

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-115817- -7	FECHA: 2014-03-07 19:15:14
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 12-115817- -7
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 3056
 Folios: 8

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/EP2011/000792				
Fecha de Presentación Internacional	18/02/2011				

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 No 12-115817-00000-0000	10/Julio/2012
Reivindicaciones:	1 – 43 del radicado No 12-115817-00000-0000	10/Julio/2012
Reivindicaciones:	1 – 38 del radicado No 12-115817-00001-0000	25/Julio/2012
Reivindicaciones:	1 – 27 del radicado No 12-115817-00006-0000	22/Octubre/2013
Oposiciones:	Radicado No 12-115817-00002-0000	Lafrancol S.A. 15/01/2013
Sustentación de Oposición	Radicado No 12-115817-00003-0000	Lafrancol S.A. 18/01/2013

Respuesta del solicitante	Radicado No 12-115817-00006-0000	22/Octubre/2013
Prioridad:	EP 10382039.5	18/Febrero/2010
	US 61 306 051	19/Febrero/2010
	US 61 371 081	05/Agosto/2010
	EP 10382217.7	05/Agosto/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

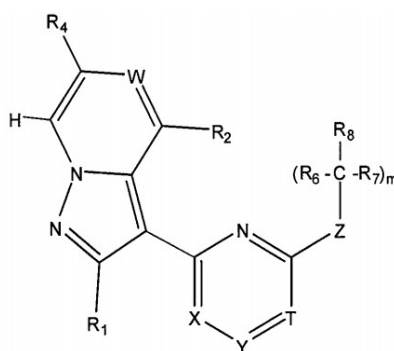
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional se procede a estudiar las 27 reivindicaciones del último capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE JAK”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevos derivados de pirazol que actúan como inhibidores de quinasas Janus (JAK) y por tanto adecuados para patologías como diversos tipos de cáncer, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, entre otras.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I), procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/437 // 31/4985; A61P 35/00; C07D 487/04.

4. De la solicitud de patente

Titulo

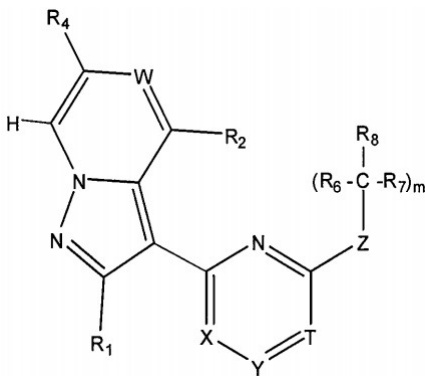
El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es demasiado amplio y genérico, es necesario indicar en el título las características principales que se reclaman en el capítulo reivindicatorio, señalando la familia a la que pertenecen, la estructura Markush principal o por lo menos la más específica que se pueda relacionar. Se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara ni concisa cuando menciona “Z representa un átomo de oxígeno o un grupo NR₅”, “W representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CR₃”, “X representa un átomo de nitrógeno e Y representa un grupo -CR₉; o X representa un grupo -CR₉ e Y representa N, en donde cuando R₈ representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico y siempre que este sustituyente sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico sea distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo”, también para todas las definiciones de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ - R₉, R_a - R_e, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger, ni las sustituciones reales en los mismos.

Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo cuando:



W es	CH ₂
R ₁ , R ₂ y R ₄ son	H
X es	N
Y y T son	C
T sustituido con	Cl
Z es	NH
$\begin{array}{c} R_8 \\ \\ (R_6 - C - R_7)_m \end{array}$ es	

Se sugiere realizar las aclaraciones y restricciones necesarias, por ejemplo, reivindicando compuestos específicos cobijados por la invención. Lo anterior aplica para las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 7, 15, 17, 21 y 23.

La reivindicación 27 no concisa cuando reclama “un producto de combinación” porque se presentan 34 diferentes grupos que están compuestos por familias enteras de compuestos, lo cual haría imposible entender la amplitud de la materia reclamada. Se sugiere aclarar las combinaciones de interés específicamente señalando los principios activos de interés.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 3, grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1 (reivindicaciones 1 – 6, 10 – 14 y 25 – 27): Compuestos de fórmula (I), composiciones y combinaciones farmacéuticas que los involucran, donde W es N, Y es N, X y T son C y Z es NR⁵.

Grupo inventivo 2 (reivindicaciones 7 – 9, 15 – 18 y 21 – 24): Compuestos de fórmula (I), donde W es C, X es N y Y es CR₉.

Grupo inventivo 3 (reivindicación 19): Compuestos de fórmula (I), donde W es C, X es CR₉ y Y es N.

El grupo inventivo 1 (Compuestos de fórmula (I), composiciones y combinaciones farmacéuticas que los involucran, donde W es N, Y es N, X y T son C y Z es NR⁵) se encuentra divulgado en D1 y D2.

El problema a ser solucionado en esta invención consiste en suministrar nuevos derivados de pirazol que actúan como inhibidores de quinasas Janus (JAK) y por tanto adecuados para patologías como diversos tipos de cáncer, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, entre otras. En la solicitud se presentan 3 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente. No se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con los otros grupos listados, porque en el estado de la técnica, se encuentra una o más características técnicas esenciales que definen a los otros grupos inventivos en relación con el grupo inventivo 1, por ejemplo cuando W es C, X es CR₉ y Y es N. En esta solicitud no se puede identificar la característica técnica esencial que sea común a los grupos inventivos mencionados.

Por lo tanto, esta solicitud carece de unidad de invención, los diferentes grupos no ofrecen un concepto inventivo común. Cada uno de los grupos listados se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

El Opositor señala que la presente invención no cumple con los requisitos de patentabilidad, puesto que los requisitos de novedad y nivel inventivo se ven afectados así:

- Novedad → Documento: WO2010/016005 (fecha: 11-02-2010)
 - Según el Opositor, en este documento ya se enseñan compuestos de fórmula (I) que son adecuados como inhibidores CHK-1 y que por tanto son usado en estado patológicos, como por ejemplo estado relacionados con cáncer. Posteriormente el Opositor realiza una comparación entre los compuestos revelados en éste documento y lo reclamado en la presente invención y establece que se afecta la novedad porque el documento WO2010/016005 revela las características técnicas que se pretenden reclamar en la presente solicitud y por tanto se ven afectadas las reivindicaciones 1 – 38.
- Nivel Inventivo → El Opositor concluye que dado que la novedad se encuentra afectada, y por tanto las composiciones y combinaciones que involucren tales compuestos, la persona medianamente versada en la materia puede modificar los compuestos revelados en WO2010/016005 de manera obvia para llegar a la presente invención.

Finalmente señala que en la presente solicitud se reclaman usos y métodos de tratamiento no patentables de acuerdo con la decisión 486.

Respuestas de la Solicitante

La solicitante como respuesta a las objeciones presentadas por la sociedad Lafrancol, realizó una modificación al pliego reivindicatorio, restringiendo materia reclamada y eliminando reivindicaciones referentes a usos y métodos de tratamiento. La solicitante señala que la novedad de la presente invención no se ve afectada con el nuevo pliego reivindicatorio, porque este menciona que R8 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno sustituido, mientras que en D1 éste nitrógeno se encuentra sin sustituir, con lo cual se supera la objeción por claridad. Respecto al nivel inventivo, la solicitante señala que mientras los compuestos de D1 enseñan que actúan por inhibición de CHK-1, los compuestos aquí reclamados actúan por inhibición de la quinasa JAK y por tanto no sería obvio a partir del estado del arte llegar a los compuestos de la presente invención que presentan actividad diferente y por tanto si se cumple el requisito de nivel inventivo.

Respuesta del Examinador Técnico

En respuesta a los argumentos presentados por la sociedad Opositora Lafrancol y la respuesta de la solicitante, se encuentra que:

A pesar de las modificaciones propuestas por la solicitante, al revisar los compuestos que el documento WO2010/016005 divulga, podemos encontrar que si bien la objeción hecha por novedad se ve superada, el nivel inventivo de la invención sí se ve afectado,

como se demostrará más adelante, porque tales compuestos realizan una clara sugerencia para obtener compuestos análogos a los allí señalados, con actividad anticancerígena, por lo tanto dicho documento será tenido en cuenta en el examen de patentabilidad.

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, el 18 de febrero de 2010.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009085913	“Pyrazolo [1,5-a] pyrimidines useful as JAK2 inhibitors”	09/Julio/2009
D2	WO2010016005	“6 substituted 2-heterocycllamino pyrazine compounds as CHK-1 inhibitors”	11/Febrero/2010

El documento D1 ¹ divulga (resumen) compuestos de fórmula (I) que actúan como inhibidores de quinasas JAK2, proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El documento D2 ² divulga (resumen) compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y su uso como inhibidores CHK-1.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo inventivo 1:

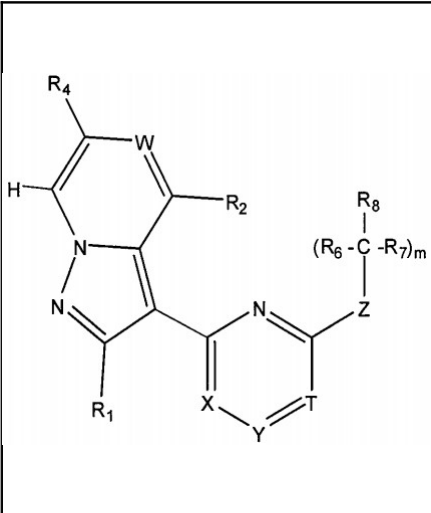
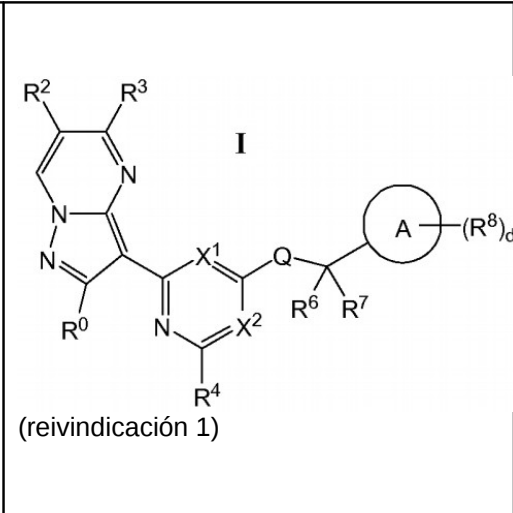
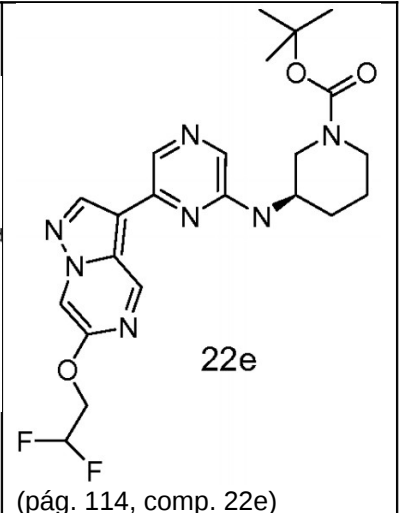
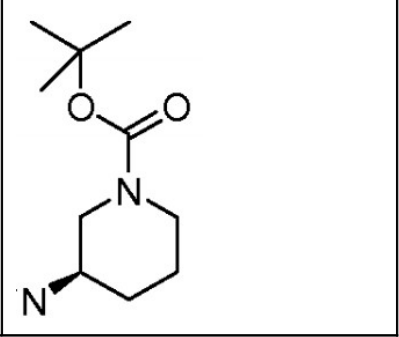
La reivindicación 1 consiste en *“un compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, o N-óxido, o estereoisómero o derivado deuterado del mismo...”* (ver pág. 13 del radicado No. 12-115817-00006-0000)

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

Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----

1URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009085913A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20090709&DB=&locale=en_EP

2URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010016005A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20100211&DB=&locale=en_EP

	 (reivindicación 1)	 22e (pág. 114, comp. 22e)
W es N	No menciona sino C, pero N está en otra posición.	N
R ¹ , R ² son H	H	H
R ⁴ es H o un grupo haloalquilo C ₁ -C ₄ sustituido con Ra: siendo Ra un grupo alcoxi.	H	No menciona el mismo sustituyente
X es N o CR ₉ , siendo R ₉ =H	X ¹ es N	CH ₂
Y es CR ₉ o N, siendo R ₉ =H	C-R ⁴	N
Z es N	Q es N	N
m es 0, 1, 2 o 3	m es 1 R ₆ y R ₇ son H	m es 0
Cuando R ⁸ representa un grupo heterocíclico de 5 – 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, dicho grupo heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes, donde dicha sustitución está al menos sobre el nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico, siempre que el sustituyente sea distinto de terc-butoxi-carbonilo	No menciona	

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan (D1: resumen y reivindicaciones) compuestos de fórmula (I) que actúan como inhibidores de quinasas JAK2, por tanto con actividad anticancerígena, proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen y (D2: resumen y reivindicación 19) compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y su uso como inhibidores CHK-1, también con actividad anticancerígena.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en el grupo heterocíclico de 5 – 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y en la posición de un nitrógeno del pirazolo[1,5-a]pirazina.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D2 consiste en una sustitución del posible anillo pirazolo[1,5-a]pirazina.

Sin embargo, estas diferencias señaladas no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud, ya que no

parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano.

Al realizar una comparación de los datos de inhibición de quinasa JAK de la presente invención, medidos en términos de IC₅₀ (μM), frente a los datos reportados en D1, medidos en Ki (μM), se encuentra que los compuestos del arte previo presentan mejor actividad como inhibidores de quinasa JAK, porque algunos de sus compuestos reportaron actividad de 0,01μM o menos, mientras que los compuestos de la presente invención presentan actividad de alrededor de 0,1 μM, es decir 10 veces menor que lo ya conocido para los compuestos de D1. Por lo tanto no se puede sustentar o comprobar un efecto técnico inesperado o ventaja de los compuestos aquí reclamados.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo proporcionar compuestos derivados de pirazol que actúan como inhibidores de quinasas Janus (JAK) por tanto adecuados contra cáncer, con sustituciones modificadas, alternativos a los ya conocidos en el estado del arte?

Sin embargo, D2 ya sugería modificaciones para los compuestos revelados en D1, como lo son sustituciones N-[(3R)-piperidin-3-il]pirazin-2-amina en compuestos de fórmula (I), compuestos que también presentan actividad anticancerígena, aunque por vía de inhibición de CHK-1 (D2: resumen y reivindicación 19), es decir, para patologías como las reclamadas en la presente invención.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, al observar los compuestos con actividad inhibitoria de quinasas JAK de D1, habría podido modificar los sustituyentes del grupo farmacofórico, tal como se sugiere en D2, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 6, 10 – 14 y 25 – 27 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009085913	1 – 6, 10 – 14 y 25 – 27	Nivel inventivo
D2	WO2010016005	1 – 6, 10 – 14 y 25 – 27	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 2014-03-11

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza