

RAD: 14-4182- -2	FECHA: 2015-01-15 19:04:36
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6
ACT: 519 PRESENTACION	

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

Asunto:	Radicación:	14-4182- -2
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	233
	Folios:	6

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/GB2012/051620				
Fecha de Presentación Internacional	10/07/2012				

Descripción:	Radicado N° 14-004182-00000-0000	10/01/2014
Reivindicaciones:	Radicado N° 14-004182-00000-0000	10/01/2014
Prioridad:	US 61/506.737	12/07/2011

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

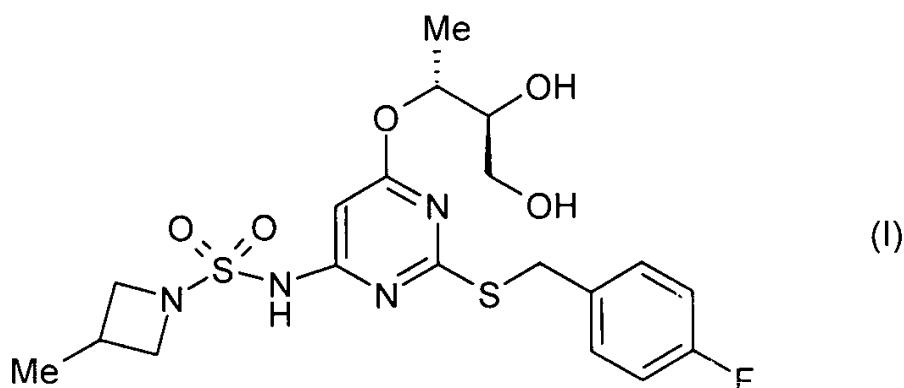
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud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

Título de la solicitud: "N-(6-((2R,3S)-3,4-DIHIDROXIBUTAN-2-ILOXI)-2-(4-FLUOROBENCILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)-3-METILACETIDINA-1-SULFONAMIDA COMO MUDULADOR DEL RECEPTOR DE QUIMIOCINA"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos

alternativos como moduladores de los receptores de quimiocina.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I), composiciones que lo contienen y formas cristalinas de dichos compuesto



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D403/12 // 9/48

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

El objeto de las reivindicaciones 6 - 8 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 las reivindicaciones 4 y 5 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 4 y 5 indican el uso que puede darse al compuesto aunque las reivindicaciones estén encabezadas en términos de un compuesto, la materia objeto de las reivindicaciones 4 y 5 ya se encuentra contemplada en las reivindicaciones 1 y 2. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 6 a 8 se refieren a métodos de tratamiento los cuales no son patentables según la legislación aplicable (Art 20 D 486 literal (d)). Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 9 y 13 no se encuentran debidamente definidas puesto que una forma cristalina se debe identificar y definir con el patrón de difracción de rayos X en polvo de al menos 10 picos¹. Se requiere hacer las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 14 no es clara cuando hace referencia a la figura 1. Se recuerda que las reivindicaciones deben ser claras por si mismas sin referirse a la descripción. Se requiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 16 y 17 que se refieren a los procesos de preparación de los compuestos (VI) y (XIII) no son claros puesto que no se especifican las condiciones en que se deben llevar a cabo dichos procesos. Se requiere hacer las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 17 no es clara cuando se reclama *“un proceso como se reivindica en la reivindicación 16, donde el compuesto de fórmula (XIII) se prepara de un compuesto de fórmula*

¹ H.G. Brittain. “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009. Págs. 334 y 335

(XI)” Sin embargo no es posible establecer a que compuesto hace referencia el compuesto de fórmula (XIII). Se requiere hacer las aclaraciones necesarias.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1. Compuesto de formula (I) y sales cristalinas de este. Los compuestos de este grupo inventivo ya se encuentran sugeridos en el documento WO2006024823 (reivindicaciones 1-15)
2. Procesos para obtener el compuesto intermediario de fórmula (VI) y compuestos intermediarios para llegar a este. (reivindicaciones 16- 19)

Se considera que los grupos inventivos no presentan un concepto inventivo general puesto que resuelven problemas técnicos diferentes. El grupo inventivo 1 proporciona compuestos alternativos útiles como moduladores del receptor de quimiocina; El grupo inventivo 2 proporciona procesos alternativos para obtener el compuesto de fórmula (VI), isómero del compuesto 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-etanol; divulgado en el documento D1 (Pág. 89)

Se realiza el examen de patentabilidad para el primer grupo inventivo.

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones

8. 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 12 de julio 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 Publicación
D1 ^[2]	WO2006024823	“PYRIMIDINE SULPHONAMIDE DERIVATIVES AS CHEMOKINE RECEPTOR MODULATORS ”	09/Marzo/2006

El documento D1 divulga un compuesto modulador del receptor de quimiocina de fórmula (1) (Pág. 2. línea 5 a Pág. 5. línea 2)

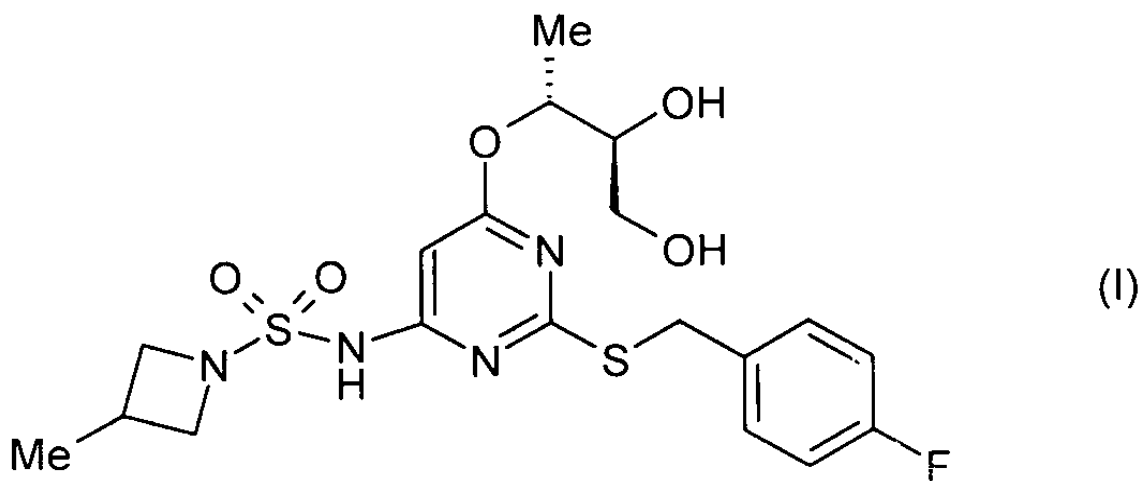
9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto que es a) una sulfonamida pirimidina de fórmula (I) o b) una sal farmacéuticamente aceptable de esta:

2[URL:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?>

CC=WO&NR=2006024823A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060309&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP



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

SOLICITUD	D1
	(Pág. 2. línea 5 a Pág. 5. línea 2) R³ es heteroarilo monocíclico (Pág. 3. línea 12) sustituido por C₁₋₆ alquilo (Pág. 3. línea 17) X es oxígeno (Pág. 2. línea 18) R² es C₁₋₈ alquilo (Pág. 3. línea 4) sustituido por 1,2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, amino, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilamino, di(C₁₋₆ alquil)amino, N-(C₁₋₆ alquil)-N-(fenil)amino, N- C₁₋₆ alquilcarbamoilo, N,N-di(C₁₋₆ alquil)carbamoilo, N-(C₁₋₆ alquil)-N-(fenil)carbamoilo, carboxi, fenoxicarbonilo, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, NR⁸SO₂R⁹ y -CONR⁵R⁶. (Pág. 3, líneas 5 – 8) R¹ es C₁₋₈ alquilo (Pág. 2, línea 10) sustituido por fenilo (Pág. 2, líneas 11 – 13) donde dicho fenilo es sustituido por halógeno (Pág. 2, líneas 13 y 14) (Pág. 92, Ej. 47)

El documento D1 divulga un compuesto modulador del receptor de quimiocina de fórmula (1) (Pág. 2. línea 5 a Pág. 5. línea 2)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en que este documento no divulga específicamente un compuesto en que el anillo de azetidina este sustituido por un radical metilo y el anillo fenilo este sustituido por un átomo de flúor en la posición 4.

El efecto que logra el incluir el radical metilo sustituyendo el anillo de azetidina y el átomo de flúor sustituyendo el anillo de fenilo es que proporciona nuevos compuestos alternativos útiles como moduladores del receptor de quimiocina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para proporcionar nuevos compuestos alternativos útiles como moduladores del receptor de quimiocina.”.

Sin embargo, la sustitución del anillo de azetidina por un radical metilo y del anillo de fenilo por un átomo de flúor en un compuesto útil como modulador del receptor de quimiocina, ya está sugerida en el documento D1 de acuerdo a la definición de los sustituyentes de la fórmula Markush, como se puede observar en la tabla comparativa cuando establece que R₃ es heteroarilo monocíclico (Pág. 3. línea 12) sustituido por C₁₋₆ alquilo (Pág. 3. línea 17) y que R¹ es C₁₋₈ alquilo (Pág. 2, línea 10) sustituido por fenilo (Pág. 2, líneas 11 – 13) donde dicho fenilo es sustituido por halógeno (Pág. 2, líneas 13 y 14).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, fácilmente incluiría un radical metilo sustituyendo el anillo de azetidina y un átomo de flúor sustituyendo el anillo de fenilo, siendo estas unas modificaciones ya sugeridas en el documento D1 y siendo modificaciones menores sobre el grupo farmacofórico principal en el desarrollo de un diseño experimental rutinario en la búsqueda de compuestos alternativos como moduladores del receptor de quimiocina, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia. Adicionalmente la solicitante no presenta evidencia del efecto técnico sorprendente presentado por la inclusión del sustituyente metilo y del átomo de flúor en la posición 4 del anillo de fenilo con respecto a los compuestos conocidos en el estado de la técnica.

En 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 y 3 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Puesto que para las reivindicaciones dependientes 9 a 14 que reclaman formas cristalinas del compuesto no se demuestra un efecto técnico sorprendente y de esta manera no aportan características inventivas a la solicitud, además de no encontrarse correctamente definidas como se indicó previamente, tampoco se pueden considerar inventivas.

En cuanto a la reivindicación 15 que reclama el intermediario 3-metil azetidina -1- sulfonamida; este es completamente sugerido por el documento D1 cuando divulga la existencia del compuesto intermediario azetidina –1- sulfonamida (Pág. 34, línea 29), considerando esta oficina que la inclusión de un grupo metilo seria obvia como una modificación menor para una persona normalmente versada en la materia, no encontrándose sustento que permita concluir que con la inclusión de dicho radical se presente un efecto técnico sorprendente. De esta manera dicha reivindicación tampoco se puede considerar inventiva.

En consecuencia las reivindicaciones 1 – 3 y 9 - 15 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006024823	1 – 3 y 9 - 15	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 2015-01-20

Elaboró: Rodolfo Cadena Amaya
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo

the crystal lattice. To measure a powder pattern, a randomly oriented powdered sample is prepared in an effort to expose all the planes in the lattice. The scattering angle is determined by slowly rotating the sample and measuring the angle of diffracted X rays (typically using a scintillation detector) with respect to the angle of the incident beam. Alternatively, the angle between sample and source can be kept fixed, while moving the detector to determine the angles of the scattered radiation. Knowing the wavelength of the incident beam, the spacing between the planes (identified as the d -spacings) is calculated using Bragg's Law.

The XRD pattern will therefore consist of a series of peaks detected at characteristic scattering angles. These angles, and their relative intensities, can be correlated with the computed d -spacings to provide a full crystallographic characterization of the powdered sample. After indexing all the scattered lines, it is possible to derive unit cell dimensions from the powder pattern of the substance under analysis. For routine work, however, this latter analysis is not normally performed, and one typically compares the powder pattern of the analyte to that of reference materials to establish the polymorphic identity. Because every compound produces its own characteristic powder pattern owing to the unique crystal structure, powder XRD is clearly the most powerful and fundamental tool for polymorphic identity of an analyte.

The United States Pharmacopeia contains a general chapter on XRD (61), which sets the criterion that identity is established if the scattering angles in the powder patterns of the sample and reference standard agree to within the calibrated precision of the diffractometer. It is noted that it is generally sufficient that the scattering angles of the ten strongest reflections obtained for an analyte agree to within either ± 0.10 or $\pm 0.20^\circ 2\theta$, whichever is more appropriate for the diffractometer used. Older versions of the general test contained an additional criterion for relative intensities of the scattering peaks, but it has been noted that relative intensities may vary considerably from that of the reference standard, making it impossible to enforce a criterion based on the relative intensities of corresponding scattering peaks.

For identification purposes, it is usually convenient to identify the angles of the 10 most intense scattering peaks in a powder pattern, and to then list the accepted tolerance ranges of these based on the diffractometer used for the determinations. Useful tabulations of the XRD patterns of a number of compounds have been published by Koundourellis and coworkers, including 12 diuretics (62), 12 vasodilators (63), and 12 other commonly used drug substances (64).

The literature abounds with countless examples that illustrate how powder diffraction has been used to distinguish between polymorphs. It is safe to state that one could not publish the results of a phase characterization study without the inclusion of XRD data. Nowhere is this more crucial than in intellectual property controversies, where the different XRD patterns of polymorphs are used for patentability purposes. For example, two polymorphic forms of ibandronate sodium have been the subject of two United States patent applications (65), and although the XRD patterns of these are somewhat similar (Fig. 11), a sufficient number of differences in scattering peak angles exist so as to permit their identification. In the patent applications, some of the claims define the two polymorphs on the basis of five characteristic XRD scattering peaks, which enables one to tabulate the data and determine whether or not a given sample of ibandronate sodium is within the scope of these XRD claims.

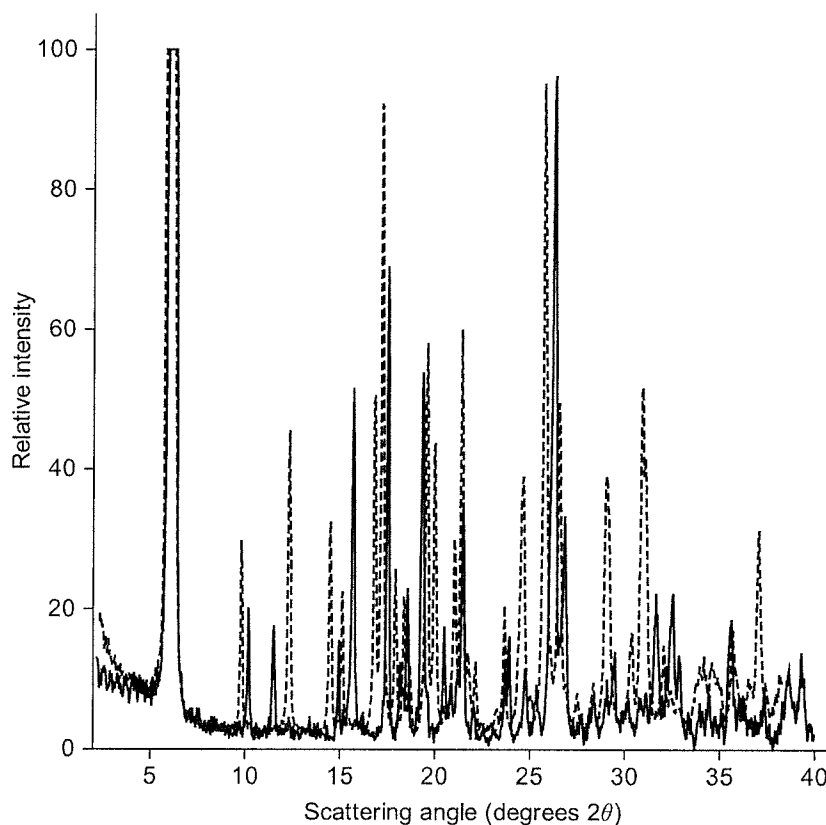


FIGURE 11 X-ray powder diffraction patterns of ibandronate sodium, Form A (*solid trace*) and Form B (*dashed trace*). The patterns have been adapted from data in United States patent applications 2006/0172975 and 2006/0172976 (65).

Once the characteristic XRD patterns of one or more analytes have been established, it is usually possible to develop methods for phase quantification. The methodology is based on the premise that each component will contribute to the overall scattering by an amount that is proportional to its weight fraction in a mixture, and that the powder pattern of each analyte contains one or more peaks whose scattering angle is unique to that analyte. Quantitative analysis typically requires the use of reference standards that contribute known scattering peaks at appropriate scattering intensities. This can be achieved through the use of internal standards, where one would mix reference materials such as elemental silicon or lithium fluoride into the sample matrix.

Although simple intensity correction techniques can be used to develop suitable quantitative XRD methods, the introduction of more sophisticated data acquisition and handling techniques can greatly improve the quality of the developed method. For instance, improvement of the powder pattern quality through use of the Rietveld method has been used to evaluate mixtures of two anhydrous polymorphs of carbamazepine and the dihydrate solvatomorph (66). The method of whole pattern analysis developed by Rietveld (67) has found widespread use in crystal structure refinement and in the quantitative analysis of complex mixtures.