

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-198153- -2	FECHA: 2015-05-29 16:22:27
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 14-198153- -2
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 6030
Folios: 10

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/IB2013/051391				
Fecha de Presentación Internacional	20/02/2013				

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 14-198153-00000-0000	08/Septiembre/2014
Reivindicaciones:	1 – 23 del radicado No. 14-198153-00000-0000	08/Septiembre/2014
Prioridad:	US 61 607 485	06/Marzo/2012
	US 61 759 307	31/Enero/2013

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

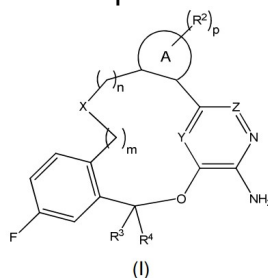
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud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

A pesar de que en la presente solicitud no se evidencia pago por reivindicaciones adicionales, se procede a estudiar todo el capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “DERIVADOS MACROCÍCLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados macrocíclicos que inhiben la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y por tanto adecuados contra trastornos proliferativos celulares anormales, tales como cáncer.

Para resolver este problema la solicitud proporciona compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticas que los comprenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 491/08 // 491/18 // 498/08 // 498/18 // 498/22 // 513/18; A61K 31/4353; A61P 35/00.

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

El objeto de las reivindicaciones 15 – 23, que se refieren a métodos de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la solicitud de patente

Título

El título de la invención es ambiguo, impreciso y no refleja la material que se pretende proteger en la presente solicitud. Además se debe retirar la alusión al método de tratamiento. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

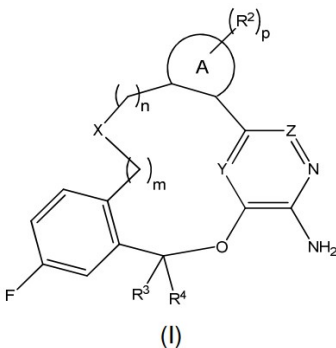
El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

La reivindicación 1 no es concisa porque las siguientes definiciones son demasiado amplias, ambiguas e imprecisas:

- R^1 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{12} , heteroalíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada hidrógeno en dicho alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{12} , heteroalíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ o $-C(O)NR^9R^{10}$;
- cada R^2 está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ y $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$;
- cada R^7 y R^8 está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{12} , heteroalíclico de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros, en donde cada hidrógeno en dicho alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo C_6-C_{12} , heteroalíclico de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ o $-C(O)NR^9R^1$, 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. En lugar de darle concisión a la materia reclamada se considera que de esta manera la materia es demasiado amplia. Por ejemplo cuando se emplean términos como heteroarilo sin mencionar cuantos heteroátomos y de qué tipo son los que conforman los anillos.

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, en la reivindicación 17, o por ejemplo cuando:



R ¹ es	Hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , y cicloalquilo C ₃ -C ₆
R ₂ es	alquilo C ₁ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₆
A es	es un anillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol.
R ₃ y R ₄	son de modo independiente, hidrógeno y alquilo C ₁ -C ₆
X es	-C(O)N(CH ₃)
Y y Z son	N

Lo anterior aplica para las reivindicaciones 2, 3, 8 y 9, que emplean tales definiciones ambiguas e imprecisas.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 5, grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1 (reivindicaciones 1, 4 – 7 y 14): Compuestos de fórmula (I).

Grupo inventivo 2 (reivindicación 2): Compuestos de fórmula (V).

Grupo inventivo 3 (reivindicación 3): Compuestos de fórmula (VI).

Grupo inventivo 4 (reivindicación 8): Compuestos de fórmula (XV).

Grupo inventivo 5 (reivindicaciones 9 – 13): Compuestos de fórmula (XVI)

El grupo inventivo 1 (Compuestos de fórmula (I)) se encuentra anticipado en las enseñanzas de D1.

El problema a ser solucionado en esta invención consiste en suministrar derivados macrocíclicos que inhiben la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y por tanto adecuados contra trastornos proliferativos celulares anormales, tales como cáncer. En

la solicitud se presentan 5 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente. No se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con los demás 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 compuestos de fórmula XVI. 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.

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 06 de marzo de 2012.

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	WO2011138751	"Heterocyclic derivatives for the treatment of diseases"	10/Noviembre/2011

El documento D1 ¹ (resumen) divulga derivados heterocíclicos inhibidores de la actividad enzimática ALK y por tanto adecuados contra cáncer.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

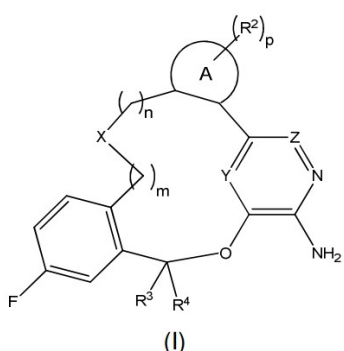
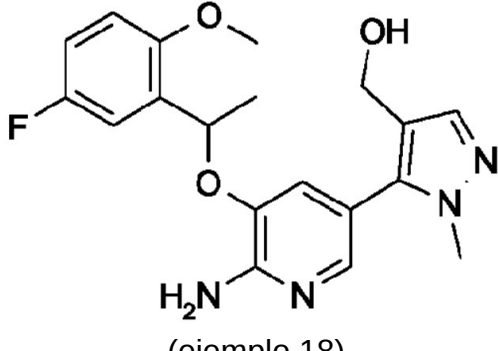
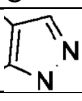
Nivel inventivo (Art 18 D486)

Grupo inventivo 1:

La reivindicación 1 consisten en “*Un compuesto de la fórmula (I)*” en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos y composiciones farmacéuticas que los comprenden (ver pág. 489 del radicado No. 14-198153-00000-0000).

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

¹URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2008073306&KC=&locale=en_EP&FT=E

Características esenciales	D1
 (I)	 (ejemplo 18)
R ³ es H y R ⁴ es alquilo C ₁	H y CH ₃
Y y Z son C	C
Anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros	
R ² es alquilo C ₁ que puede estar sustituido con -OH	-CH ₂ -OH
m es 0	0
X es -(CR ₅ R ₆) _q O(CR ₅ R ₆) _r ; donde q es 0 y R ₅ R ₆ forman alquilo C ₁	-O-CH ₃
Enlace para formar el macrociclo	No menciona

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados heterocíclicos inhibidores de la actividad enzimática ALK y por tanto adecuados contra cáncer.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en el enlace entre la sustitución del fenilo y la sustitución del heteroarilo, para formar el macrociclo.

Sin embargo, esta diferencia no concede 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 inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Al revisar los ensayos que se mencionan en el capítulo descriptivo, encontramos que, por ejemplo, que en el ensayo celular ELISA de fosfo-ALK (Tyr1604) para WT EML4-ALK y L1196M EML4-ALK, se reportan datos en IC₅₀, de entre 0,18 nM y > 10 μM. Es decir que los datos allí reportados son estadísticamente similares a los que ya se revelaban en D1 porque el rango que se observa, para el mismo ensayo en los compuestos de D1, en IC₅₀, es de entre 0,793 nM y 10 μM. Es decir que no se encuentra un efecto técnico sorprendente atribuible a las diferencias estructurales propuestas. En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en los sustituyentes o anillos 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 isómeros 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 propone una modificación en el anillo principal, 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 macrocíclicos que inhiben la quinasas del linfoma anaplásico (ALK) y por tanto adecuados contra trastornos proliferativos celulares anormales, tales como cáncer, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 ya realiza sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, particularmente revela compuestos que son estructuralmente muy cercanos a los compuestos de la presente invención, como el compuesto del ejemplo 18, que además también son inhibidores de la actividad enzimática ALK, en donde se sugieren sustituyentes fácilmente reaccionables por su posición y configuración electrónica, en los anillos de fenilo y heteroarilo, que se pueden unir para la formación de una estructura macrocíclica. Sin embargo cabe recordar que la actividad de los compuestos de D1 es similar a la que se reporta en los compuestos de la presente invención, sin que sea posible atribuir un efecto técnico sorprendente o inesperado.

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 proponer enlaces simples entre los sustituyentes conocidos, 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 4 – 7 y 14 no mencionan alguna característica inventiva adicional, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011138751	1, 4 – 7 y 14	Nivel Inventivo

² **Silverman, R. B.**, “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

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.



JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-06-02

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