

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-28419- -8	FECHA: 2013-07-25 15:44:01
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 11-28419- -8
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 13434
 Folios: 5

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/EP2009/061205				
Fecha de Presentación Internacional	13/08/2009				

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:	Radicado11 02849-0000	08/Marzo/2011
	Radicado1102849-0000	08/Marzo/2011
Reivindicaciones:	Radicado11 02849-0000	08/Marzo/2011
	Radicado11 02849-0000	08/Marzo/2011
	Radicado11028419-0001	07/Abril/2011
	Radicado11028419-0004	13/Enero/2012
Dibujos:	Radicado11 02849-0000	08/Marzo/2011
	Radicado11 02849-0000	08/Marzo/2011
Oposición	Radicado11028419-0005	Lafrancol 14/Marzo/2012
Respuesta del solicitante:	Radicado11028419-0006	30/Abril/2012
Prioridad:	US 61/093,666	02/Septiembre/2008
	US 61/225,660	15/Julio/2009

2. Análisis de la Prioridad

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

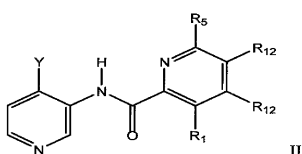
3. Objeto de la invención

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 que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones de acuerdo al Radicado11028419-0004.

Título de la solicitud: “Derivados de picolimida como inhibidores de quinasa”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos, composiciones y métodos de inhibición de la integración de la actividad del provirus de la cinasa Maloney asociada con tumorigénesis en sujeto humano o animal.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (II) caracterizado por ser un derivado de picolinamida.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 401/12.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 13 no es clara porque remite a un cuadro I y II. De acuerdo a la decisión 486 en su artículo 30, las reivindicaciones por sí solas deben definir de forma clara y concisa el objeto de la materia a reclamar, por ende éstas no deben explicarse desde el capítulo descriptivo. Se solicita hacer la corrección necesaria.

Las reivindicaciones 1-7 y 14 no son concisas porque las definiciones de Y, R1, R5 y R12 son generales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de sustituyentes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, de acuerdo a lo presentado en la tabla 1.

Tabla 1. Sustituyentes probados

Sustituyente	Ejemplo
Y	Ciclohexil sustituido con hidróxi, amino, acetato, trifluorometil y metil Piperidin sustituido con hidróxi, amino y metil
R1	Hidrógeno, fluor, amino

R5	Fenil sustituido con fluor, hidróxido, amino, etil, metoxi, propoxi Ciclohexil sustituido con hidróxi Ciclohexil no sustituido Piridilio no sustituido con Piridilio sustituido con fluor
R12	Hidrógeno, fluor,

Las reivindicaciones 8, 17 y 18 no son concisas porque repiten materia, ya que todas reclaman al sustituyente difluorofenilo, se sugiere sólo dejar una de las reivindicaciones.

La reivindicación 9 no es concisa ya que reclama una serie de compuestos, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los compuestos que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, de acuerdo a lo presentado en la siguiente lista.

3-amino-N-(4-((1R-3R,4S-5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6 difluoro-fenil)-picolamida.

N-(4-((3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolamida.

3-amino-N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolamida.

Las reivindicaciones 10-12 y 20-21 no son concisas porque reclaman una composición que contiene compuestos derivados de la fórmula I con o sin un agente adicional anticancerígeno. Las composiciones deben definir a todos los ingredientes que lo conforman indicando su nombre común internacional junto con sus proporciones. Además, dichas composiciones no se encuentran sustentadas dentro del capítulo descriptivo.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LAFRANCOL S.A.

Dice el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para Derivados de picolamida como inhibidores de quinasa ya se encuentran comprendidas en el estado de la técnica por lo cual no cumple los requisitos de patentabilidad de novedad y nivel inventivo. Para sustentar lo anterior allega al expediente las fichas técnicas del Index Merck Ed. 14 de 2006. Este documento enseña las propiedades fisicoquímicas de los compuestos IMATINIB, RITUXIMAB, CARBOPLATINO, GEMCITABINA, IRINOTECAN.

El opositor concluye que las combinaciones entre derivados de picolamida con otros agentes anticancerígenos ya se encuentran definido en el estado del arte y que una persona versada en la materia incluiría a éstos últimos dentro de una composición farmacéutica que contiene picolamida para alcanzar así las pretensiones de la solicitud.

Respuestas del Solicitante

La solicitante manifiesta que el contenido definido en el documento THE MERCK INDEX Ed. 14, 2006, sólo divulga las características de los ingredientes activos. Además indica, que estructuralmente los compuestos presentados por el opositor no tienen ninguna similitud química con el compuesto reivindicado.

La solicitante concluye que el contenido del documento allegado no le permite un experto mediamente versado en la materia alcanzar el objeto de la materia reclamada, por lo cual no se desvirtúan los requisitos de patentabilidad.

Respuesta del Examinador Técnico

Este despacho luego de revisar el contenido de las fichas técnicas del THE MERCK INDEX Ed. 14, 2006, Pág. 296, 755, 851, 885 y 1422, considera que el mismo no desvirtúa los requisitos de patentabilidad, ya que sólo describe las características fisicoquímicas de los agentes adicionales definidos dentro la composición y no afectan el objeto principal de la reclamación, que son las picolamidas como inhibidores de quinasa. Por lo anterior, dicho documento no se considerará dentro del examen de patentabilidad.

6. 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: septiembre 02 de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2007/044724	“Pyridopyrimidinone Inhibitors of PIM-1 and/or PIM-3”	19/Abril/2007
D2	US 2005/0245530	“Amido Compounds and there use as Pharmaceuticals”	03/Noviembre/2005

El documento D1⁽¹⁾ divulga compuestos inhibidores de piridopirimidinone de fórmula (I) los cuales inhiben, regulan y modulan la señal de transducción de la PIM-I y/o PIM-3, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, las cuales son usados para tratar la proliferación anormal de células como las del cáncer (Págs. principal, presentación del documento y Pág. 2 párrafo 4).

El documento D2⁽²⁾ divulga compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina kinasa de fórmula (I) y (II), usados como agentes anti-cáncer. Las composiciones farmacéuticas de los mismos se usan en enfermedades para el tratamiento del cáncer (Pág. 1, párrafo [002]).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

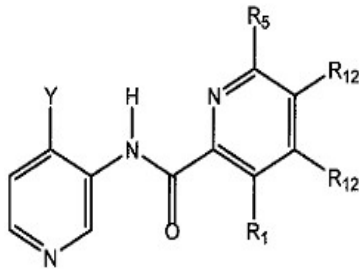
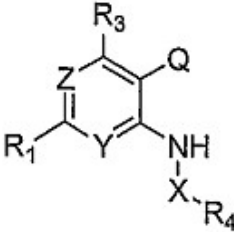
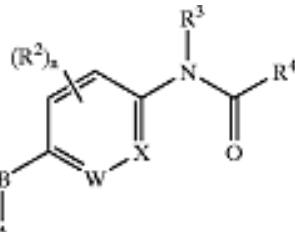
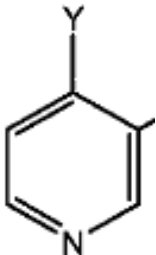
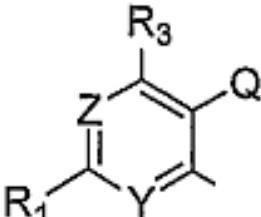
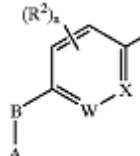
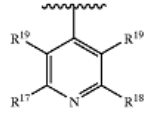
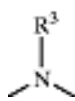
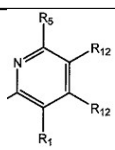
Nivel inventivo (Art18 D486)

-La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (II), que contiene las siguientes características: “Y es *ciclohexilo sustituido, R1 hidrógeno, NH2, halógeno, R2 hidrógeno o halógeno, R5 ciclohexilo, fenilo, piridinilo y R12 hidrógeno, halógeno, (...)*” (Fl. 281).

1 [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=20070419&CC=WO&NR=2007044724A2&KC=A22)
DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070419&CC=WO&NR=2007044724A2&KC=A22.

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=20070628&CC=WO&NR=2007072999A1&KC=A1)
DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070628&CC=WO&NR=2007072999A1&KC=A1

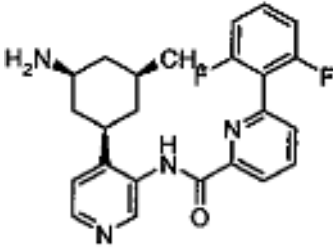
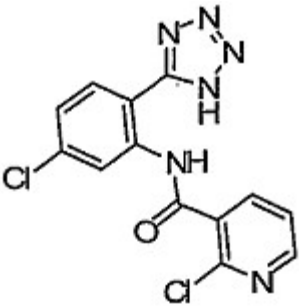
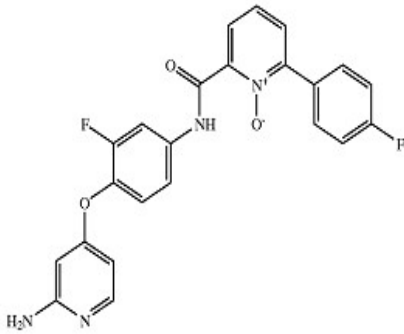
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula (II):  (II)	Un compuesto de fórmula (I):  (I) (Pág. 87)	Un compuesto de fórmula (II):  (Pág. 125, reivindicación 1)
Donde: Y= ciclohexilo sustituido con uno a tres sustituyentes 	Donde: Y= Nitrógeno (Pág. 87, línea 7) Z= CR2 y R2 es hidrógeno (pág. 87, líneas 8 y 9) R1 y R3= hidrógeno (Pág. 87, línea 9) Q= tetrazoil (Pág. 87, línea 5) 	Donde: W= Nitrógeno X= Carbono B= -CR9R10, siendo R9R10 es hidrógeno  A= , y R17, R18 y R19 son hidrógeno (Págs. 125 y 126, reivindicación 1) n= de 0 a 4 R2= Cicloalquilo sustituido (Pág. 125, reivindicación 1)
		Donde: R3= hidrógeno (Pág. 125, reivindicación 1) 
	X= -C(O)- (Pág. 87, línea 6)	 (Pág. 125, reivindicación 1)
Donde: R1= hidrógeno, -NH2 o halógeno R12= hidrógeno y halógeno R5= ciclohexilo, fenilo y 	R4= heteroarilo (Pág. 87, líneas 20 y 21), siendo piridilo (Pág. 24, línea 4) Sustituido por: cicloalquilo C1-6, arilo, haloalquilo C1-6 y halógeno (Pág. 87, líneas 25 a 27)	R4= heteroarilo sustituido (Pág. 125, reivindicación 1) Sustituido por: hidrógeno, halógeno, fenilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo (Pág. 4, bloque [0051])

piridilo, sustituidos hasta con tres sustituyentes		
--	--	--

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque en el caso del documento D1 divulga compuestos inhibidores de piridopirimidinona de fórmula (I) los cuales inhiben, regulan y modulan la señal de transducción de la PIM-I y/o PIM-3, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, las cuales son usados para tratar la proliferación anormal de células como el cáncer (Pág. principal, presentación del documento y Pág. 2 párrafo 4). Por su lado el documento D2, divulga compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa de fórmula (I) y (II), usados como agentes anti-cáncer. Las composiciones farmacéuticas de los mismos se usan en enfermedades para el tratamiento del cáncer (Pág. 1, párrafo [002]).

Además el compuesto reclamado en la reivindicación 9 N-(4-((3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolamida (Fl. 215, Ej. 63) comparte estructuralmente el núcleo representativo, el cual es N-(piridin-3-il)piridina-2-carboxamida, con los compuestos abajo relacionados.

Características esenciales	D1	D2
N-(4-((3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolamida	2-Cloro-N-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridina-3-carboxamida	N-(4-(2-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)piridil-N-oxido-amida
	 (Pág. 79, Ej. 53)	 (Pág. 65, Ej. 58)

La diferencia entre la invención definida en los compuestos de fórmula (II), y los compuestos del documento D1, consiste en que los compuestos reivindicados de formula I presentan para el radical Y un ciclohexilo sustituido con uno a tres sustituyentes y los compuestos de fórmula (I) del documento D1 presentan un radical Q que corresponde a un tetrazoilo (Pág. 87, línea 5).

El efecto que logra el incluir un ciclohexilo sustituido para la definición de Y, consiste en que la actividad inhibitoria IC50 de las moléculas Pim1, Pim2 y Pim3 se encuentra entre 0,001 µM – 1,947 µM (Fl. 738 a 751, cuadro 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar compuestos de fórmula (II) que permitan mejorar su eficiencia biológica?”

Aunque los compuestos de fórmula (I) del documento D1 carecen de manera específica de un grupo ciclohexilo sustituido con uno a tres sustituyentes para la definición de Y, el documento D2 divulga compuestos que presentan un grupo cicloalquilo sustituido para la definición de R2 (Pág. 125, reivindicación 1) en la misma posición.

Los compuestos reclamados, presentan una actividad inhibitoria IC50 de las moléculas

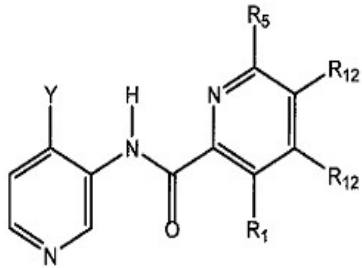
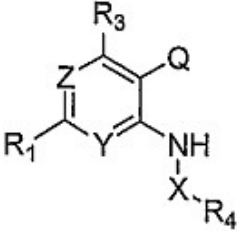
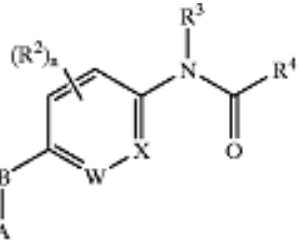
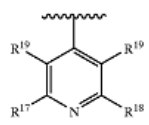
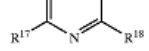
Pim1, Pim2 y Pim3 que se encuentra entre 0,001 μM – 1,947 μM (Fl. 738 a 751, cuadro 3), y de esta manera inhiben la proliferación de capilares y el crecimiento de tumores (Fl. 108, líneas 1 a 9). Sin embargo, los compuestos revelados en el documento D1, evidencian que la actividad es superior, ya que estos presentan una inhibición IC50 para las moléculas Pim1, Pim2 y Pim3 < 1 μM (Pág. 84, párrafo 1); por lo que se concluye que el efecto fue previsto por el Estado de la Técnica.

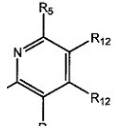
En consecuencia, la persona del oficio incluiría el grupo cicloalquilo sustituido (Pág. 125, reivindicación 1) divulgado en el documento D2, dentro de la estructura del compuesto del definido en el documento de D1, cambiando el grupo tetrazoil (Pág. 87, línea 5) para la definición de Q por el cicloalquilo sustituido para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-13 no mencionan características técnicas esenciales del compuesto de fórmula II, tampoco se pueden considerar inventivas.

-La reivindicación 14 consiste en un compuesto de fórmula (II), que contiene las siguientes características: “Y es piperidinilo sustituido con metilo, hidroxilo y amino, R1 hidrógeno, NH2, fluor, R2 hidrógeno o halógeno, R5 fenilo, fluoro-piridinilo, ciclohexilo y R12 hidrógeno, halógeno (...)” (Fl. 281).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula (II):  (II)	Un compuesto de fórmula (I):  (I) (Pág. 87)	Un compuesto de fórmula (II):  (Pág. 125, reivindicación 1)
Donde: Y= piperidinilo sustituido con metilo, hidroxido y amino	Donde: Y= Nitrógeno (Pág. 87, línea 7) Z= CR2 y R2 es hidrógeno (pág. 87, líneas 8 y 9) R1 y R3= hidrógeno (Pág. 87, línea 9) Q= tetrazoil (Pág. 87, línea 5)	Donde: W= Nitrógeno X= Carbono B= -CR9R10, siendo R9R10 es hidrógeno  A= , y R17, R18 y R19 son hidrógeno (Págs. 125 y 126, reivindicación 1) n= de 0 a 4 R2= heterocicloalquilo sustituido por metilo por

		ejemplo (Págs. 125, reivindicación 1 y 4)
		 Donde: R3= hidrógeno (Pág. 125, reivindicación 1)
	X= -C(O)- (Pág. 87, línea 6)	 (Pág. 125, reivindicación 1)
 Donde: R1= hidrógeno, -NH2 o halógeno R12= hidrógeno y halógeno R5= ciclohexilo, fenilo y piridilo, sustituidos hasta con tres sustituyentes	R4= heteroarilo (Pág. 87, líneas 20 y 21), siendo piridilo (Pág. 24, línea 4) Sustituido por: cicloalquilo C1-6, arilo, haloalquilo C1-6 y halógeno (Pág. 87, líneas 25 a 27)	R4= heteroarilo sustituido (Pág. 125, reivindicación 1) Sustituido por: hidrógeno, halógeno, fenilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo (Pág. 4, bloque [0051])

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque en el caso del documento D1 divulga compuestos inhibidores de piridopirimidinona de fórmula (I) los cuales inhiben, regulan y modulan la señal de transducción de la PIM-I y/o PIM-3, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, las cuales son usados para tratar la proliferación anormal de células como el cáncer (Pág. principal, presentación del documento y Pág. 2 párrafo 4). Por su lado el documento D2, divulga compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa de fórmula (I) y (II), usados como agentes anti-cáncer. Las composiciones farmacéuticas de los mismos se usan en enfermedades para el tratamiento del cáncer (Pág. 1, párrafo [002]).

La diferencia entre la invención definida en los compuestos de fórmula (II), y los compuestos del documento D1, consiste en que los compuestos reivindicados de formula I presentan para el radical Y un piperidinilo sustituido con metilo, hidroxido y amino y los compuestos de fórmula (I) del documento D1 presentan un radical Q que corresponde a un tetrazoilo (Pág. 87, línea 5).

El efecto que logra el incluir un piperidinilo sustituido con metilo, hidroxido y amino para la definición de Y, consiste en que la actividad inhibitoria IC50 de las moléculas Pim1, Pim2 y Pim3 se encuentra entre 0,001 μ M – 1,947 μ M (Fl. 738 a 751, cuadro 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar compuestos de fórmula (II) que permitan mejorar su eficiencia biológica?”

Aunque los compuestos de fórmula (I) del documento D1 carecen de manera específica de un un piperidinilo sustituido con metilo, hidroxido y amino para la definición de Y, el documento D2 divulga compuestos que presentan un heterocicloalquilo sustituido por

metilo (Págs. 125, reivindicación 1 y 4) para la definición de R2 (Pág. 125, reivindicación 1) en la misma posición.

Los compuestos reclamados, presentan una actividad inhibitoria IC50 de las moléculas Pim1, Pim2 y Pim3 que se encuentra entre 0,001 μ M – 1,947 μ M (Fl. 738 a 751, cuadro 3), y de esta manera inhiben la proliferación de capilares y el crecimiento de tumores (Fl. 108, líneas 1 a 9). Sin embargo, los compuestos revelados en el documento D1, evidencian que la actividad es superior, ya que estos presentan una inhibición IC50 para las moléculas Pim1, Pim2 y Pim3 < 1 μ M (Pág. 84, párrafo 1); por lo que se concluye que el efecto fue previsto por el Estado de la Técnica.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada incluiría el grupo heterocicloalquilo sustituido por metilo por ejemplo (Págs. 125, reivindicación 1 y 4) de acuerdo a lo divulgado en el documento D2 dentro de la estructura del compuesto del documento de D1, cambiando el grupo tetrazoil (Pág. 87, línea 5) para la definición de Q por éste, para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 15-21 no mencionan no mencionan características inventivas técnicas esadicionales enciales del compuesto de fórmula II, tampoco se pueden considerar inventivas.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2007/044724	1 - 21	Nivel Inventivo
D2	US 2005/0245530	1 - 21	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 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 2013-07-30

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra