

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-180821- -4	FECHA: 2013-10-16 09:21:00
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto: Radicación: 11-180821- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 19497
 Folios: 9

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/US2010/039976				
Fecha de Presentación Internacional	25/06/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicación 11-180821-00000-0000	29/Noviembre/2011
Reivindicaciones:	Radicación 11-180821-00000-0000	29/Noviembre/2011
Prioridad:	US 61222668 US 12819221	02/Julio/2009 20/Junio/2010

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 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, por tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 19.

Título de la solicitud: “Mimético de SMAC”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos alternativos con actividad como antagonistas de proteínas inhibidoras de apoptosis para el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el compuesto N-{1S-[2R-(6,6'-difluoro-3'-(4S-hidroxi-1-[2S-(2S-metilamino-propionilamino)-butiril]-pirrolidin-2R-ilmetil)-1H,1H'-[2,2']biindolil-3-ilmetil)-4S-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-2S-metilamino-propionamida, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto con actividad como antagonistas de proteínas inhibidoras de apoptosis para el tratamiento del cáncer.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61K 31/404 // C 07D 217/00

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

El objeto de las reivindicaciones 3 y 4 no es patentable de acuerdo con el Art citado, ya que aunque son encabezadas como una composición farmacéutica corresponden a un método de tratamiento.

El objeto de las reivindicaciones 7 a 14 no es patentable de acuerdo con el Art citado, toda vez que reclama un método terapéutico para el tratamiento del cáncer, inducción de apoptosis o enfermedades autoinmunes.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 15 a 16 y 19 no son claras toda vez que no definen de forma precisa los compuestos que reclaman. Se sugiere a la solicitante definirlos mediante la fórmula estructural o por la nomenclatura IUPAC.

Las reivindicaciones 17 y 18 no son claras porque hacen referencia a un proceso pero no describen las etapas, reactivos, productos, ni condiciones específicas tales como temperatura, presión, pH, etc., que permitan obtener el compuesto de la invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

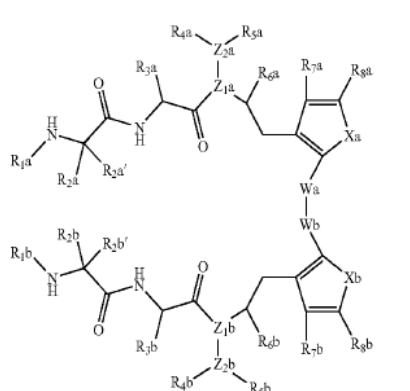
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: julio 02 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2008020986	“Dimeric IAP inhibitors”	24/Enero/2008
D2	US2006194741	“Dimeric IAP inhibitors”	31/Agosto/2006

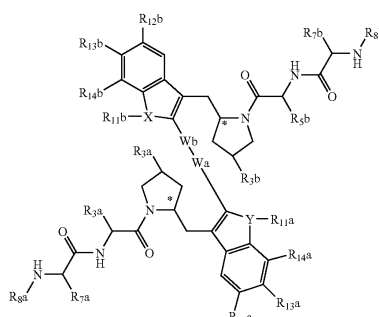
El documento D1¹ divulga compuestos de la formula I (Pág. 35, reivindicación 1) miméticos de los 4 aminoácidos N-terminales de SMAC con actividad antagonista de proteínas inhibidoras de apoptosis (Pág. 6, líneas 6-29) y un proceso para la síntesis de

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2008020986A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080124&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

los mismos (Pág. 22, Párr. [0122] a Pág. 25, Párr. [0125]).



El documento D2² enseña compuestos de la formula I (Pág. 3, Párr. [0020-0031]) miméticos de la estructura de unión terciaria de SMAC a las proteínas inhibidoras de apoptosis, métodos para modular la apoptosis y métodos de síntesis e intermediarios para la síntesis de los compuestos de formula (Pág. 2, Párr. [0019]).



Donde X es N, R5a y R5b son alquilo, R7a y R7b son alquilo, R8a y R8b son alquilo, R3a y R3b son OH, R13a y R13b son F y Wa-Wb son un enlace, alquileno, aril o heteroaril (Pág. 15, Párr. [0103] a Pág. 16, Párr. [0110]).

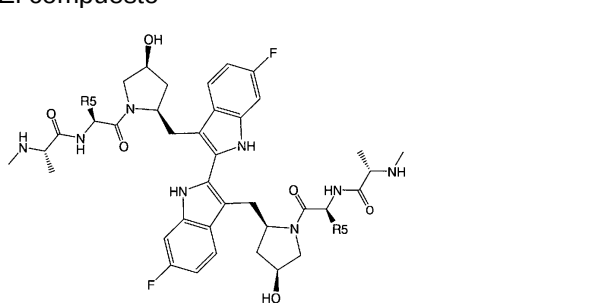
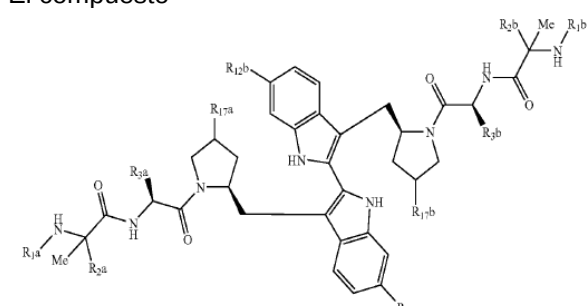
7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Reivindicación 1

La reivindicación 1 consiste en el compuesto N-{1S-[2R-(6,6'-difluoro-3'-(4S-hidroxi-1-[2S-(2S-metilamino-propionilamino)-butiril]-pirrolidin-2R-ilmetil)-1H,1H'-[2,2']biindolil-3-ilmetil)-4S-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-2S-metilamino-propionamida.

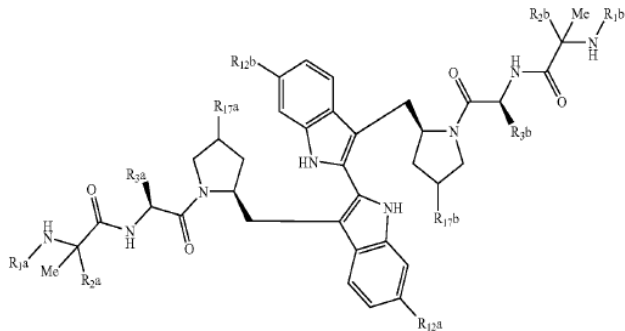
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
El compuesto  Donde R5 es CH₂CH₃	El compuesto  Donde R1a/R1b es alquilo, R3a/R3b es alquilo, R17a/R17b es hidroxilo, R12a/R12b es flúor (Pág.

2 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060831&CC=US&NR=2006194741A1&KC=A1)
DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=
3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060831&CC=US&NR=2006194741A1&KC=A1

	40, reivindicación 23)
	R2a/R2b es hidrógeno (Pág. 35, reivindicación 1)

Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña el compuesto



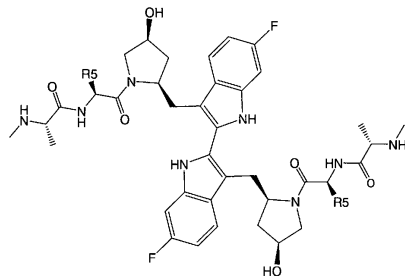
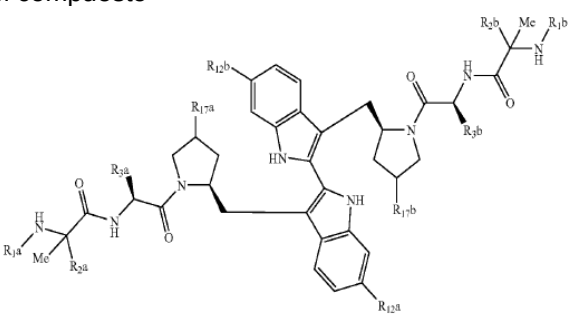
Donde R1a/R1b es alquilo, R3a/R3b es alquilo, R17a/R17b es hidroxil, R12a/R12b es flúor (Pág. 40, reivindicación 23) y R2a/R2b es hidrógeno (Pág. 35, reivindicación 1).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

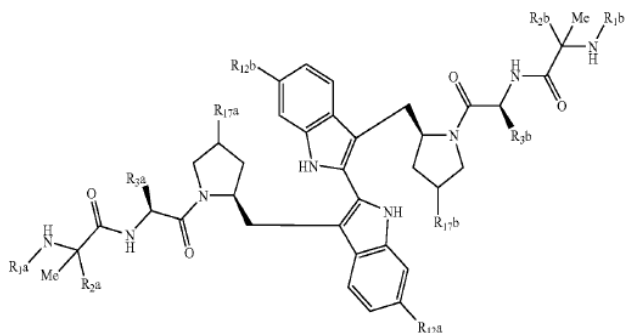
Reivindicación 2

La reivindicación 2 consiste en una composición que comprende el compuesto N-{1S-[2R-(6,6'-difluoro-3'-(4S-hidroxi-1-[2S-(2S-metilamino-propionilamino)-butiril]-pirrolidin-2R-ilmetil)-1H,1H'-[2,2']biindolil-3-ilmetil)-4S-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-2S-metilamino-propionamida y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

Características esenciales	D1
Una composición que comprende: el compuesto	Una composición que comprende: el compuesto
 Donde R5 es CH ₂ CH ₃	 Donde R1a/R1b es alquilo, R3a/R3b es alquilo, R17a/R17b es hidroxil, R12a/R12b es flúor (Pág. 40, reivindicación 23) y R2a/R2b es hidrógeno (Pág. 35, reivindicación 1)
y un excipiente farmacéuticamente aceptable	y un excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 40, reivindicación 34)

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 2 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña una composición que comprende el compuesto

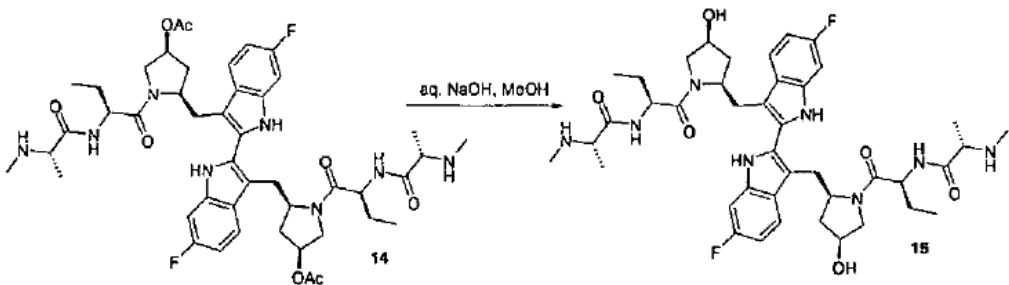


Donde R1a/R1b es alquilo, R3a/R3b es alquilo, R17a/R17b es hidroxilo, R12a/R12b es flúor (Pág. 40, reivindicación 23) y R2a/R2b es hidrógeno (Pág. 35, reivindicación 1) y un excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 40, reivindicación 34).

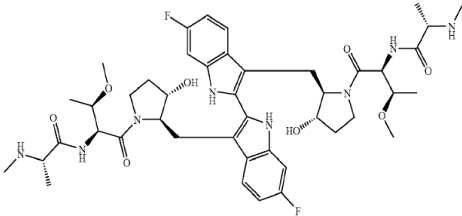
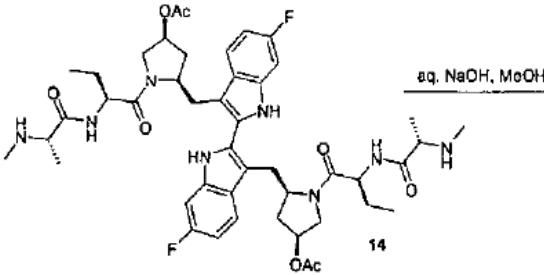
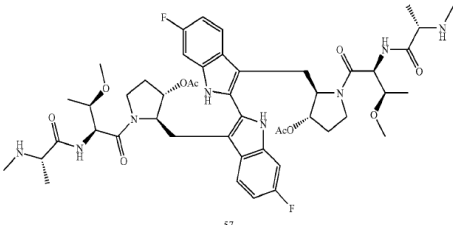
En consecuencia, la reivindicación 2 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.
Las reivindicaciones dependientes 5 y 6 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 2, por lo cual se considera que no son nuevas.

Reivindicación 17

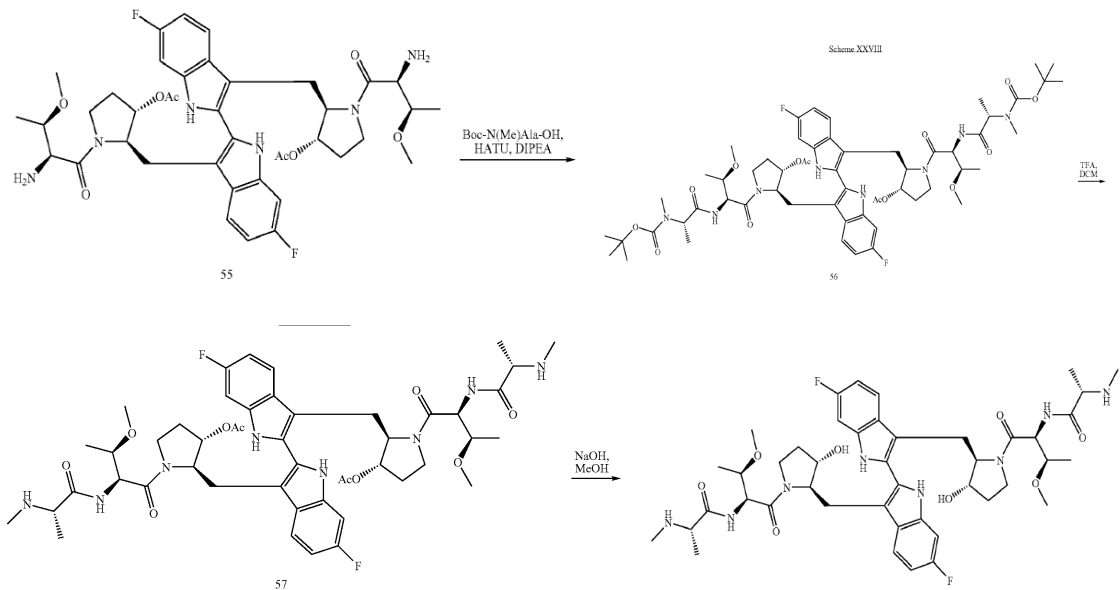
La reivindicación 17 consiste en un proceso para preparar el compuesto N-{1S-[2R-(6,6'-difluoro-3'-(4S-hidroxi-1-[2S-(2S-metilamino-propionilamino)-butiril]-pirrolidin-2R-ilmetil)-1H,1H'-[2,2']biindolil-3-ilmetil)-4S-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-2S-metilamino-propionamida que comprende desproteger el compuesto 14



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

Características esenciales	D1
Un proceso para preparar el compuesto N-{1S-[2R-(6,6'-difluoro-3'-(4S-hidroxi-1-[2S-(2S-metilamino-propionilamino)-butiril]-pirrolidin-2R-ilmetil)-1H,1H'-[2,2']biindolil-3-ilmetil)-4S-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-2S-metilamino-propionamida que comprende:	Un proceso para preparar el compuesto  que comprende:
Desproteger el compuesto 14 	Desproteger el compuesto 57 en presencia de NaOH y MeOH 

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 17 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un proceso que comprende las etapas de:



(Pág. 22, Párr. [0122] a Pág. 25, Párr. [0125]).

En consecuencia, la reivindicación 17 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación dependiente 18 no menciona alguna característica que haga nuevo el proceso de la reivindicación 17, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)
Reivindicación 1

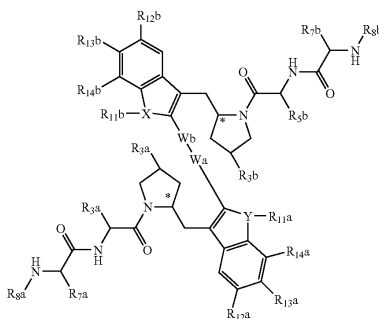
La reivindicación 1 consiste en el compuesto N-{1S-[2R-(6,6'-difluoro-3'-(4S-hidroxi-1-[2S-(2S-metilamino-propionilamino)-butiril]-pirrolidin-2R-ilmetil)-1H,1H'-[2,2']biindolil-3-ilmetil)-4S-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil]-propil}-2S-metilamino-propionamida.

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

Características esenciales	D2	D1
El compuesto	El compuesto	El compuesto
Donde R5 es CH ₂ CH ₃	Donde X es N, R5a y R5b son alquilo, R7a y R7b son alquilo, R8a y R8b son alquilo, R3a y R3b son OH, R13a y R13b son F y Wa-Wb son un enlace, alquileno, aril o heteroaril (Pág. 15, Párr. [0103] a Pág. 16, Párr. [0110])	Donde R1a/R1b es alquilo, R3a/R3b es alquilo, R17a/R17b es hidroxi, R12a/R12b es flúor (Pág. 40, reivindicación 23)
		R2a/R2b es hidrógeno (Pág. 35,

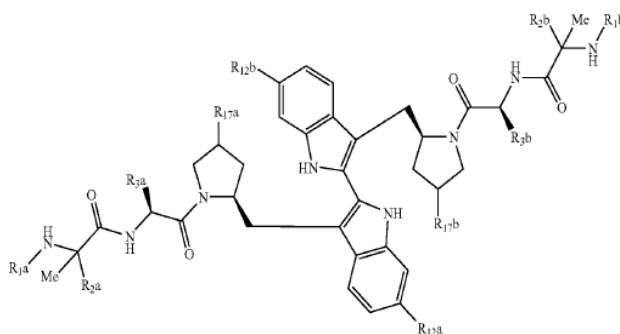
	reivindicación 1)
--	-------------------

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto



Donde X es N, R5a y R5b son alquilo, R7a y R7b son alquilo, R8a y R8b son alquilo, R3a y R3b son OH, R13a y R13b son F y Wa-Wb son un enlace, alquilenos, aril o heteroaril (Pág. 15, Párr. [0103] a Pág. 16, Párr. [0110]).

Por otra parte, el documento D1 enseña el compuesto



Donde R1a/R1b es alquilo, R3a/R3b es alquilo, R17a/R17b es hidroxilo, R12a/R12b es flúor (Pág. 40, reivindicación 23) y R2a/R2b es hidrógeno (Pág. 35, reivindicación 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D2 consiste en que los sustituyentes indolil están unidos directamente mientras que en D2 Wa-Wb corresponde a un enlace, alquilenos, aril o heteroaril.

El efecto que logra sintetizar un compuesto dimerico en el que se unen directamente los sustituyentes indolil-pirrol sustituidos es mimetizar la estructura de los 4 aminoácidos N-terminales de SMAC con actividad antagonista de proteínas inhibidoras de apoptosis.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo sintetizar un compuesto indolil-pirrol sustituido dimerico divulgado en D2 uniendo los monómeros directamente por un enlace sencillo divulgado en D1 para proporcionar compuestos alternativos con actividad como antagonistas de proteínas inhibidoras de apoptosis para el tratamiento del cáncer.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia uniría por un enlace sencillo los monómeros indolil-pirrol sustituidos divulgados en D1 en los compuestos revelados en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2008020986	1 a 2, 5 a 6, 17 a 18	Novedad Nivel inventivo
D2	US2006194741	1	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 2013-10-22

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez