

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-63881- -6	FECHA: 2013-04-18 16:46:40
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: 11-63881- -6
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 6910
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/EP2009/065768				
Fecha de Presentación Internacional	24/11/2009				

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:	Rad. No. 11-063881-00000-0000	24/Mayo/2011
Reivindicaciones:	Rad. No. 11-063881-00000-0000	24/Mayo/2011
	Rad. No. 11-063881-00002-0000	11/Noviembre/2011
Prioridad:	EP 08169807.8	24/Noviembre/2008
	EP 09169654.2	07/Septiembre/2009

2. Análisis de la Prioridad

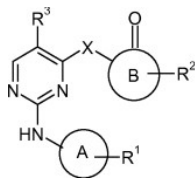
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Pirimidinas sustituidas útiles en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos que modulen la actividad de tirosina quinasas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula general (I):



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D239/47//401/12//401/14, A61K31/506, A61P35/00.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 10 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 7 no son claras ni concisas cuando emplean las expresiones “un radical eventualmente sustituido” o “un radical adecuado” para definir los sustituyentes de la invención porque no delimita, ni enseña el objeto de la invención, asimismo, da lugar a una infinidad de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere definir los radicales y sustituyentes de manera precisa de tal manera que pueda definirse claramente el objeto de la invención, así como restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados.

Las reivindicaciones 1, 7 y 10 – 12 no son claras cuando emplean el término “eventualmente”, el cual es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 10 no es clara porque indica el uso que puede darse al compuesto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminar la reivindicación del capítulo reivindicatorio.

La reivindicación 11 no es clara cuando emplean los términos “sustancias coadyuvantes y/o de soporte”, un término más apropiado para definir una composición farmacéutica puede ser “excipientes farmacéuticamente aceptables”. Se solicita hacer la corrección correspondiente.

Las reivindicaciones 12 no es clara, ni concisa, cuando emplea la expresión “al menos otra sustancia activa o citotóxica diferente de la fórmula (I)” sin definir el compuesto al que corresponde la otra sustancia activa porque da lugar a un número indeterminado de composiciones farmacéuticas que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere eliminar la expresión del capítulo reivindicatorio.

El capítulo reivindicatorio no está soportado en la descripción porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se hayan obtenido los compuestos de fórmula (I). Se encuentra soporte preferentemente para los siguientes sustituyentes: **R¹** es seleccionado de H, metilo, metoxilo, F, Cl, piperazinilo, pirrolidinilo, -C(O)-NH-piperidinilo opcionalmente sustituido por F, metilo, etilo o tetrahidropirranilo, -C(O)-piperazinilo, -C(O)NH-(CH₂)₂-N-(CH₃)₂; **A** es fenilo; **B** es 2-benzofuran-1(3H)-ona, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona o 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona; **X** es O; **R²** es H, metilo, metoxilo o -(CH₂)₂F y **R³** es Cl, CN o CF₃. Se solicita restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es clara porque la información que contiene la tabla 1 (Págs. no permite evidenciar la numeración toda vez que en algunos compuestos no aparece diligenciada, o no aparece, la columna denominada “N.º”, y en algunas oportunidades, cuando está diligencia el número aparece incompleto. Se solicita hacer la corrección correspondiente.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a por lo menos 6 grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Compuestos de fórmula 1a, donde A es fenilo.
- 2° Compuestos de fórmula 1b, donde A es fenilo.
- 3° Compuestos de fórmula 1c, donde A es fenilo.
- 4° Compuestos de fórmula 1a, donde A es heteroarilo o heterociclilo.
- 5° Compuestos de fórmula 1b, donde A es heteroarilo o heterociclilo.
- 6° Compuestos de fórmula 1c, donde A es heteroarilo o heterociclilo.

Es importante señalar que de los anteriores grupos inventivos únicamente se encuentra soporte en la descripción para los grupos 1 y 3. Por otra parte, el grupo inventivo 3 ya había sido divulgado en los documentos D1, D2 y D3. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones, de acuerdo a lo soportado en la descripción.

7. 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 24 de noviembre de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004/074262	HIV replication inhibiting pyrimidines and triazines	02/Septiembre/2004
D2	WO2005009443	2-amino-4-hydroxy-5-pyrimidinecarboxamide derivatives and related compounds as inhibitors of T cell activation for the treatment of inflammatory diseases	03/Febrero/2005
D3	WO2004074261	HIV replication inhibiting pyrimidines and triazines	02/Septiembre/2004
D4	US2008255172	Pyrimidine derivatives	16/Octubre/2008
D5	WO0164655	2, 4-di(hetero-)arylamino (-oxy)-5-substituted pyrimidines as antineoplastic agents	07/Septiembre/2001

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004074262A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20040902&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP, divulga (Compuesto 1 Pág. 41; Compuestos 4.8,4.9,4.10 y 4.11, Págs. 47 y 48) derivado de pirimidinas sustituidas como compuestos inhibidores del virus de inmunodeficiencia humana.

D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005009443A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050203&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP, divulga (Págs. 183-184, reivindicación 11) los compuestos 909, 910, 911, 912 y 913 entre otros correspondientes a derivados de 2-amino-5-piridimidincarboxamidas inhibidores de la activación de células T por la inhibición de tirosina quinasas, empleados como anticancerígenos.

D3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004074261A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20040902&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP, divulga (Págs. 39 y 41) los compuestos 1.10, 1.11, 1.15 y 1.16 como intermediarios en la síntesis de compuestos inhibidores del virus de inmunodeficiencia humana.

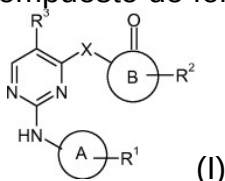
D4 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=50B3D77801FF6697D0C651550E60C585.espacenet_levelx_prod_2?CC=US&NR=2008255172A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20081016&DB=&locale=en_EP, divulga (reivindicaciones) derivados de pirimidinas sustituidas en la posición 5 con un halógeno, inhibidores de tirosina quinasas.

D5 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=0164655A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20010907&DB=&locale=en_EP, divulga (reivindicaciones) derivados de pirimidinas sustituidas en la posición 5 con un halógeno o trifluorometilo, inhibidores de tirosina quinasas.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula general (I):



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

Características esenciales	D1	D2	D3
Compuesto de fórmula general (I): (I)	 Compuesto 1 Pág. 41; Compuestos 4.8, 4.9, 4.10 y 4.11, Págs. 47 y 48	N-(2,6-dimetilfenil)-2-(((3-fluoro-4-(((1-metil-3-piperidinil)metil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)oxi)-5-pirimidincarboxamida (Compuesto 909, Pág. 183, Reivindicación 11, Pág. 446)	 Compuesto 1.10 Pág. 41
R ¹ es H, R ^a o R ^b , donde R ^b es CN, -OR ^c , donde R ^c es un radical eventualmente sustituido	CN	-OCH ₂ -piperidinilo	CN
A es arilo C ₆₋₁₅	Fenilo	Fenilo	Fenilo
R ³ es H, NR ^c R ^c , donde R ^c es un radical eventualmente sustituido	H	-NH-Fenilo sustituido	H
X es O	O	O	O
B es heterobíciclo de 9-11 miembros	2,3-dihidro-1H-inden-1-ona o 1-benzofuran-3(2H)-ona	2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinilo	2,3-dihidro-1H-inden-1-ona
R ² es H, R ^a o R ^b sustituido con uno o varios R ^c , donde R ^a es alquilo C ₁₋₆ ; R ^b es halógeno; R ^c es arilo C ₆₋₁₀ o heteroarilo	Cl o metilo, sustituido por piridinilo o fenilo.	H	H

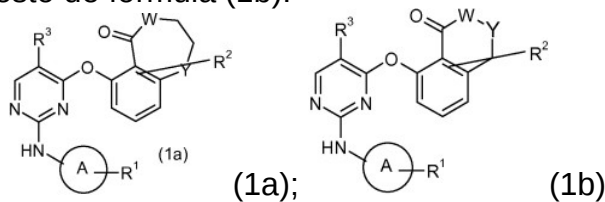
Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, D2 y D3 los cuales dan a conocer pirimidinas sustituidas cuya estructura es idéntica a los compuestos de la invención

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva según lo divulgado en los documentos D1, D2 y D3.

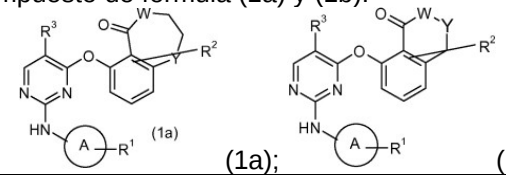
Las reivindicaciones dependientes 2, 5 – 7 y 10 – 12 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 3 consiste en un compuesto de fórmula (1a) y la reivindicación 4 consiste en un compuesto de fórmula (1b):



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

Características esenciales	D2
Compuesto de fórmula (1a) y (1b):  (1a); (1b)	N-(2,6-dimetilfenil)-2-((3-fluoro-4-(((1-metil-3-piperidinil)metil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)oxi)-5-pirimidincarboxamida (Compuesto 909, Pág. 183, Reivindicación 11, Pág. 446)
R ¹ es H, R ^a o R ^b , donde R ^b es CN, -OR ^c , donde R ^c es un radical eventualmente sustituido	-OCH ₂ -piperidinilo
A es arilo C ₆₋₁₅	Fenilo
R ³ es H, NR ^c R ^c , donde R ^c es un radical eventualmente sustituido	-NH-Fenilo sustituido
X es O	O
B es heterobíciclo de 9-11 miembros	2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinilo
R ² es H	H

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicaciones 3 y 4 porque divulga derivados de 2-amino-5-pirimidincarboxamidas inhibidores tirosina quinasas, como el compuesto N-(2,6-dimetilfenil)-2-((3-fluoro-4-(((1-metil-3-piperidinil)metil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)oxi)-5-pirimidincarboxamida.

La diferencia entre la invención, definidas en las reivindicaciones 3 y 4 y el compuesto de D2 consiste en que el heterociclo biciclo adyacente al ligando –O- es de 10 u 11 miembros.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de fórmula (1a) y (1b) reclamados en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano toda vez que mantienen su actividad como inhibidores de tirosinas quinasas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar derivados de pirimidinas inhibidores tirosina quinasas alternativos a los conocidos en el estado del arte.

Sin embargo, el documento D2 enseña que el heterociclo bicíclico adyacente al ligando –O- puede tener 9, 10 u 11 miembros, y este anillo está sustituido por un grupo oxo (Reivndicación 1, Págs. 320 -321).

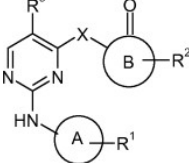
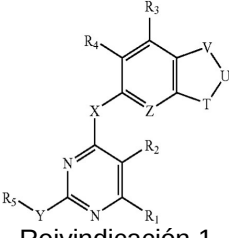
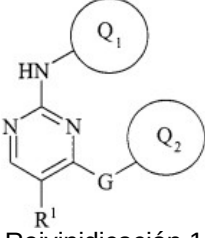
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería suficientemente motivada a utilizar heterociclos biciclos de 10 u 11 miembros

adyacentes al ligando –O- en los derivados de pirimidina de D2 con la certeza de obtener compuestos que inhiban tirosina quinasas, para llegar así al objeto de las reivindicaciones 3 y 4 de la solicitud, por lo cual se consideran obvias y sin altura inventiva.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 9 - 12 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 8 consiste en compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R³ es Cl o CF₃.

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

Características esenciales	D2	D4	D5
Compuesto de fórmula general (I):  (I)	N-(2,6-dimetilfenil)-2-((3-fluoro-4-(((1-metil-3-piperidinil)metil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)oxi)-5-pirimidinincarboxamida (Compuesto 909, Pág. 183, Reivindicación 11, Pág. 446)	 Reivindicación 1	 Reivindicación 1
R ¹ es H, R ^a o R ^b , donde R ^b es CN, -OR ^c , donde R ^c en un radical eventualmente sustituido	-OCH ₂ -piperidinilo	H	Sustituyente de fórmula Ia o Ia'
A es arilo C ₆₋₁₅ , heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo	Fenilo	R ⁵ es heteroarilo, arilo, cicloalquilo,	Q ₁ es arilo o heteroarilo
R ³ es Cl o CF ₃	-NH-Fenilo sustituido	R ² es halógeno	R ¹ es halógeno o trifluorometilo
X es O	O	Y es O	G es O
B es heterobiciclo de 9-11 miembros	2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinilo	Heterociclo biciclo de 9 miembros	Q ₂ es arilo o heteroarilo
R ² es H, R ^a o R ^b sustituido con uno o varios R ^c , donde R ^a es alquilo C ₁₋₆ ; R ^b es halógeno; R ^c es arilo C ₆₋₁₀ o heteroarilo	H	R ³ y R ⁴ son H, halógeno, nitro , amino, CN, alquilo, entre otros	Sustituyente de fórmula Ia o Ia'

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 8 porque divulga derivados de 2-amino-5-pirimidinincarboxamidas inhibidores tirosina quinasas, como el compuesto N-(2,6-dimetilfenil)-2-((3-fluoro-4-(((1-metil-3-piperidinil)metil)oxi)fenil)amino)-4-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-quinolinil)oxi)-5-pirimidinincarboxamida.

La diferencia entre la invención, definidas en la reivindicación 8 y el compuesto de D2 consiste en que sustituyente en la posición 5 de la pirimidina (R³) es cloro o trifluorometilo.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de fórmula (I) reclamados en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano toda vez que mantienen su actividad como inhibidores de tirosinas quinasas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar derivados de pirimidinas inhibidores tirosina quinasas alternativos a los conocidos en el estado del arte.

Sin embargo, el documento D4 enseña que el sustituyente en la posición 5 de la pirimidina en derivados de pirimidinas inhibidores de tirosina quinasas puede ser un halógeno manteniendo su actividad biológica (Reivindicación 1, definición de R²);

igualmente, y de manera independiente, el documento D5 da a conocer que el sustituyente en la posición 5 de la pirimidina en derivados de pirimidinas inhibidores de tirosina quinasas puede ser un halógeno o triflurometilo manteniendo su actividad biológica (Reivindicación 1, definición de R¹).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería suficientemente motivada sustituir la posición 5 de la pirimidina con un halógeno, como cloro, o con triflurometilo, tal como lo enseña el documento D4 o el documento D5, en los compuestos de D2, con la certeza de obtener compuestos que inhiban tirosina quinasas, para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto la reivindicación 8 carece de nivel inventivo según lo divulgado en los documentos D4 con D2 o D5 con D2.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004/074262	1 - 2, 5 – 7 y 10 – 12	Novedad
D2	WO2005/009443	1 - 2, 5 – 7 y 10 – 12	Novedad
D3	WO2004/074261	1 - 2, 5 – 7 y 10 – 12	Novedad
D2	WO2005/009443	3, 4 y 8 -12	Nivel inventivo
D4	US2008255172	8	Nivel inventivo
D5	WO0164655	8	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 2013-04-23

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza