

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-132791- -4	FECHA: 2013-07-31 17:17:00
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 12
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

Asunto: Radicación: 11-132791- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 14134
 Folios: 12

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/FR2010/050657				
Fecha de Presentación Internacional	06/04/2010				

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:	Radicado	11	132791	07/Octubre/2011
	00000			
Reivindicaciones:	Radicado	11	132791	07/Octubre/2011
	00000			
Dibujos:	Radicado	11	132791	07/Octubre/2011
	00000			
Prioridad:	FR 0901696			07/Abril/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.

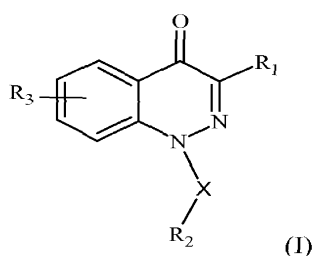
3. Objeto de la invención

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 estudiarán las reivindicaciones de acuerdo al Radicado 11 132791 00000.

Título de la solicitud: “Derivados de 1-alkil-cinolin-4(1H)-ona sustituidos, su preparación y su aplicación en terapéutica”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar Compuestos derivados 1-alkil-cinolin-4(1H)-ona que tienen afinidad por los receptores cannabinoides de tipo 2 (CB₂)

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) caracterizado por ser un derivado de cinolina, en donde X representa un alquileo C2-C5 que puede o no estar sustituido.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 237/028.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 9 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. 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.

6. De la solicitud de patente

Título

El empleo de la expresión “y su aplicación en terapéutica” define su uso, lo que no está permitido por la Decisión 486 de 2000 en su artículo 14, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-3 no son concisas porque la definición de R1, X, R2 y R3 son generales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de sustituyentes que han sido probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, de acuerdo a lo presentado en la tabla 1.

Tabla 1. Definiciones sustentadas de R1, X, R2 y R3.

Radical	Ejemplo sustentado
R1	Fenil sustituido Flúor, cloro, metil, metoxifluoruro
X-R2	$-(CH_2)_4-CH_3$, $-(CH_2)_4-CF_3$, $-(CH_2)_3-CF_3$, $-(CH_2)_3-S-CH_3$, $-(CH_2)_4-F$, $-(CH_2)_3-Cl$, $-(CH_2)_3-NHSO_2Me$, $-(CH_2)_3-SO_2Me$, $(CH_2)_2-S-CH_2-CH_3$, $(CH_2)_2-SO-CH_2-CH_3$, $(CH_2)_3-NH-SO_2-CF_3$, $(CH_2)_3-NH-CO-CF_3$, $CH_2)_3-N(CH_3)-SO_2-$ CH_3 , $(CH_2)_3-N(CH_3)-CO-CF_3$, $(CH_2)_2-SO_2-CH_2-CH_3$, $(CH_2)_2-O-CH_2-CH_3$, $(CH_2)_3-NH-SO_2-N-$ $(CH_3)_2$, $(CH_2)_2-C(CH_3)_2-OCH_3$, $(CH_2)_2-CO-N(CH_3)_2$,
R3	Metoxi, cloro, trifluorometoxi, metoxo y flúor.

Las reivindicaciones 8 y 9 no concisas porque reclaman un medicamento y una composición y no definen el(los) ingrediente(s) activo(s) junto con los excipientes de formulación, indicando a su vez las proporciones de cada uno. Se sugiere definir los ingredientes del medicamento y/o composición por su denominación común internacional estableciendo sus proporciones.

Las reivindicación 5 y 6 no son concisas porque las definiciones de R1 y R2, respectivamente 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. Para el caso de R1 es 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil y para R2 es $NHSO_2CH_3$

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

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 la cual se invoca prioridad, es decir, abril 07 de 2009. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP1142877	“2-oxiquinoline compounds and medical uses thereof”	10/Octubre/2001
D2	J.Med.Chem. 2007,50, 5471-5484	“Pharmacomodulations around the 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamides, a classof	Junio /2007

		potent CB2-selective cannabinoid receptor ligands: Consequences in receptor affinity and functionality"	
D3	WO 03/031406	"Kinase Inhibitor scaffolds and methods for their preparation"	17/04/2003

El documento D1⁽¹⁾ divulga compuestos que actúan a nivel de los receptores canabinoides, particularmente a nivel periférico y tienen poco efecto central. Presentan una gran actividad inmunosupresora, antiinflamatoria y anti-alérgica (Resumen).

El documento D2⁽²⁾ divulga compuestos del tipo 4-oxo-1,4-dihydroquinolona-3 carbamida, ligandos de los receptores CB2. Enseña la relación de la estructura y su actividad farmacológica (Resumen) y el procedimiento para la obtención de los mismos (por ejemplo compuesto 76); cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula 75 con los siguientes reactivos ((v) C₅H₁₁-Br, NaH, DMF, 90 °C, 40%.) y obtener, el compuesto 76 (Pág. 5476, reacción 8, etapa de iv a v).

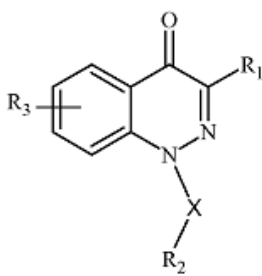
El documento D3⁽³⁾ divulga métodos de síntesis para obtener heteroarilos sustituidos. La sustitución de los heteroarilos puede ser por sustitución aromática por ácidos borónicos. (Resumen).

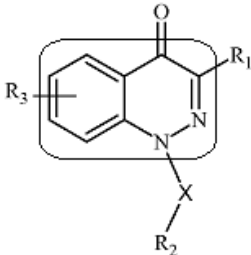
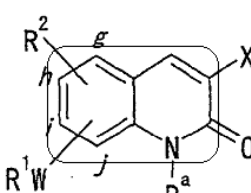
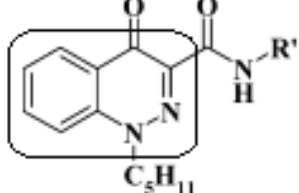
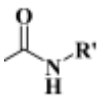
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

-La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I), que contiene las siguientes características, R1 puede ser fenilo sustituido, naftilo sustituido o no, piridilo sustituido o no, benzotielino sustituido o no, X puede ser Alquileo C2-5 sustituido o no, R2 puede ser hidrógeno, halógeno, O-alquilo, S-alquilo, R3 puede ser hidrógeno, halógeno, alquilo, entre otros (Folio 52).

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

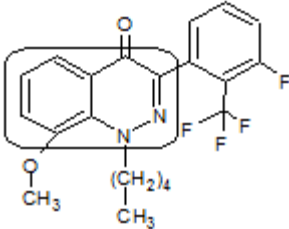
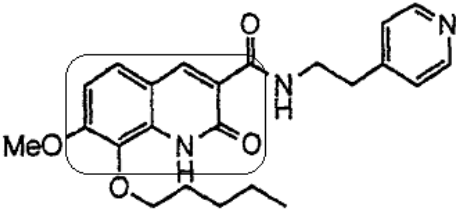
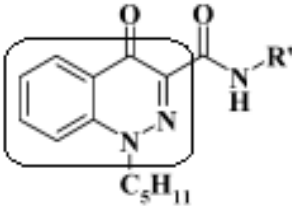
Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I):  Dónde:	Compuesto de 2-oxoquinolina representado por la fórmula general (I): 	

	 (Pág. 65, líneas 1-9)	 (Pág. 5478, compuesto 76)
R1= fenilo sustituido, naftilo, piridilo, benzotielino, 1,3-benzodioxolilo los cuales pueden estar o no sustituidos sustituido o no	X= $-(CH_2)_q-NR^{e1}$ Siendo: R^{e1} = junto con el átomo de N forman un heteroarilo (Pág. 65, línea 27) y que pueden tener 1 ó más átomos de N (Pág. 10, líneas 40-44) q= 1-4 (Pág. 65, línea 51)	 Siendo: R1= 1-(3,5-dimetil)adamantil (Pág. 5478, tabla 2, compuesto 76)
 X= Alquileo C2-5, sustituido o no sustituido varias veces por alquilo R2= hidrógeno	Ra= alquilo (Pág. 65, línea 25) Alquilo de C1-10 (Pág. 9, línea 50)	C_5H_{11} (Pág. 5478, compuesto 76)
Hidrógeno	R2= hidrógeno (Pág. 65, línea 17)	Hidrógeno, (Pág. 5478, compuesto 76)
R3= hidrógeno, alquilo, O-alquilo	 Siendo: W= O (Pág. 65, línea 10) R1= alquilo (Pág. 65, línea 13), el cual puede ser Alquilo de C1-10 (Pág. 9, línea 50)	Hidrógeno (Pág. 5478, compuesto 76)

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 que actúan a nivel de los receptores cannabinoides, particularmente a nivel periférico y tienen poco efecto central. Presentan una gran actividad inmunosupresora, antiinflamatoria y anti-alérgica (Resumen). Por su lado, el documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos del tipo 4-oxo-1,4-dihydroquinolona-3 carbamida, ligandos de los receptores CB2. Enseña la relación de la estructura y su actividad farmacológica (Resumen) y el procedimiento para la obtención de los mismos (por ejemplo compuesto 76); cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula 75 con los siguientes reactivos ($(v) C_5H_{11}-Br, NaH, DMF, 90^\circ C, 40\%$) y obtener, el compuesto 76 (Pág. 5476, reacción 8, etapa de iv a v).

Además el compuesto reclamado en la reivindicación 4 **3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-pentilcinolina-4(IH)-ona** (Fl. 53) comparte estructuralmente el núcleo representativo de las quinolonas, con los compuestos abajo

relacionados.

Características esenciales	D1	D2
3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-pentilcinolina-4(1H)-ona 	Compuesto 3-1: Acido 7-metoxi-2-oxo-8-pentiloxi-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilico (2-piridina-4-iletyl)amida  (Pág. 48, Tabla 8, Ej. 3-1)	Compuesto 76:  Siendo: R1= 1-(3,5-dimetil)adamantil (Pág. 5478, tabla 2, compuesto 76)

La diferencia entre la invención definida en los compuestos de fórmula (I) y los compuestos divulgados en el documento D1, consiste en que los compuestos reivindicados de fórmula general (I) presentan una estructura básica correspondiente a una cinolila de la cual es una quinolona, mientras que los compuestos de fórmula general (I) divulgados en el documento D1 carecen de la misma, ya que la estructura base usada por estos compuestos es una oxoquinolina (la cual deriva en una quinolona), (Pág. 65, líneas 1-9).

El efecto que logra incluir como estructura base una cinolina, consiste en mejora su actividad biológica (IC50<500 nM) en los receptores CB₂ humano y roedor (Fl. 15, líneas 1-5 y Fl. 47, líneas 2-3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar compuestos de fórmula (I) derivados 1-alkil-cinolin-4(1H)-ona que tengan una mayor eficiencia biológica?”.

Aunque los compuestos de fórmula (I) del documento D1 carecen de manera específica de una estructura básica correspondiente a una cinolila (la cual deriva en una quinolona), el documento D2 divulga compuestos que presentan la estructura básica correspondiente a una cinolila (Pág. 5478, compuesto 76).

Los compuestos reclamados presentan afinidad y selectividad *in vitro* (CI50<500 nM) por los receptores CB₂ humano y roedor (Fl. 15, líneas 1-5 y Fl. 47, líneas 2-3), mostrando efectos agonistas, antagonistas y agonistas inversos sobre la actividad de los receptores CB₂ (Fl. 15, líneas 1-5). Sin embargo, los compuestos revelados en el documento D1 enseñan una actividad similar, ya que éstos manifiestan una afinidad y una selectividad en un rango entre 0.01nM-2.3 nM (Págs. 61-63, tablas 33-36); por lo que se concluye que el efecto fue previsto por el Estado de la Técnica.

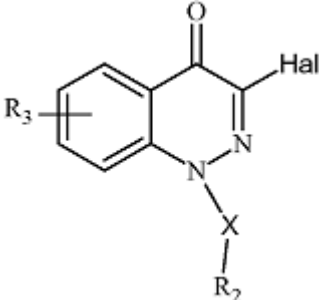
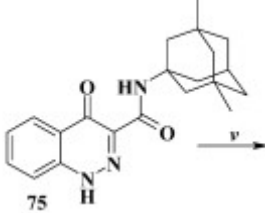
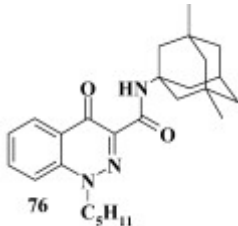
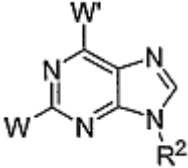
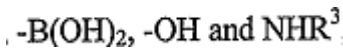
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el anillo de cinolina de acuerdo a lo divulgado en el documento D2 dentro de la estructura definida en el documento D1, cambiando la oxiquinolona por la ésta para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-4 y 7-8 no mencionan características técnicas esenciales sobre el compuesto reclamado, tampoco se pueden considerar inventivas.

-La reivindicación 5 consiste en un procedimiento de preparación de los compuestos de

fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de una base un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), (Folio 56).

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

Características esenciales	D2	D3
Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II):  (II) Con un compuesto de fórmula (III):  (III) En presencia de una base.	Procedimiento de preparación del compuesto de cinolina, se hace reaccionar un compuesto de fórmula 75:  Con los siguientes reactivos: (v) C₅H₁₁-Br, NaH, DMF, 90 °C, 40%. Y obtener, el compuesto 76, de fórmula:  (Pág. 5476, reacción 8, etapa de iv a v)	Procedimiento de preparación del compuesto de purina, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV):  Con un compuesto de fórmula (V): X'''-A' Siendo X''':  (Págs. 18 líneas 20-27 y 19 líneas 1-2)

Los documentos D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque en e caso del documento D1 divulga compuestos del tipo 4-oxo-1,4-dihydroquinolona-3 carbamida, ligandos de los receptores CB2. Enseña la relación de la estructura y su actividad farmacológica (Resumen) y el procedimiento para la obtención de los mismos (por ejemplo compuesto 76); cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula 75 con los siguientes reactivos ((v) C₅H₁₁-Br, NaH, DMF, 90 °C, 40%.) y obtener, el compuesto 76 (Pág. 5476, reacción 8, etapa de iv a v). Por su lado, el documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 5, porque divulga métodos de síntesis para obtener heteroarilos sustituidos. La sustitución de los heteroarilos puede ser por sustitución aromática por ácidos boronicos. (Resumen).

La diferencia entre la invención definida en el proceso de obtención de compuestos de fórmula (II) definido en la reivindicación 5 y el proceso de obtención de un compuesto de cinolina de D2, consiste en que el procedimiento de obtención reivindicado usa un ácido borónico mientras que el procedimiento de preparación del compuesto de cinolina de acuerdo al documento D2, carece de éste ácido..

El efecto que logra incluir dentro del proceso de obtención de los compuestos de la solicitud un ácido borónico , consiste en que permite aumentar la eficiencia del proceso.

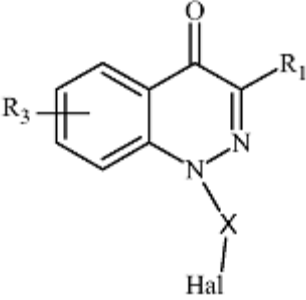
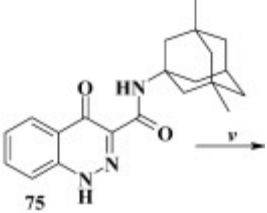
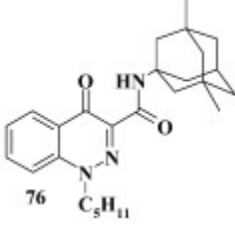
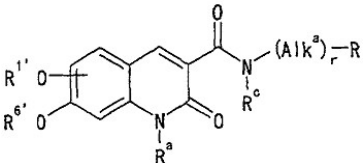
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo proveer un proceso de obtención alternativo de compuestos de fórmula (I) para aumentar su eficiencia?”.

Aunque el proceso de obtención de un compuesto de cinolina de acuerdo a lo definido en el documento D2 carece del uso de un ácido borónico, el documento D3 divulga un procedimiento de preparación del compuesto de purina, donde se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) X'''-Ä y siendo X''' -B(OH)₂ (Págs. 18 líneas 20-27 y 19 líneas 1-2)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el ácido borónico de acuerdo a lo definido en el documento D3 dentro del proceso de obtención enseñado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 5 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

-La reivindicación 6 consiste en un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de una base un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), (Folio 56).

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

Características esenciales	D2	D1
Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV):  (IV) Con un compuesto de fórmula (III): NaS-R₂ (V) En presencia de una base.	Procedimiento de preparación del compuesto de cinolina, se hace reaccionar un compuesto de fórmula 75:  Con los siguientes reactivos: (v) C₃H₁₁-Br, NaH, DMF, 90 °C, 40%. Y obtener, el compuesto 76, de fórmula:  76 (Pág. 5476, reacción 8, etapa de iv a v)	Procedimiento de preparación del compuesto de (I-4), cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-3):  (Pág. 18. Líneas 14 a 24) El cual se trata con un compuesto sulfurado como el etilmercaptano (Pág. 20, Ej.(I-3) línea 40)

Los documentos D2 y D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque en e caso del documento D1 divulga compuestos del tipo 4-oxo-1,4-dihydroquinolona-3 carbamida, ligandos de los receptores CB2. Enseña la relación de la estructura y su actividad farmacológica (Resumen) y el procedimiento para la obtención de los mismos (por ejemplo compuesto 76); cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula 75 con los siguientes reactivos (*v*) C₃H₁₁-Br, NaH, DMF, 90 °C, 40%.) y obtener, el compuesto 76 (Pág. 5476, reacción 8, etapa de iv a v). Por su lado, el documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 5, porque divulga métodos de síntesis para obtener heteroarilos sustituidos. La sustitución de los heteroarilos puede ser por sustitución aromática por ácidos boronicos. (Resumen).

La diferencia entre la invención definida en el proceso de obtención de compuestos de fórmula (II) definido en la reivindicación 6 y el proceso de obtención de un compuesto de cinolina de acuerdo al documento D2, consiste en que el procedimiento de obtención reivindicado emplea un alcanotiolato de sodio mientras que el procedimiento de preparación del compuesto de cinolina divulgado en el documento D2, carece del mismo.

El efecto que logra incluir dentro del proceso de obtención de los compuestos de la solicitud un alcanotiolato de sodio, consiste en que permite aumentar la eficiencia del proceso.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo proveer un proceso de obtención alternativo de compuestos de fórmula (I) para aumentar su eficiencia?”

Aunque el proceso de obtención de un compuesto de cinolina de acuerdo a lo divulgado en el documento D2 carece del empleo de un alcanotiolato de sodio, el documento D1 enseña compuestos del tipo 4-oxo-1,4-dihydroquinolona-3 carbamida y su procedimiento de preparación del compuesto (I-4) (Pág. 18. Líneas 14 a 24), donde se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-3) con un etilmercaptano (Pág. 20, Ej.(I-3) línea 40).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un alcanotiolato de acuerdo a lo definido en el documento D1 dentro del proceso de obtención enseñado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 5 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicacion es afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1142877	1 – 4 y 6 - 8	Nivel inventivo
D2	J.Med.Chem. 2007,50, 5471-5484	1 - 8	Nivel inventivo
D3	WO 03/031406	5	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 2013-08-06

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon