

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-8053- -13	FECHA: 2014-01-16 10:35:52
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 11-8053- -13
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 282
Folios: 6

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2009/048428				
Fecha de Presentación Internacional	24/06/2009				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	11-008053-00000-0000	25/Enero/2011
Reivindicaciones:	11-008053-00005-0000	25/Enero/2011
	11-008053-00005-0000	11/Noviembre/2011
Prioridad:	US 61 075.583	25/Junio/2008
	US 61 155.434	25/Febrero/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486). Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE CINASA”

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar derivados de pirimidina para tratar, mejorar o prevenir una condición que responde a la inhibición de la quinasa del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1R) o quinasa

del linfoma anaplásico (ALK) que puedan ser útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, autoinmunes, infecciosas y en trasplantes, para solucionar este problema la solicitud presenta nuevos derivados de pirimidina, composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos para usar tales compuestos.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 403/12; C07D 401/14; C07D 403/14; C07D 409/14; C07D 413/14; A61K 31/506.

4. De la Solicitud de Patente

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es dado que la solicitud contiene 14, es decir más de diez (10) reivindicaciones y se pagó la tasa complementaria, se estudiarán todas las reivindicaciones presentadas porque fueron cubiertas por la tasa pagada.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 11 no son concisas por el gran número de definiciones del anillo “E”, el cual es piperidina, en la mayor parte de los ejemplos, y es piperidin-2-ona, piperazina, morfolino, piperazin-2-ona, oxazolidin-2-ona y piran-2-ona en otros ejemplos. Y por el gran número de definiciones de R2, el cual tan sólo es 5-metil-1H-pirazol, en los ejemplos. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado y ensayado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir el 25 de Junio de 2008.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud: Br

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008005538	“Methods of using IGF1R and ABL kinase modulators”	10/Enero/2008
D2	WO2005026130	“2,4-di (phenylamino) pyrimidines useful in the treatment of proliferative disorders”	24/Marzo/2005

El documento D1¹ divulga métodos de tratamiento del cáncer con un compuesto que inhibe quinasas, más específicamente IGF1R y ABL, en combinación con tratamientos seleccionados de la cirugía, la radiación, anticuerpo monoclonal, de médula ósea o de células madre periféricas de sangre y uno o más agentes quimioterapéuticos (Párrs. [0002] a [0045]).

El documento D2² divulga compuestos de fórmula (I) en la que X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se indica en la reivindicación 1. Estos compuestos inhiben la actividad de ALK, por lo cual son útiles para prevenir o tratar trastornos proliferativos tales como una enfermedad tumoral (Pág. 1).

¹ [http://worldwide.espacenet.com/searchResults?](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=WO2008005538&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

[compact=false&PN=WO2008005538&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050324&CC=WO&NR=2005026130A1&KC=A1)

² [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050324&CC=WO&NR=2005026130A1&KC=A1)

[DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050324&CC=WO&NR=2005026130A1&KC=A1](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050324&CC=WO&NR=2005026130A1&KC=A1)

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Un compuesto de la fórmula (I)... o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; en donde el anillo E puede contener opcionalmente un doble enlace; uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es $NR^6N(R^6)^+-O^-$ o $S(O)_{1-2}$ y los otros son $CR_2...$ ”* (Pág. 4 del radicado 11-008053-00005-0000).

La tabla 1 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga compuestos que tienen la estructura pirazolil-N-pirimidinil-N-fenil-N-morfolinil y son útiles para el tratamiento del cáncer dado que estos compuestos inhiben quinasas, más específicamente IGF1R y ABL, en combinación con tratamientos seleccionados de la cirugía, la radiación, anticuerpo monoclonal, de médula ósea o de células madre periféricas de sangre y uno o más agentes quimioterapéuticos (Párrs. [0002] a [0045]).

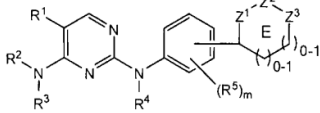
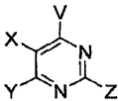
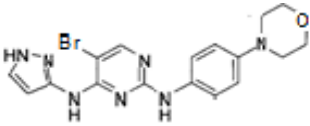
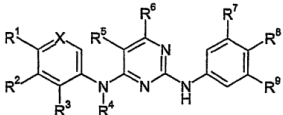
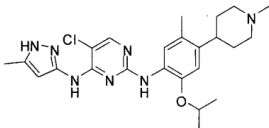
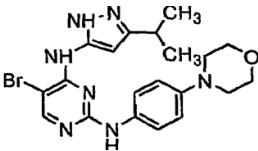
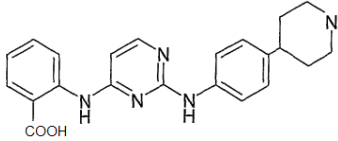
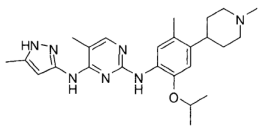
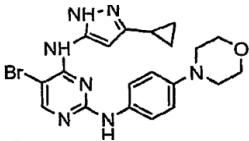
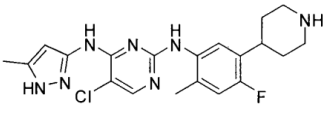
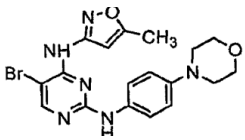
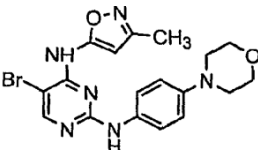
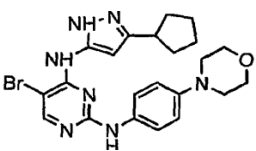
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 que trata sobre compuestos que tienen la estructura pirazol-N-pirimidinil-N-fenil-N-piperidinil (o -morfolinil, -piperazin-2-ona, -oxazolidin-2-ona, etc.) y los compuestos del documento D1 consiste en que tienen el grupo piperidinil (anillo 'E').

No hay evidencia de que el incluir específicamente el sustituyente piperidinil (o -morfolinil, -piperazin-2-ona, -oxazolidin-2-ona, -tetrahidro-2H-piran-2-ona, piperazinil, etc.) proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaban los compuestos del documento D1, puesto que los compuestos del documento D1 ya tienen actividad sobre la proteína quinasa y son útiles para el tratamiento del cáncer. Así, los compuestos 13, 17, 23, 60 y 61 divulgados en el documento D1 presentan una $IC_{50} < 50$ nM en la inhibición de la quinasa del IGF-1R y en la inhibición de la quinasa BLK y FLK (documento D1, Págs. 30 y 33 y Párrs. [0006], [0007] y [0017]) y los compuestos de la solicitud presentan IC_{50} en la inhibición de la quinasa del IGF-1R, así: el primer compuesto de la Pág. 150 presenta una $IC_{50} = 104$ nM, el último compuesto de la Pág. 150 presenta una $IC_{50} = 805$ nM y el primer compuesto de la Pág. 152 presenta una $IC_{50} = 1930$ nM.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en documento D1 para proporcionar otro compuesto alternativo, inhibidor de la quinasa del IGF-1R.

El documento D2 divulga compuestos que tienen la estructura fenil-N-pirimidinil-N-fenil-N-piperidinil. Estos compuestos inhiben la actividad de ALK, por lo cual son útiles para prevenir o tratar trastornos proliferativos tales como una enfermedad tumoral (Pág. 1).

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Compuesto	Compuesto	Compuesto
	 Cuando V=NR1R1a, X = halo, Y = NR15R16 y Z = NR2(aril sustituido con heteroaril y este con halo, CF3, alquil o alcoxi)R3(H): 	
E		R8
Piperidina	Morfolina	Piperidina
		
		Pág. 12, compuesto 37
		
IC50 = 104 nM Primer Compuesto, Pág. 150	IC50 < 50 nM Compuesto 13, Pág. 30	Pág. 12, compuesto 37
		
IC50 = 805 nM Último Compuesto, Pág. 150	IC50 < 50 nM Compuesto 17, Pág. 30	
		
IC50 = 1930 nM Primer Compuesto, Pág. 152	IC50 < 50 nM Compuesto 23, Pág. 30	
		
	IC50 < 50 nM Compuesto 60, Pág. 33	
		
	IC50 < 50 nM Compuesto 61, Pág. 33	
Efecto: Inhibición de la quinasa del IGF-1R Inhibición de la quinasa ALK (Pág. 303, línea 10)	Efecto: Inhibición de la quinasa del IGF-1R Inhibición de la quinasa BLK y FLK (Párrs. [0006], [0007] y [0017])	Efecto: Inhibición de la quinasa del IGF-1R Inhibición de la quinasa ALK (Págs. 2 y 27)

En consecuencia, la persona normalmente conocedora de la materia incluiría el sustituyente piperidinil (o -morfolinil, -piperazin-2-ona, -oxazolidin-2-ona, -tetrahidro-2H-piran-2-ona, piperazinil, etc.) en los compuestos que se conocen en el documento D1 esperando que los compuestos mantuviesen su actividad, teniendo en cuenta que la estructura continúa manteniendo la misma distribución estérica de las cargas porque los grupos químicos son muy semejantes, como se observa en la tabla. Además, la persona versada esperaría que debido a la semejanza con los compuestos del estado de la técnica, los compuestos alternativos reivindicados tuviesen actividad inhibidora de la proteína quinasa del IGF-1R y de ALK. Por lo cual la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 – 13 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

La composición de la reivindicación 14, que se caracteriza porque contiene un compuesto de las reivindicaciones precedentes, no tiene nivel inventivo, dado que aquellas no lo tienen.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008005538	1 – 14	Nivel Inventivo
D2	WO2005026130	1 – 14	Nivel Inventivo

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 (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-01-21

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra