

RAD: 12-18550- 4	FECHA: 2014-01-24 11:04:41
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	

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Asunto:	Radicación:	12-18550- -4
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	668
	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/EP2010/062329				
Fecha de Presentación Internacional	24/08/2010				

Descripción:	Radicación 12-18550-00000	02/Febrero/2012
Reivindicaciones:	Radicación 12-18550-00000	02/Febrero/2012
Prioridad:	EP09168685.7	26/Agosto/2009

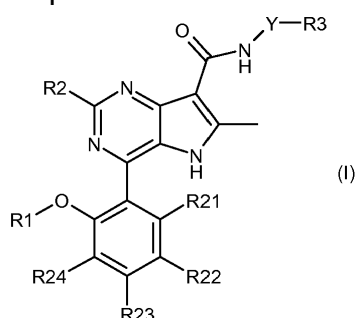
Se acepta la reivindicación de prioridad porque su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada (Art. 9 D 486) y fue presentada dentro del plazo establecido por la D. 486.

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; 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. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Metilpirrolopirimidincarboxamidas”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en diseñar compuestos alternativos inhibidores de fosfodiesterasa V.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidina de fórmula (I) sustituidos en posición 7 por carboxamida y en posición 4 por fenilo sustituido.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/519, A61P11/00, C07D487/04.

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

El uso de las reivindicaciones 10 a 12 no es patentable porque no es una categoría inventiva de acuerdo con el Art 14 D 486.

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

El objeto de las reivindicaciones 13 a 15 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

Las reivindicaciones 6 y 7 aun cuando se encabezan en la forma de compuesto se definen en términos del método de tratamiento terapéutico porque hacen referencia a la aplicación terapéutica de los compuestos de fórmula (I) para tratar enfermedades de las vías respiratorias, por lo anterior se sugiere eliminarlas del capítulo reivindicatorio.

6. De la solicitud de patente

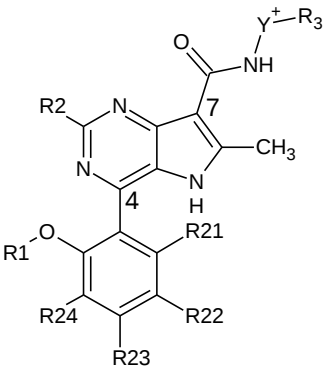
Título

El título de la solicitud no menciona elementos característicos del anillo fusionado por lo anterior se sugiere modificar el título en los siguiente términos: 4-(2-feniloxi)-6-metil-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-carboxamidas.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 a 4 que definen el significado químico y funcional de los radicales que sustituyen la fórmula (I) contemplan para el caso de R3 una denominación general al indicar que corresponde a un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En el mismo sentido se contempla la definición general para R4 (como sustituyente de R3) pero esta vez indicando que se trata de un radical –C(O)-cicloalquilo C3-6 y para el caso de R5 (como sustituyente de R3) se contempla la opción de que sea un anillo espirocíclico de tipo ciclopropano. Al respecto es pertinente señalar que las reivindicaciones deben presentar una razonable generalización de los radicales que en efecto se encuentran ensayados y obtenidos mediante los procedimientos de síntesis divulgados.

La siguiente tabla presenta la lista de radicales para el caso de R3, R4 y R5 que se encuentran debidamente sustentados (Ejs. D.a2 en adelante):

Radicales	Ejemplos divulgados
-C(O)NH-Y-R3 (posición 7 del anillo), donde R4 y R5 son sustituyentes de R3 	Etil, metil, carbonil-amino-ciclohexil, carbonil-amino-pirrolidina, carbonil-amino-4-hidroxi-pirrolidina, carbonil-amino-piperidina, carbonil-amino-3-hidroxi-pirrolidina, carbonil-amino-3-hidroxi-piperidina, carboxamida (Ejs. específicos de síntesis 1 a 1049 Pág. 546 en adelante)

Por otra parte, las composiciones que incluyen un segundo agente terapéutico, definidas en la reivindicación 9, no se encuentran debidamente sustentadas. La memoria descriptiva de la solicitud solo presenta ejemplos de síntesis química para los compuestos de fórmula (I).

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud internacional: Agosto 26 de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0194350	“6-phenylpyrrolopyrimidinedione derivatives”	13/Diciembre/2001
D2	US2003/0004172	“Fused pyrimidinone matrix metalloproteinase inhibitors”	02/Enero/2003
D3	EP1634883	“2-substituted phenyl-5,7-dialkyl-3,7-dihydropyrrole[2,3-d]pyrimidine-4-one derivatives, the preparation and the pharmaceutical use thereof”	15/Marzo/2006

El documento D1¹ divulga 6-fenilpirrolopirimidinas de la fórmula (I) que presentan actividad como inhibidores específicos y selectivos de las GMP cíclicas de tipo PDE5. (Resumen)

El documento D2² divulga compuestos fusionados de pirimidinonas de fórmula (I) que presentan actividad como inhibidores selectivos de MMP-13. (Resumen)

El documento D3³ divulga compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de la disfunción sexual debido a que presentan actividad sobre la fosfolipasa 5 (cGMP PDE5). (Resumen)

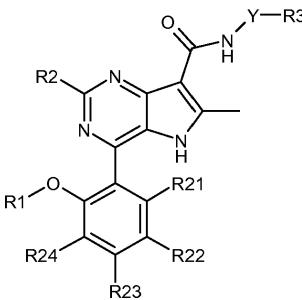
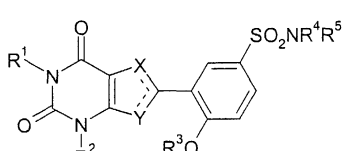
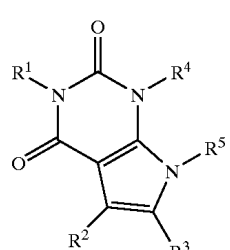
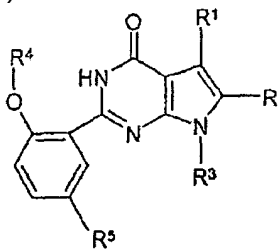
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

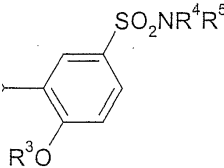
La reivindicación 1 consiste en un compuesto caracterizado porque es de fórmula (I).

Tabla 2.

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

Características esenciales	D1	D2	D3
Compuestos de fórmula (I)  (I)	Compuestos de fórmula (I)  (Reivindicación 1, Págs. 62 y 63)	Compuestos de fórmula (V):  (Reivindicación 12, Pág. 101)	Compuestos de fórmula (I)  (Reivindicación 1, Págs. 23 y 24)
Posición 7 es Y-R3 donde Y es $-(CH_2)_n$ donde n es 0 ó 1 y donde R3 es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno, estando dicho anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por R4 y/o por uno	-X-C-Y es $-NH-C=C(R_6)-$ y $-C(R_6)=C-NH-$, donde R6 es $-H$ o halógeno, nitro o alcoxi-carbonilo o alquilcarbamoil.	R2 es $-H$, alquilo C1-6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, CH, NO_2, NR_4R_5, $(CH_2)_n$ cicloalquilo, $(CH_2)_n$ arilo o $(CH_2)_n$ heteroarilo.	R1 es H, alquilo C1-4, cadena alquílica C1-4 halogenada, alqueno C2-C6, alquino C2-C4, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, donde cada uno de estos grupos puede estar sustituido por $CONR_5R_6$, donde R5 es H, alquilo C1-C4,

1 http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=wo0194350&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC
2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030102&CC=US&NR=2003004172A1&KC=A1
3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060315&CC=EP&NR=1634883A1&KC=A1

Características esenciales	D1	D2	D3
o dos sustituyentes R5, o un grupo cicloalquilo C3-6 sustituido por R6 y opcionalmente sustituido por R61. R4 es -C(O)-H, -C(O)-alquilo C1-4, en donde alquilo C1-4 se sustituye por R41, -C(O)-cicloalquilo C3-6, en donde el grupo cicloalquilo C3-6 está opcionalmente sustituido por R42, o -C(O)-O-alquilo C1-4, en donde el grupo alquilo C1-4 está opcionalmente sustituido por R43. R41 es alcoxi C1-4, hidroxilo R42 es alcoxi C1-4, hidroxilo R43 es alcoxi C1-4, hidroxilo R5 es alcoxilo C1-4, halógeno, alquilo C1-4, hidroxilo. Si dos sustituyentes R5 están presentes, éstos son idénticos y están unidos al mismo átomo de carbono y son seleccionados de halógeno o alquilo C1-4 o conjuntamente con el átomo de carbono, al cual se encuentran unidos, forman un anillo ciclopropano unido a espiro. R6 es -NH-C(O)-R7, -C(O)-NR8R9, halógeno, hidroxilo o NH2.			-OH, NR6R7, CN, CONR6R7 o CO2R8. R6 es H, alquilo C1-4 o R6 y R7 forman juntos un anillo de pirrolinil, piperidil, morfolinil o imidazolil.
Posición 6 es -CH3		R3 es es -H, alquilo C1-6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, CH, NO2, NR4R5, (CH2)n cicloalquilo, (CH2)n arilo o (CH2)n heteroarilo.	R2 es H, alquilo C1-3.
Posición 2 es R2 que significa -H o alquilo C1-4	R1 es -H, alquilo sustituido por -OH, alcoxi, alquiltio, amino.	R4 es -H, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, (CH2)n cicloalquilo, (CH2)n heterociclo, alcanoil C1-6, (CH2)n arilo o (CH2)n heteroarilo.	No menciona
Posición 4 presenta un fenilo sustituido en posición 2 por R1-O donde R1 es -CH2-cicloalquilo C3-6 o alquilo C1-4 opcionalmente sustituido por R11 y R11 es alcoxilo C1-4 o hidroxilo.	R2 es -H, alquilo sustituido o no sustituido por uno o más -OH, alcoxi, alquiltio, amino, mono o dialquilamino, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, acilamino, carbamoil o un -(CH2)n-R7, donde n es un entero de 0 a 4 y R7 es un grupo cicloalquilo o fenilo el cual puede estar sustituido por uno o más halógenos, alquilo, hidroxilo, alquilendioxi, alcoxi, amino,		

Características esenciales	D1	D2	D3
	mono o dialquilamino, nitro, ciano o trifluorometilo.		
R7 es –H, alquilo C1-4 R8 es –H R9 es alquilo C1-4	No menciona	No menciona	No menciona

Nivel Inventivo frente a D1 y D2

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga 6-fenilpirrolopirimidin-2,4-dionas de la fórmula (I) que presentan actividad como inhibidores específicos y selectivos de las GMP cíclicas de tipo PDE5.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D1 consiste en que el núcleo de los compuestos reclamados es de pirrolo[3,2-d]pirimidinas sustituidas en posición 6 por metilo, mientras que en el caso del documento corresponde a pirrolo[3,2-d]pirimidin-2,4-dionas sustituidas en posición 6 por 3-fenil-sulfonilamidas.

El efecto técnico que se origina al diseñar pirrolo[3,2-d]pirimidinas sustituidas en posición 6 por metilo y en posición 7 por carboxamidas es que se produce la inhibición de la fosfodiesterasa PDE5 con el fin de alterar la presión sanguínea arterial y su efecto sobre CGMP y la guanilato ciclase, así como de la producción de TNF inducida por LPS.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención consiste en: cómo diseñar inhibidores duales de PDE4/5 alternativos para tratar o prevenir enfermedades agudas o crónicas de las vías respiratorias como hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, entre otras.

Sin embargo, el documento D2 divulga compuestos de fórmula V derivados del núcleo de pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-dionas que presentan un sustituyente tipo metilo en el radical R3 y que presentan actividad como inhibidores de metaloproteinasas también para el tratamiento de enfermedades pulmonares como EPOC.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación para diseñar compuestos alternativos que conserven el núcleo de pirrolo[2,3-d]pirimidina como lo divulga el documento D1, y de introducir grupos metilo y grupos carbamilo como sustituyentes del anillo de cinco miembros como lo divulga el documento D2 para el tratamiento de enfermedades pulmonares, por lo cual, la reivindicación 1 se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 5, 8 y 9 no divulgan elementos característicos adicionales, se considera que dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Nivel Inventivo frente a D1 y D3

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención

definida en la reivindicación 1 porque divulga 6-fenilpirrolopirimidin-2,4-dionas de la fórmula (I) que presentan actividad como inhibidores específicos y selectivos de las GMP cíclicas de tipo PDE5.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D1 consiste en que el núcleo de los compuestos reclamados es de pirrolo[3,2-d]pirimidinas sustituidas en posición 6 por metilo, mientras que en el caso del documento corresponde a pirrolo[3,2-d]pirimidin-2,4-dionas sustituidas en posición 6 por 3-fenil-sulfonilamidas.

El efecto técnico que se origina al diseñar pirrolo[3,2-d]pirimidinas sustituidas en posición 6 por metilo y en posición 7 por carboxamidas es que se produce la inhibición de la fosfodiesterasa PDE5 con el fin de alterar la presión sanguínea arterial y su efecto sobre CGMP y la guanilato ciclasa, así como de la producción de TNF inducida por LPS.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención consiste en: cómo diseñar inhibidores duales de PDE4/5 alternativos para tratar o prevenir enfermedades agudas o crónicas de las vías respiratorias como hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, asma, bronquitis, entre otras.

Sin embargo, el documento D3 divulga compuestos 3,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-4-onas para el tratamiento de enfermedades mediadas por fosfodiesterasa 5 (cGMP PDE5), específicamente disfunción eréctil. El documento contempla la posibilidad de obtener compuestos sustituidos en posición 2 por un anillo de 2-fenil-oxi-alquilo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación para diseñar compuestos alternativos que conserven el núcleo de pirrolo[2,3-d]pirimidina como lo divulga el documento D1, y de introducir sustituyentes tipo 2-fenil-oxi-alquilo como sustituyentes del anillo de seis miembros como lo divulga el documento D3 para el tratamiento de enfermedades mediadas por la fosfodiesterasa V como: disfunción eréctil e hipertensión pulmonar, asma, por lo cual, la reivindicación 1 se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 5, 8 y 9 no divulgan elementos característicos adicionales, se considera que dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0194350	1 a 5 , 8 y 9	Nivel Inventivo
D2	US2003/0004172	1 a 5 , 8 y 9	Nivel Inventivo
D3	EP1634883	1 a 5 , 8 y 9	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 2014-01-28

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