta la novedad de la presente invención. D8 revela compuestos de fórmula:



Aunque en los anteriores compuestos R⁹ puede ser hidrógeno; R¹ puede ser arilo y heteroarilo; y R¹¹ puede ser H, también es cierto que a diferencia de lo que ocurre en la presente invención, -W-X-Y no pueden ser aril, heteroaril, O-X, S-X, C(X)=CH₂, C(X)=O, S(X)=O, SO₂(X), alquilidene-X, NH-X, o N- (C₁-C₈ alquil)-X (donde X es Ar, heteroaril, NH-(alquil), NH- (cicloalquil), NH (heterocicloalquil), NH (aril), NH (heteroaril),NH- (alcoxi), o NH (dialquilamida), sustituidos o sin sustituir).

4.8. D9 no afecta la novedad de la presente invención. D9 revela compuestos de fórmula:



Evidentemente, los anteriores compuestos revelados por D9 no se relacionan estructuralmente con los compuestos de la presente invención; de hecho los compuestos específicos mencionados por el Examinador, particularmente en las páginas 12 y 13, corresponden a quinazolininas, mientras que los compuestos reivindicados por la presente solicitud corresponden a derivados de indazol.

4.9. Es necesario entender en qué consiste el criterio de Novedad. El artículo 16 de la Decisión 486 establece que una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprende el conjunto de conocimientos tecnológicos que hayan sido accesibles al público antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Ahora bien, con respecto al requisito de novedad, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha señalado que para que la novedad de una invención se afecte, la divulgación relacionada con la materia del invento **“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 Además, el TAJ, tomando como referente los criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP), acepta igualmente que “(...) la falta de novedad de una invención se configurará si su objeto deriva **clara, precisa y directamente del estado de la técnica, y si en éste son conocidas todas las características de aquélla**”.³

De lo anterior debe entenderse que para controvertir la novedad de una invención, **una sola pieza del estado de la técnica debe describir de manera detallada y exacta todas las características incluidas en la invención reivindicada**. De tal manera que, realizando una comparación elemento por elemento de la invención propuesta frente a lo divulgado por esa pieza del estado de la técnica, sea posible encontrar la descripción de todas las características técnicas, explícitas e implícitas, contenidas en dichas reivindicaciones; de hecho, si alguna característica, aunque ésta sea banal, no se encuentra contenida en el arte previo evaluado, la reivindicación deberá ser considerada como nueva.

En cuanto a las invenciones en el área química, el Manual Andino de Patentes establece que **para que el requisito de novedad se afecte, uno sólo de los antecedentes debe mencionar explícitamente el compuesto de tal manera que se permita a una persona versada en la**

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, procesos 193-IP-2005 y 13-IP-2004.

³ Ibidem.

materia prepararlo. Así mismo, debe estar mencionado por su nombre, su formula, sus parámetros o su proceso de fabricación.⁴

Como se demostró anteriormente, en el presente caso, las divulgaciones de las anterioridades citadas por el Examinador no afectan la novedad de los compuestos reivindicados en al presente solicitud, ya que los antecedentes citados por no hacen mención a éstos compuestos de una manera detallada y específica, refiriendo por ejemplo su nombre, su formula o sus características técnicas, como lo establece claramente el Manual Andino de Patentes.

5. En respuesta a las objeciones que contra el nivel inventivo expone el Examinador, me permito argumentar lo siguiente con el fin de demostrar que la presente invención no corresponde a una derivación evidente de las anterioridades citadas.

En el presente caso, buscando la solución al problema de proveer compuestos alternativos para el tratamiento del crecimiento anormal de las células, una persona versada en el arte no podría, basándose en las anterioridades citadas por ese Despacho, saber *a priori* y con un nivel de certeza aceptable que los compuestos revelados por la presente invención serían eficaces en el tratamiento de ese tipo de afecciones, ni que tendrían las sorprendentes e inesperadas propiedades de afinidad selectiva de proteínas quinasas particulares. Toda persona medianamente versada en la materia sabe que es imposible predecir con certeza el efecto biológico de un compuesto cualquiera antes de efectivamente producirlo y someterlo a análisis experimental.

La descripción de la solicitud enseña los resultados de experimentales de ensayos biológicos realizados con los compuestos de la presente invención para determinar la inhibición de diversos receptores relacionados con las proteínas quinasas, e incluso se muestran los parámetros farmacocinéticos obtenidos (ver páginas 348 a 355 y 412 a 422). Los resultados experimentales demuestran que las diferentes modalidades de la invención representadas por el amplio número de compuestos ejemplificados poseen actividad biológica similar (a pesar de las diferencias estructurales dadas por los diferentes sustituyentes posibles) y resuelven el problema en que se basa el desarrollo de la invención, concentrado en el suministro de compuestos alternativos para el tratamiento del cáncer.

En conclusión, las enseñanzas del arte previo no permiten que una persona medianamente versada en la materia derive de manera evidente los compuestos de la presente invención, puesto

⁴ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 9.4.4.1.

que nada en D1 a D9, individualmente o en combinación, enseña o siquiera sugiere que los compuestos específicos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, resultarían útiles para el tratamiento de enfermedades cancerosas y presentarían el nivel de actividad que demuestran los ensayos experimentales.

Es importante recordar que para juzgar si una invención se deriva evidentemente del estado de la técnica, el Examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo, y no puede solo limitarse a establecer las diferencias o similitudes entre la solicitud y dicho estado de la técnica.⁵ En el presente caso, no basta con citar la simple existencia de compuestos que compartan ciertas características estructurales, debe denotarse una sugerencia clara que indique a una persona medianamente versada en la materia una expectativa de éxito fundada que conlleve inevitablemente a los compuestos específicos que reivindica la presente invención y los resultados experimentales obtenidos.

En conclusión, es claro que las anterioridades citadas por el Señor Examinador no brindan enseñanzas o sugerencias claras que condujeran forzosamente a una persona medianamente versada en la materia al desarrollo de los compuestos que reivindica la presente solicitud. Por lo tanto, el nivel inventivo de la presente invención no se ve afectado por el arte previo citado.

6. Para terminar, 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, sí 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 determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁶ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de

⁵ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 10.1.

⁶ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁷

Así las cosas, deseo poner bajo su conocimiento el hecho de que, en relación con la invención de la presente solicitud, han sido otorgados diversos privilegios de patente a través del mundo entero: Patentes estadounidenses US 6.534.524 y US 6.531.491, australiana No. 777701, mexicana No. 222289, hondureña No. 4.019, nicaragüense No. 1491RPI y panameña Bo. 849800.

*John
Stauffer
de fondo*

¿y la EP?

De nuevo, aunque dichas patentes no son vinculantes para la oficina nacional, sí corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo son requisitos universales y objetivos que se evalúan alrededor del mundo bajo estándares similares, y no se entiende como pueden todas estas oficinas de manera independiente llegar a la misma conclusión, y la SIC a una exactamente contraria.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda con la concesión del privilegio de patente, siendo que como se demostró anteriormente, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos impuestos por la Decisión 486, particularmente en cuanto a claridad, novedad y nivel inventivo se refiere. Adicionalmente, si el Examinador considera que surgen nuevas objeciones o que algunas continúan pendientes, le ruego emita un tercer examen con el fin de permitir al solicitante proporcionar mayores aclaraciones.

⁷ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

632

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 00-049777- -00005-0000

Fec: 2006-09-08 17:09:30 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 2 PATENTES

Eve: 1 REGDEPOSITO

Act 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 64,682
FECHA : AGOSTO 23 DE 2006

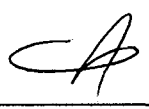
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52202043	22/08/2006	4,023,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

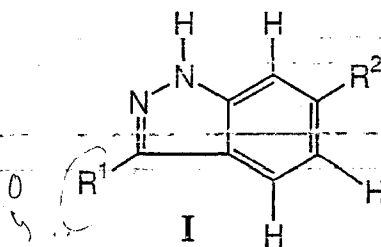
RESPONSABLE : RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 

633

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer examen de fondo)

1. Un compuesto de Fórmula I:



donde:

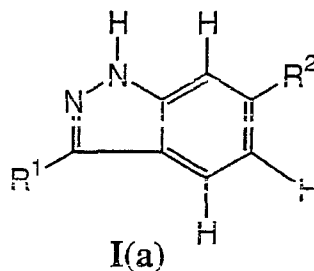
R^1 es un arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, o un grupo de la fórmula $CH=CH-R^3$ o $CH=N-R^3$ donde R^3 es un alquilo, alqueniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, sustituido o no sustituido; y

R^2 es $Y-X$, donde Y es O , S , $C=CH_2$, $S=O$, SO_2 , alquilideno, NH , o $N-(C_1-C_8 \text{ alquilo})$, y X es Ar sustituido o no sustituido, heteroarilo, NH -(alquilo), NH -(cicloalquilo), NH -(heterocicloalquilo), NH -(arilo), NH -(heteroarilo), NH -(alcoxilo), o NH -(dialquiloamida),

donde Ar es arilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la Fórmula I(a):



donde:

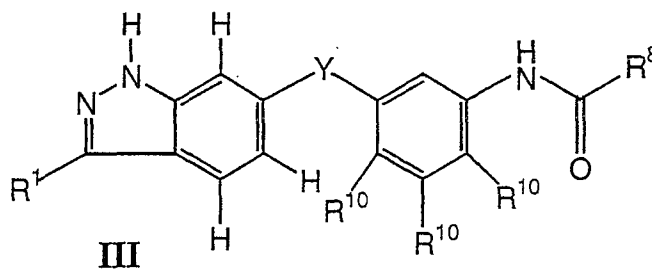
15

R^1 es un arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, o un grupo de la fórmula $CH=CH-R^3$ o $CH=N-R^3$, donde R^3 es un alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, sustituido o no sustituido; y

R^2 es $Y-Ar$, sustituido o no sustituido, donde Y es O , S , $C=CH_2$, $C=O$, $S=O$, SO_2 , CH_2 , $CHCH_3$, NH , o $N-(C_1-C_8 \text{ alquilo})$, y Ar es un arilo sustituido o no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la Fórmula III:



donde:

R^1 es un arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, o un grupo de la fórmula $CH=CH-R^3$ o $CH=N-R^3$ donde R^3 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, sustituido o no sustituido;

Y es O , S , $C=CH_2$, $S=O$, SO_2 , CH_2 , $CHCH_3$, NH , o $N-(C_1-C_8 \text{ alquilo})$;

R^8 es un alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, o ariloxilo, sustituido o no sustituido;

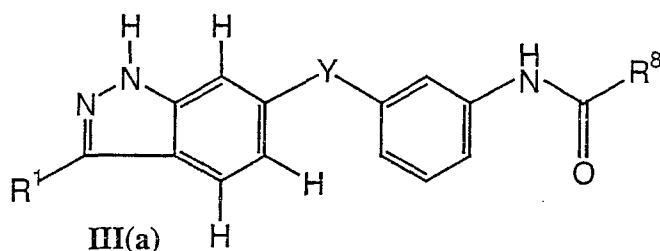
R^{10} es seleccionado por separado de hidrógeno, halógeno, y alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 3, donde:

R^1 es un heteroarilo bicíclico, sustituido o no sustituido, o un grupo de la fórmula $CH=CH-R^3$ donde R^3 es un arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido; Y es O, S, $C=CH_2$, NH, o $N-(C_1-C_8 \text{ alquilo})$; R^8 es un arilo o heteroarilo, alquilo, alqueno, sustituido o no sustituido, y R^{10} es hidrógeno o halógeno.

5. Un compuesto de la Fórmula III(a):



donde:

R^1 es un arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, o un grupo de la fórmula $CH=CH-R^3$ o $CH=N-R^3$, donde R^3 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, sustituido o no sustituido;

Y es O, S, $C=CH_2$, $S=O$, SO_2 , CH_2 , $CHCH_3$, NH, o $N-(C_1-C_8 \text{ alquilo})$;

R^8 es un alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, o ariloxilo, sustituido o no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 5, donde:

R^1 es un heteroarilo bicíclico, sustituido o no sustituido, o un grupo de la fórmula $CH=CH-R^3$ donde R^3 es un arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido;

Y es O, S, $C=CH_2$, NH, o $N-(C_1-C_8 \text{ alquilo})$; y

R^8 es un arilo, heteroarilo, alquilo, o alquenilo, sustituido o no sustituido.

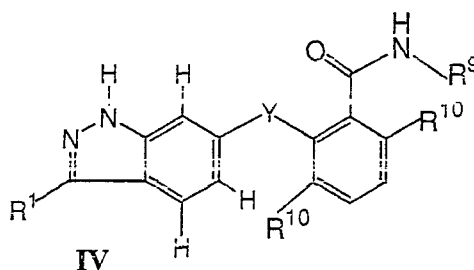
7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 5, donde:

R^1 es $CH=CH-R^3$, donde R^3 es un grupo arilo, sustituido o no sustituido;

Y es O o S; y

R^8 es un arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido.

8. Un compuesto de la Fórmula IV:



donde:

R^1 es un arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido, o un grupo de la fórmula $CH=CH-R^3$ o $CH=N-R^3$, donde R^3 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, sustituido o no sustituido;

Y es O, S, $C=CH_2$, $S=O$, SO_2 , CH_2 , $CHCH_3$, NH, o N-(C_1-C_8 alquilo);

R^9 es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, ariloxilo, cicloalkoxilo, NH-(C_1-C_8 alquilo), NH-(arilo), NH-(heteroarilo), $N=CH$ -(alquilo), $NH(C=O)R^{11}$, o NH_2 , sustituido o no sustituido, donde R^{11} es seleccionado por separado de hidrógeno, o alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, sustituido o no sustituido; y

R^{10} es seleccionado por separado de hidrógeno, halógeno, u alquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

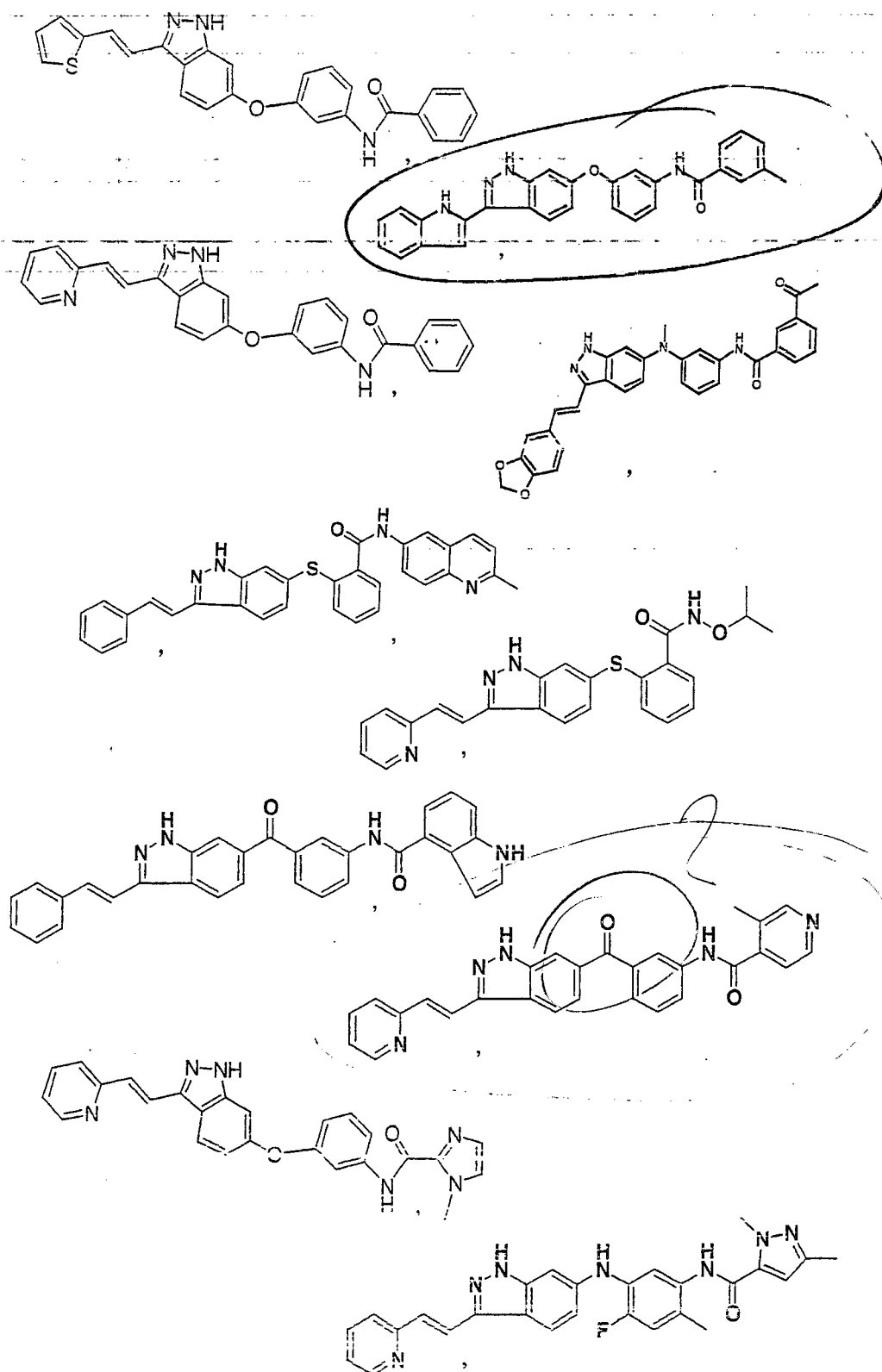
9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 8, dónde:

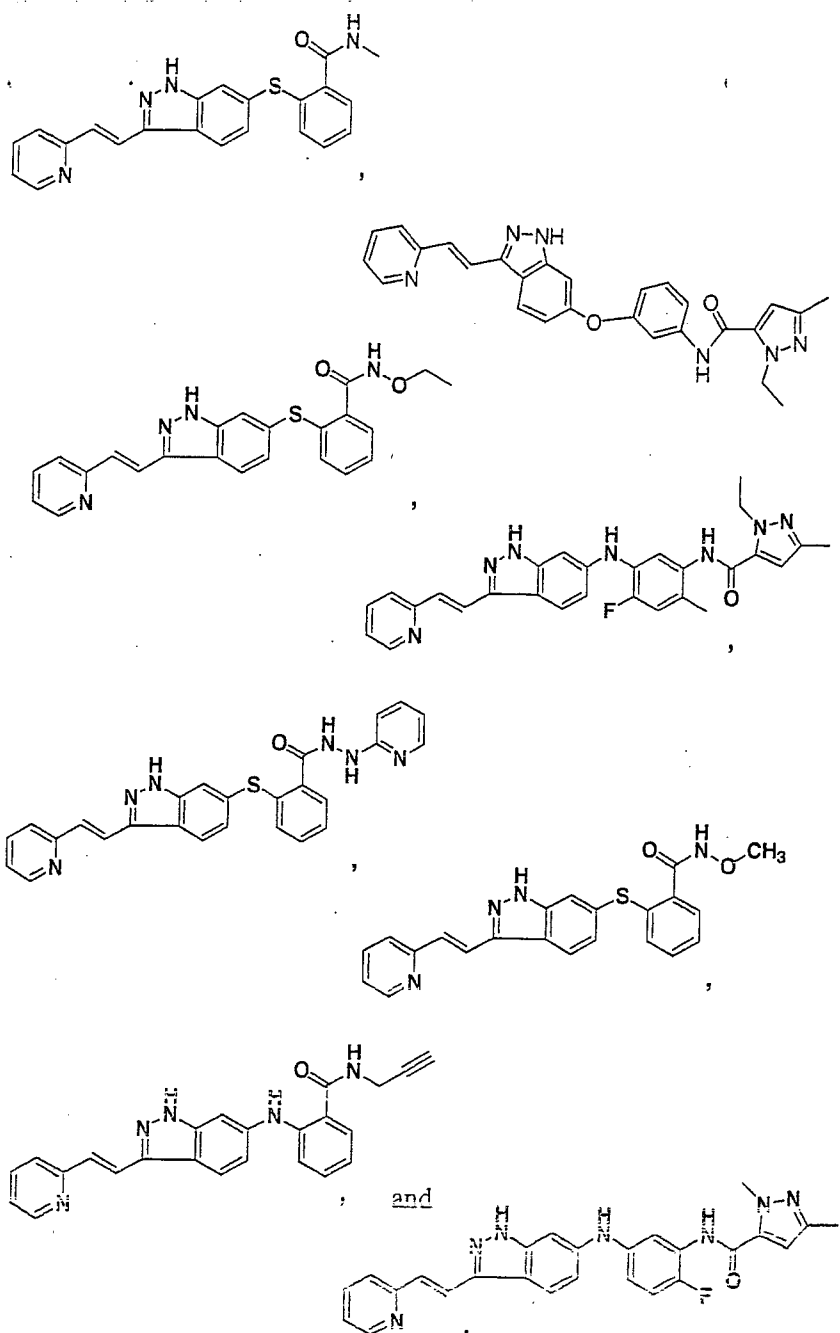
R^1 es un grupo de la fórmula $CH=CH-R^3$ donde R^3 es un arilo o heteroarilo, sustituido o no sustituido;

Y es S o NH; y

R^9 es un alquilo, alcoxilo, o NH-(heteroarilo), sustituido o no sustituido.

10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:





640

11. Una composición farmacéutica comprometiendo:

(a) una cantidad efectiva terapéutica de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1; y

(b) un carrier, diluyente, o vehículo, que es farmacéuticamente aceptable.

641

375

2006-10-19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, DC, 29 de septiembre de 2006

Apoderado: Carlos Reinaldo Olarte

Oficio: 11894

ASUNTO

Radicación: 00-49777

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- ◆Capítulo descriptivo, folios 4 a 436;
- ◆Capítulo reivindicatorio reformado, folios 633 a 640;
- ◆1° examen de forma, folios 453 y 454;
- ◆Respuesta técnica al 1° examen de forma, folios 456 y 457;
- ◆Solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con su traducción, folios 462 a 566;
- ◆2° examen de forma, folio 584;
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad 597 a 589;
- ◆Respuesta técnica al examen de patentabilidad, folios 619 a 640.

Objeto de la invención:

El título de la invención es "COMPUESTOS DE INDAZOL Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA LA INHIBICIÓN DE PROTEÍNA KINASA, Y MÉTODOS PARA SU USO"

El objeto de la presente solicitud se refiere al compuesto derivados 3,6 di-sustituidos 1-H-indazol, proceso de obtención y composiciones que los contienen; estos compuestos se les ha observado su utilidad como inhibidores de la proteína kinasa.

Unidad inventiva

Ahora presentan diferentes grupos de invenciones:

- I) Las reivindicaciones 1 y 2 que son la misma materia.

II) las reivindicaciones relacionadas con los compuestos de fórmulas III y IIIa.

III) Las reivindicaciones relacionadas con los compuestos de fórmula IV.

Y dentro de la reivindicación 10 se incluye un compuesto que en primer lugar no cumple con las supuestas restricciones hechas R² si es un arilo indol unido directamente al indazol, y además no está incluido por los compuestos reclamados en la reivindicación 1, de igual forma pasa con el compuesto donde R² comprende un grupo "C=O", y según los argumentos se dice "...**eliminando** las posibilidades de que R² sea "arilo sustituido o no sustituido" o "C=O". En consecuencia se eliminan compuestos específicos de la reivindicación 10 para cumplir con esta nueva condición". Entonces no concuerda lo que se dice en los argumentos con reivindicado y tampoco concuerda con los reclamados en la reivindicación 1.

Entonces así las cosas nuevamente se reitera que:

Claridad de la solicitud:

En el nuevo capítulo reivindicatorio subsisten las mismas fallas formales y de fondo que se objetaron al capítulo reivindicatorio anterior.

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

-En las reivindicaciones 1 a 10, no son claras y su alcance es ilimitado; las reivindicaciones son excesivamente amplias y especulativas, compuesto que se basan en un modelismo molecular que cubre cualquier 3,6-disustituido-1H-indazol, porque dicho modelismo o la fórmula Markush comprende una porción fija conocida que es el indazol, y cuando se dan los significados de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, se hacen de una manera ambigua, designándolos de la manera más genérica posible, tal como: "arilo", "heteroarilo sustituido o no sustituido", "alquilo", "alquenilo", "cicloalquilo", "alquilideno", "alcoxilo", "heterocicloalquilo", "cicloalquilo" estos son términos ambiguos e inaceptables en las reivindicaciones, porque solo con cada sustituyente designado de esa manera ambigua, comprende un número incalculable de estructuras, y si se sigue con las posibles combinaciones por cada uno de los otros sustituyentes, podremos ver cuán especulativo es. Realmente no hay una

estructura representativa de los compuestos reclamados, que se pueda considerar que delimita inequívocamente el alcance de las reivindicaciones, por lo cual no puede ser considerado que satisface el requerimiento de claridad y que este perfectamente definida la materia para la cual se solicita la protección mediante patente, tal como lo establece el artículo 30 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina.

-El significado del sustituyente X, no esta delimitado, porque los términos "arilo, heteroarilo, alquilideno, NH-dialquiloamida, NH-(cicloalquilo), NH-(herocicloalquilo)", y las definiciones similares, no determinan, ni delimitan inequívocamente ningún sustituyente, porque el alcance no esta limitado y no son razonable las generalizaciones, para los ejemplos presentados.

Esas **denominaciones genéricas** para los sustituyentes son inaceptables en las reivindicaciones toda vez que no delimitan, ni definen claramente la invención, cosa contraria se argumenta en las divagaciones presentadas en el memorial de respuesta técnica, donde se dice *que esos términos son absolutamente comunes en las ciencias químicas y resulta completamente reconocible por cualquier persona medianamente versada en la materia*. Es necesario orientar al señor memorialista al respecto y aclararle que la norma indica, en el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*. Véase que no dice que si los términos genéricos son reconocibles es claro, aunque no definan ni delimiten la invención, entonces así las cosas, es sólo un argumento para rehusar corregir de manera apropiada la solicitud, de acuerdo con las normas establecidas.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de

una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Se realizó la búsqueda del estado de la técnica con fecha anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud, de la cual se reivindica prioridad, 02 de julio de 1999. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró los siguientes documentos:

No.	Documento No.	Título	*Fecha de Publicación
D1	CA2389918	Composes D'indazolesubtitue utile comme intermediaires	13-nov-1997
D2	EP0816357	Substituted Indazole derivatives	07-ene-1998
D3	US5.843.975	Oxazolidinone derivatives, their preparation and therapeutical use	01-dic-1998
D4	WO9809961	Indazole derivatives and their use as inhibitors of phosphodiesterase (PDE) type IV and the production of tumor necrosis factor (TNF)	12-mar-1998
D5	WO9742174	Substituted Indazole derivatives and their use as inhibitors of phosphodiesterase (PDE) type IV and the production of tumor necrosis factor (TNF)	13-nov-1997
D6	WO974972	Indazole derivatives and their use as inhibitors of phosphodiesterase (PDE) type IV and the production of tumor necrosis factor (TNF)	31-dic-1997
D7	WO9421630	Antipsychotic Indazole derivatives	29-sep-1994
D8	US5,760.028	Integrin Receptor ANtagonists	02-jun-1998
D9	WO9703069	Heterocyclic compounds and pharmaceutical compositions containing them	30-ene-1997

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:

"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y

sean susceptibles de aplicación industrial."

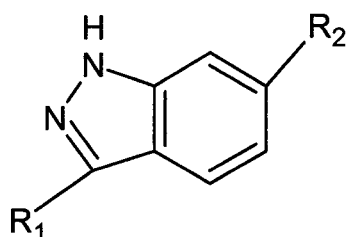
En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica." "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

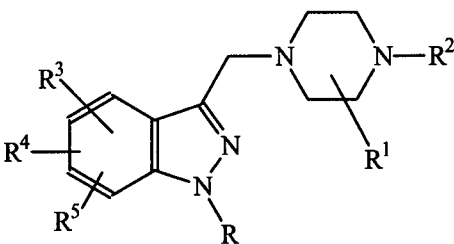
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

La solicitud en estudio reclama de un compuesto de formula (I) 3, 5 disustituidos de indazol:



-Solamente se adjuntaron 9 anterioridades, de todas las posibles que afectan la novedad por la forma amplia y especulativa como reclaman la materia en la presente invención.

-Por ejemplo los argumentos respecto a D7 están alejados de la realidad, ya que en el memorial dice "D7 revela compuestos de fórmula:



Los compuestos de la presente invención no permiten sustituir un grupo piperazina en la posición 3 de l anillo indazol...” argumento que no concuerda con la realidad porque si miramos, que para esa posición esta el sustituyente R3 que por cierto es especulativa, toma el valor de “heterocicloalquilo” comprende tácitamente cualquier cicloalquilo que contenga un heteroátomo cualquiera que sea, aun los que no están descritos en la solicitud, por lo cual comprende una piperazina tal como la anterioridad.

-Igual pasa con D2 por ejemplo cuando en la formula I, R=H; entre X1 y X2 es un doble enlace y X2=CR5R7R8, quedan comprendidos dentro de lo reclamado en la solicitud en estudio.

-Además tal como puede verse por ejemplo en D9 los compuestos específicos preferidos de esa invención, son compuestos particulares destruyen la novedad de los compuestos reclamados en la solicitud en estudio. Véase toda la anterioridad particularmente las páginas 12 y 13. Además verse 1° examen de patentabilidad véase folios 590 a 618.

Cuando una solicitud esta afectada su novedad, obviamente no posee nivel inventivo.

En conclusión los requisitos de Patentabilidad de la presente ya que no concuerdan los argumentos con lo reclamado y las restricciones no se hicieron efectivas, solicitud están afectadas así:

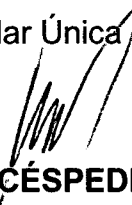
No.	Documento	Reivindicaciones	Requisito que afecta
D1.	CA2389918	1 a 10	Novedad
D2	EP0816357	1 a 10	Novedad
D3	US 5843975	1 a 10	Novedad
D4	WO9809961	1 a 10	Novedad
D5	WO9742174	1 a 10	Novedad
D6	WO9749702	1 a 10	Novedad
D7	WO9421630	1 a 10	Novedad
D8	US 5760028	1 a 10	Novedad
D9	WO9703069	1 a 10	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días

647

contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. **En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.**

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n°.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL.

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

19 OCT. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1569

EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012