

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-43450- -4	FECHA: 2015-03-10 17:11:05
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 14-43450- -4
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 2535
Folios: 11

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/EP2012/069599				
Fecha de Presentación Internacional	04/10/2012				

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 14-043450-00000-0000	28/Febrero/2014
Reivindicaciones:	1 –20 del radicado No. 14-043450-00000-0000	28/Febrero/2014
Reivindicaciones:	1 –13 del radicado No. 14-043450-00001-0000	14/Abril/2014
Prioridad:	EP 11184331.4	07/Octubre/2011

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.

Expediente 14-43450- -4 1er Art 45.

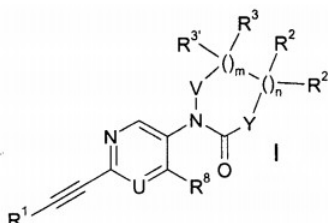
3. Objeto de la invención

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 por reivindicaciones adicionales, se procede a estudiar todo el capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE ETINILO COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS DE MGLUR5”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados de etinilo de fórmula (I) que presentan actividad como moduladores alostéricos de mGluR5 y por tanto adecuados para la prevención de la esquizofrenia, las enfermedades cognitivas, el síndrome de la X frágil o el autismo. Para resolver este problema la solicitud proporciona compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticas que los compenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 401/04.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El objeto de las reivindicaciones dependientes 2, 4, 6, 8 y 10 es en esencia el mismo que se reclama en la reivindicación principal 1 y por tanto le resta concisión a la solicitud. Se sugiere dejar una reivindicación principal y como dependientes una o varias que señalen los compuestos específicos de la invención, como se realiza en las reivindicaciones 3, 5, 7, 9 y 11.

La reivindicación 1, no es concisa cuando se menciona lo siguiente:

- Cuando se emplean términos tales como “heteroarilo” y “alquilo inferior”, ya que con tales definiciones se pueden presentar diferentes opciones de posibles compuestos pues el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger. 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, por ejemplo como se reclaman en los ejemplos o en la reivindicación 3, 5, 7, 9 y 11.

La reivindicación 12 no es clara porque en una sola reivindicación se reclaman dos procesos de preparación diferentes y por lo tanto carece de claridad ya que se debe mencionar el proceso principal por el que se llega a los compuestos de la invención especificando los reactivos intervinientes, procesos detallados paso a paso a tener en cuenta, las condiciones del proceso y las características que diferencian éste proceso.

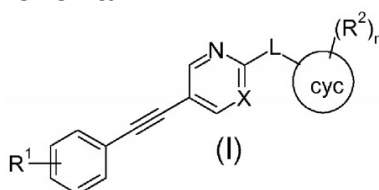
5. Determinación del Estado de la Técnica

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 07 de octubre de 2011.

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 presentación
D1	WO2011051201	"Positive allosteric modulators (pam)"	05/Mayo/2011

El documento D1 ¹ (resumen) divulga derivados feniletinil de fórmula (I) que presentan actividad como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGlu5) y por tanto adecuados contra patologías cognitivas y esquizofrenia.



6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

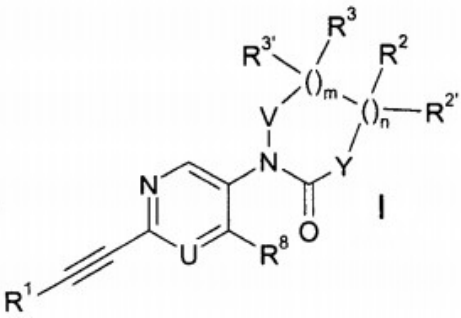
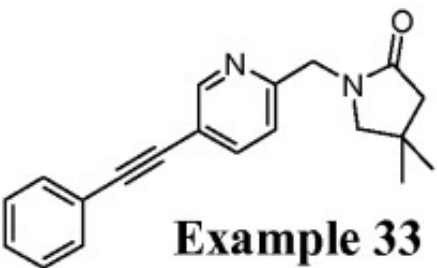
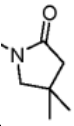
La reivindicación 1 consiste en “*un compuesto caracterizado porque es de fórmula I*” en donde los sustituyentes son como se encuentran definidos (ver pág. 5 (37) del radicado No. 14-043450-00001-0000).

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

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

¹URL: <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

CC=WO&NR=2011051201&KC=&locale=en_EP&FT=E
Expediente 14-43450- -4 1er Art 45.

	 Example 33 (Ejemplo 33; ver además ejemplos 30 – 42)
R¹ es fenilo o heteroarilo	Fenilo
U, V e Y son C; m es 0 R² y R²' son CH₃	
R⁸ es H	H
Enlace directo entre el heteroarilo y el heterociclo	No es directo sino a través de un CH₂

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados feniletinil de fórmula (I) que presentan actividad como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGlu5) y por tanto adecuados contra patologías cognitivas y esquizofrenia.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en la posición de la sustitución del etinil-R¹ y en el enlace directo entre el heteroarilo y el heterociclo, en lugar del enlazador que se revela en D1.

Sin embargo, estas diferencias no conceden un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que no existe soporte comparativo que permita reconocer una mejoría técnica o superior de los compuestos de la presente invención con los que ya se revelan en el estado del arte, que además también actúan como moduladores alostéricos positivos del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGlu5). Tanto en la presente invención, como en el documento D1, los compuestos se probaron para demostrar su actividad, utilizando el ensayo de movilización intracelular de Ca⁺⁺, y se encuentra que los compuestos de la presente invención no muestran una ventaja estadística cuando se comparan con los de D1, porque los datos EC₅₀ (nM) sobre mGlu5 (PAM) de los compuestos de la presente invención oscilan entre 15 a 241 nM y los reportados en D1 mostraron datos de entre 26 nM y 844 nM en el mismo ensayo. Es decir que no existe diferencia estadística porque todos los compuestos se encuentran en el mismo rango de actividad y por tanto las modificaciones propuestas no aportan una mejoría o efecto técnico superior, cuando se comparan con los compuestos del estado del arte. En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en los sustituyentes de compuestos conocidos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes o en los heteroátomos de anillos conocidos, como ocurre con los isósteros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de

modificación de sustituyentes funcionales ², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención simplemente se proponen modificaciones tales como eliminar un enlazador o cambiar la posición de la sustitución de un radical ya conocido, pero que como se vio anteriormente, dicha modificación no demostró un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina que no sustentan el requisito evaluado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar derivados de etinilo de fórmula (I) que presentan actividad como moduladores alostéricos de mGluR5 y por tanto adecuados para la prevención de la esquizofrenia, las enfermedades cognitivas, el síndrome de la X frágil o el autismo, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 realiza sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, particularmente revela compuestos tal como el que se observa en el ejemplo 33, que es un fenil-etinil/piridil/pirrolidin2-ona y que presentan actividad como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGlu5).

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido eliminar un enlazador o cambiar la posición de la sustitución de un radical ya conocido, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

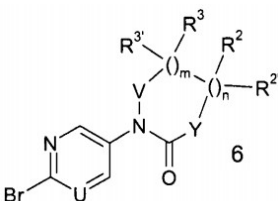
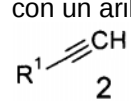
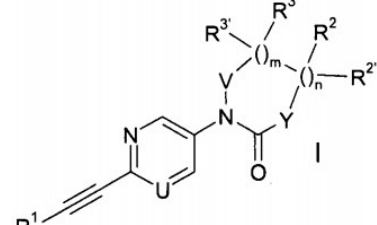
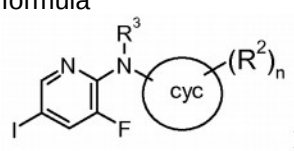
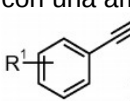
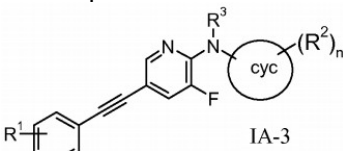
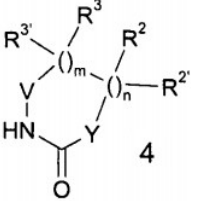
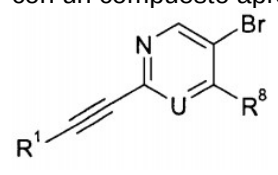
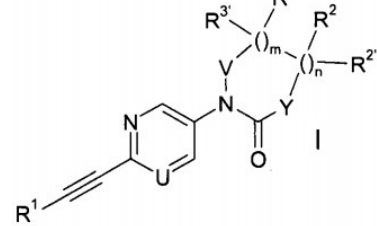
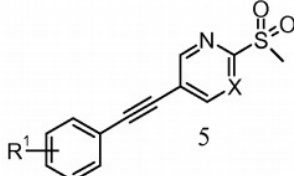
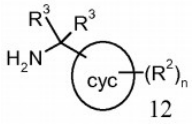
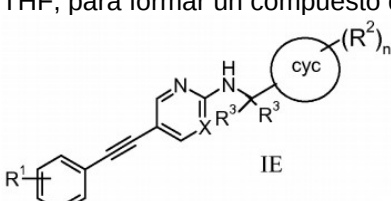
Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 11 y 13 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 12 consiste en “*Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se describe en la reivindicación 1, que consta de las variables siguientes:*”... (ver pág. 11 (43) del radicado No. 14-043450-00001-0000).

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

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

2 Silverman, R. B., “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanston, Illinois, 2004. pág. 29, table 2.2.
Expediente 14-43450- -4 1er Art 45.

a) Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula  6 con un aril-acetileno adecuado de la fórmula  2 para obtener un compuesto de la fórmula  I en la que los sustituyentes están descritos en la reivindicación 1; R¹ es fenilo	Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende las variantes: c) a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula  11 con una amida adecuada de fórmula  2 en presencia de bis-(tpp)-Pd(II)Cl₂, CuI y una base, seleccionada de trietilamina y un solvente, seleccionados de THF, para formar un compuesto de fórmula  IA-3 (ver reivindicación 20)
b) Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula  4 con un compuesto apropiado de la fórmula  3 para obtener un compuesto de la fórmula  I en la que los sustituyentes están descritos en la reivindicación 1; R¹ es fenilo	d) a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula  5 Con una amina adecuada de fórmula  12 en presencia de una base, seleccionada de trietilamina y un solvente, seleccionados de THF, para formar un compuesto de fórmula  IE

El documento D1 (resumen) es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12, ya que divulga derivados feniletinil de fórmula (I) que presentan actividad como moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor de glutamato metabotrópico del subtipo 5 (mGlu5) y por tanto adecuados contra patologías cognitivas y esquizofrenia. Además enseña el proceso para la preparación de los mismos compuestos (reivindicación 20).

La diferencia entre el proceso de la invención y el que se divulga en D1 consiste en que las fracciones intervinientes contienen extremos nucleofílicos de bromo mientras que en el documento D1 las fracciones intervinientes son Iodo y $=SO_2$

Sin embargo, esta diferencia en las reacciones no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al proceso de la presente invención ya que dichas modificaciones en los reactivos de partida depende de factores relacionados principalmente con el compuesto que se pretende obtener. De esta manera, realizando una revisión del capítulo descriptivo se encuentran datos de rendimiento de la reacción de entre 45 – 94% de rendimiento de las reacciones y en el documento D1 también se encuentran datos cercanos de entre el 53 – 83% de rendimiento, lo cual no evidencia efecto técnico o mejoría técnica porque en la presente invención eventualmente existirían procesos cuyo rendimiento para formar compuestos involucrados tan solo sería de alrededor del 45% y por lo tanto no puede reconocerse una mejoría técnica sino que por el contrario los datos nos demuestran bajos rendimientos en los procesos de preparación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar y mejorar los procesos para la preparación de compuestos moduladores alostéricos de mGluR5, por modificación de sus fracciones electrofílicas, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 realiza claras sugerencias para llegar a los procesos de la presente invención y particularmente revela por lo menos 7 procesos de preparación diferentes (reivindicación 20), en donde se realiza una adecuada caracterización de los mismos, por señalar los compuestos de partida, los reactivos intervinientes y solventes para llegar a los compuestos reclamados. Particularmente el documento D1 en su proceso enseña fracciones análogas a dicho bromo propuesto en la presente invención, tal es así que se propone un átomo de yodo en su lugar, que como bien es conocido, ambos son halógenos con características muy similares y por tanto sugiriendo la presencia de un átomo de halógeno en la reacción.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los procesos de preparación de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en síntesis orgánica, habría podido cambiar un átomo de halógeno de yodo por otro también halógeno de bromo, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 12 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011051201	1 – 13	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 2015-03-17

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