

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
 Bogotá, D.C.,

Abogado CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	08-75686
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	009

07718

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☐

No. Solicitud Internacional PCT/US2007/060626
 Fecha de Presentación Internacional 17 Enero 2007

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:	Folios 90 a 234	22/Julio/2008
Reivindicaciones:	Folios 235 a 250	22/Julio/2008
	Folios 269 a 273	03/Septiembre/2008
Prioridad:	US 60 761 637	24/Enero/2006

2. Análisis de la Prioridad

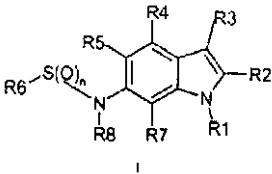
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Moduladores de Indol Sulfonamida de Receptores de Progesterona"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos útiles para tratar y aliviar trastornos ginecológicos tales como miomas, específicamente leiomiomas y endometriosis.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I y composiciones farmacéuticas que lo contienen.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 209/10 // 209/12 // 209/14 // 209/18 // 209/24 // 401/04 // 403/04 // 403/10 // 405/04 // 409/04 // 409/14 // 413/04 // 417/04; A 61 K 31/404; A 61 P 35/00

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

El uso de las reivindicaciones 7, 9, 10 y 11 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Titulo

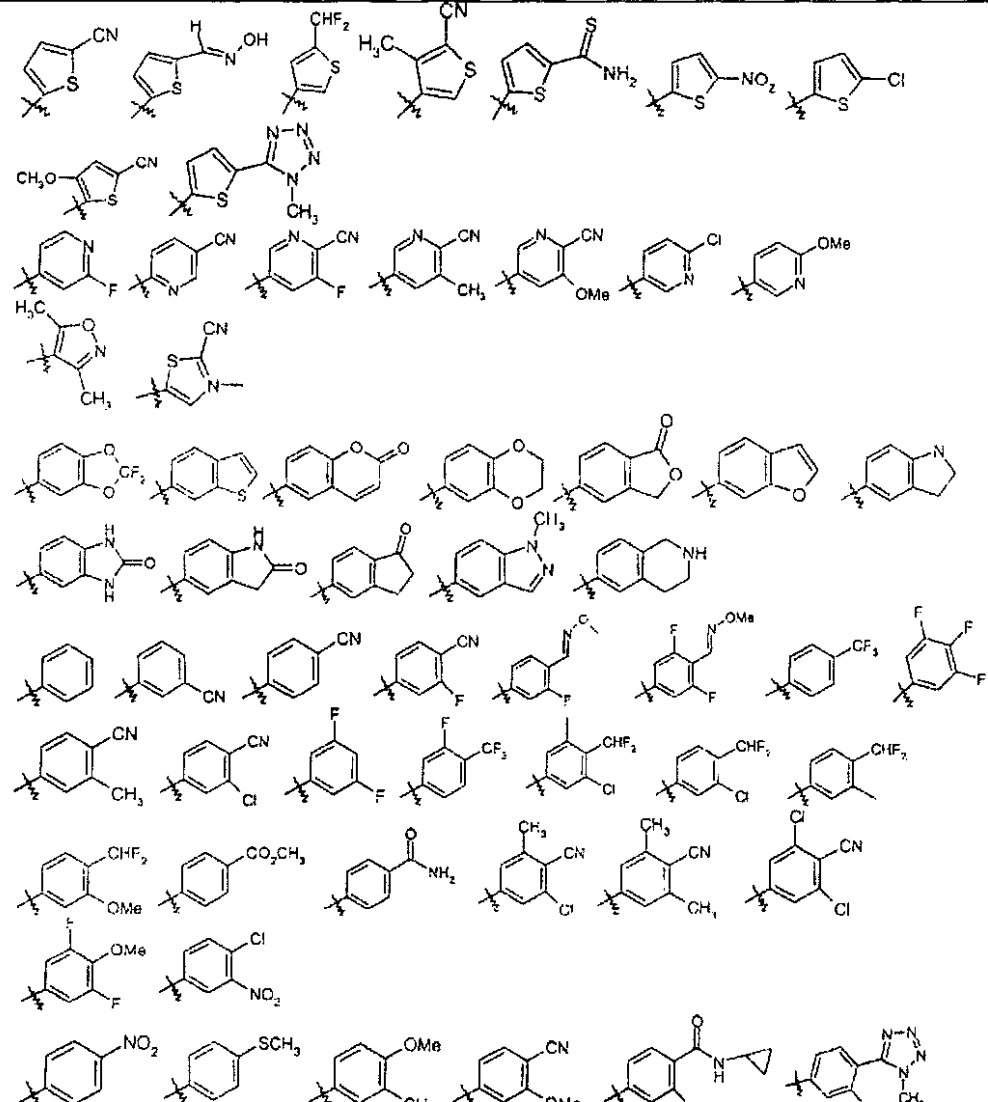
El titulo no corresponde con el objeto de la solicitud ya que tanto en la descripción como en las reivindicaciones se divulgan compuestos derivados del anillo indol sustituido con una sulfonamida en la posición 6 que presentan actividad moduladora de los receptores de progesterona, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque los términos alquilcicloalquilo y arilo no definen de manera inequívoca el tipo de sustituyentes, permite un número infinito de alternativas y dificulta determinar el alcance del objeto que se busca proteger. Se sugiere definir el número de átomos de cada sustituyente o preferiblemente escoger los radicales específicos que hacen parte de la invención.

Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. En la descripción no se encuentra sustento para R²=halo, R³=furanilo, pirazolilo o sustituido con NH₂, alquinilo, hidroxialquilo, O-haloalquilo, R⁶=C₂₋₆, R⁸=alquilo, etc. Los radicales sustentados son los siguientes:

Radical	Ejemplos Sustentados en la Descripción
R ¹	Metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, MeSO ₂ -,

R ²	H, metilo, propilo, isopropilo
R ³	
R ⁶	Metilo, 
R ⁸	H
R ¹²	Metilo, NH ₂ , 
R ⁴ , R ⁵ , R ⁷	H

Estas sustituciones pueden restringirse aún más teniendo en cuenta los compuestos preferidos que se presentan en la reivindicación 4.

Adicionalmente la reivindicación 1 no es clara porque los términos -C=N-alquiloOC₁-C₆, alquiloOC₁-C₃ y haloalquilo-OC₁-C₃ de la definición de R³, fueron definidos en el primer capítulo reivindicatorio como -C=N-OR¹⁰, -O alquilo C₁-C₃ y -O haloalquilo C₁-C₃, representando en los dos casos compuestos diferentes. Se sugiere revisar la posición del átomo de oxígeno en dichos radicales y hacer la corrección necesaria para que el sustituyente represente adecuadamente al objeto reclamado.

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. Por ejemplo, las reivindicaciones 3, 4 y 5 están formuladas como reivindicaciones independientes, pero comparten sus características esenciales con la reivindicación 1. Por tal motivo, se sugiere al solicitante modificar dichas reivindicaciones para hacerlas dependientes de la reivindicación 1.

La representación de uno de los compuestos reclamados en la reivindicación 4 no es clara debido a que no es posible apreciar los átomos de algunas regiones de la molécula (ver folio 270). Se sugiere al solicitante cambiar dicha representación por una imagen de mejor calidad.

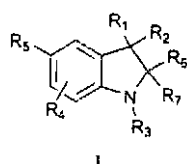
La reivindicación 8 no es clara porque reclama un método para preparar un indol de fórmula I, pero éste no se encuentra adecuadamente caracterizado puesto que no se definen las condiciones específicas ni los reactivos que deben utilizarse en cada etapa. Por ejemplo, se reclama la adición de una base, pero no se definen las bases preferidas para llevar a cabo la síntesis del compuesto. Por otra parte, el procedimiento planteado sólo permite preparar compuestos en los que R^8 es un átomo de Hidrógeno. Se sugiere al solicitante definir la invención de acuerdo con las características debidamente sustentadas en la descripción para el procedimiento de síntesis. También se sugiere definir el radical R^8 como H. Adicionalmente se sugiere modificar la reivindicación 8 para hacerla dependiente de la reivindicación 1 y de esta manera evitar la redundancia en términos definidos anteriormente con relación al compuesto de fórmula I.

6. Determinación del Estado de la Técnica

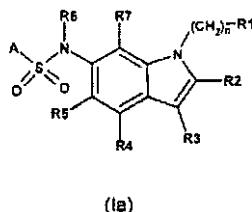
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad (Enero 24 de 2006) y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 00 66554	3,3-Substituted Indoline Derivatives	9/Noviembre/2000
D2	WO 2005 013976	Indol-6-Sulfonamide Derivates, Their Preparation and Their Use 5-HT ₆ As Modulators	17/Febrero/2005

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20001109&CC=WO&NR=0066554A1&KC=A1 divulga (Pág 6, líneas 15 – 18, 27; Pág 7, líneas 1 – 3; Pág 40, líneas 8 – 10) compuestos de fórmula (I), los cuales son antagonistas del receptor de progesterona, así como composiciones farmacéuticas que los contienen.



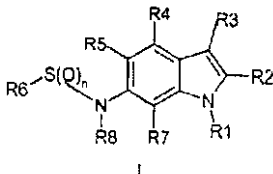
D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050217&CC=WO&NR=2005013976A1&KC=A1 divulga (Pág 1, líneas 5 – 16; Pág 3, líneas 1 – 3) compuestos de fórmula (Ia) derivados de sulfonamidas que regulan preferiblemente el receptor de serotonina 5-HT₆, el proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.



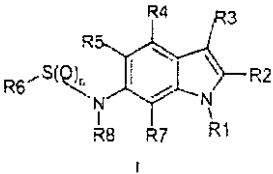
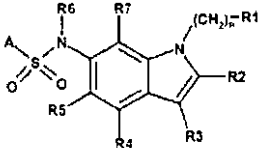
7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La **reivindicación 1** consiste en un compuesto de Fórmula I ó una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.



Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2
Un compuesto de fórmula I donde: 	Un compuesto de fórmula general (Ia) donde:  (Ia)
R ¹ : Alquilpiridinilo,	Corresponde a (CH ₂) _n -R ¹ donde R ¹ es -NR ⁸ R ⁹ donde R ⁸ R ⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico.
R ² : H, halo, alquiloC ₁₋₆	Corresponde a R ² : H, halógeno, radical alifático saturado lineal o ramificado
R ³ : Furanilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, tiofenilo, tiazolilo opcionalmente sustituido	Corresponde a R ³ : Fenilo o heteroaril opcionalmente sustituido
R ⁴ : H	Corresponde a R ⁴ : H
R ⁵ : H	Corresponde a R ⁵ : H
R ⁶ : tiofenilo	Corresponde a A: Anillo aromático con al menos un heteroátomo como miembro del anillo
R ⁸ : H o alquiloC ₁₋₄	Corresponde a R ⁶ : H, radical alifático saturado lineal o ramificado
R ⁷ : H	Corresponde a R ⁷ : H

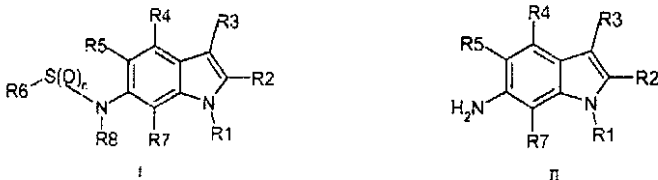
Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual enseña compuestos de fórmula (Ia) derivados de N-(indol-6-il)-sulfonamidas (Pág 60 – 64, ejemplos 1 – 16; Pág 67, reivindicación 1). D2 también divulga un medicamento que comprende el compuesto reclamado y opcionalmente uno o más excipientes aceptables farmacológicamente (Pág 80, reivindicación 18).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

La reivindicación dependiente 6 no menciona alguna característica que haga nueva a

la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no es nueva.

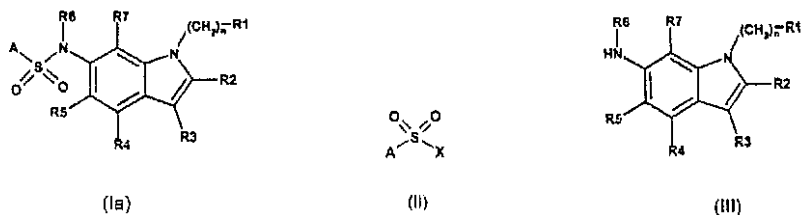
La **reivindicación 8** consiste en un método para preparar un indol de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Dicho método comprende combinar un compuesto de Fórmula II con una base y R_6SO_2Cl , en donde R_6 se selecciona de alquilo C_{1-6} y tiofenilo.



Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2
Un método para preparar un indol de fórmula I que comprende combinar: I	Un proceso para obtener un compuesto de fórmula general (Ia) caracterizado por hacer reaccionar: (Ia)
Un compuesto de Fórmula II II	Un compuesto de Fórmula general III (III) donde R^6 puede ser H
Con una base	En presencia de una base disponible como piridina
y R_6SO_2Cl, en donde R_6 se selecciona de alquiloC_{1-6} y tiofenilo	(II) donde A es un heterociclo aromático y X es un halógeno.

Las características **esenciales** del procedimiento de síntesis de la reivindicación 8 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual da a conocer un proceso para preparar derivados de fórmula general (Ia) donde al menos un compuesto de fórmula general (II), el cual contiene un grupo saliente aceptable denominado X (preferiblemente un átomo de halógeno como cloro), se hace reaccionar con al menos un 6-aminoindol de fórmula general (III) o uno de sus derivados protegidos (Pág 37, líneas 13 – 23).

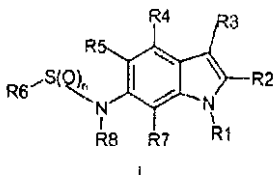


La reacción entre los compuestos de fórmula general (II) y (III) generalmente se lleva a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico, preferiblemente dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo halogenado como cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol como metanol o alcohol, un solvente aprótico dipolar como acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción disponible. Adicionalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base disponible, por ejemplo una base inorgánica como hidróxidos metálicos alcalinos y carbonatos metálicos alcalinos, o una base orgánica como trietilamina, N-etildiisopropilamina o piridina (Pág 38, líneas 4 a 17).

En consecuencia, la reivindicación 8 no es nueva según lo divulgado en el documento D2.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.



Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula I donde: <chem>R6Si(Q)nN(R8)c1c(R4)c(R3)c(R2)c(R7)c1N(R1)</chem> I	Un compuesto de fórmula I donde: <chem>R5C1=CC(R1)=C(R2)C(R6)C(R7)N1R3</chem> I	Un compuesto de fórmula general (Ia) donde: <chem>R6N(S(=O)(=O)A)c1c(R7)c(R2)c(R3)c(R4)c1</chem> (Ia)
R ¹ : Alquilpiridinilo, alquiloC ₁₋₅ , alquiloC ₀₋₃ -C(O)O-R ¹² donde R ¹² es alquiloC ₁₋₆	Corresponde a R ³ : AlquiloC ₁₋₆ opcionalmente sustituido, COR ^A donde R ^A es alquiloC ₁₋₃	Corresponde a (CH ₂) _n -R ¹ donde R ¹ es un radical cicloalifático que contiene al menos un heteroátomo opcionalmente sustituido ó -NR ⁸ R ⁹ donde R ⁸ R ⁹ es H, radical alifático saturado lineal o ramificado; o R ⁸ R ⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico.

R²: H, halo, alquiloC ₁₋₆	Corresponde a R⁶ y R⁷: Son independientemente H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo	Corresponde a R²: H, halógeno, radical alifático saturado lineal o ramificado
R³: Furanilo, fenilo, pirazolilo, piridinilo, tiofenilo, tiazolilo opcionalmente sustituido	Corresponde a R¹ y R²: Son independientemente arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido.	Corresponde a R³: Fenilo o heteroaril opcionalmente sustituido
R⁴: H	Corresponde a H	Corresponde a R⁴: H
R⁵: H	R⁵: <i>Fenilo, heterociclo, indol-4-il, indol-7-il, benzo-2-tiofeno.</i>	Corresponde a R⁶: H
R⁶: alquiloC ₁₋₆ , tiofenilo	Corresponde a R⁴: AminoalquiloC ₁₋₆ opcionalmente sustituido	Corresponde a A: Anillo aromático con al menos un heteroátomo como miembro del anillo
R⁸: H o alquiloC ₁₋₄		Corresponde a R⁶: H, radical alifático saturado lineal o ramificado
R⁷: H	Corresponde a H	Corresponde a R⁷: H

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 divulga compuestos derivados de 2,3-dihidro-indol (Pág 18, línea 14 a Pág 21, línea 3), los cuales son antagonistas del receptor de progesterona (Pág 6, líneas 15 – 18), así como composiciones farmacéuticas que los contienen (Pág 40, líneas 8 – 10).

D2 divulga compuestos derivados de N-(indol-6-il)-sulfonamidas (Pág 60 – 64, ejemplos 1 – 16; Pág 67, reivindicación 1), que regulan preferiblemente el receptor de serotonina 5-HT₆ (Pág 3, líneas 1 – 3), así como composiciones farmacéuticas que los contienen (Pág 1, líneas 15 – 16), dichas composiciones comprenden opcionalmente uno o más excipientes aceptables farmacológicamente (Pág 80, reivindicación 18).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en la presencia del anillo indol en vez del anillo 2,3-dihidro-indol y en la presencia de un átomo de hidrógeno en la posición 5 del anillo indólico en vez de un grupo arilo o heteroarilo.

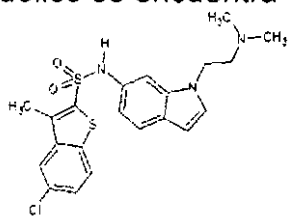
El hecho de incluir una insaturación en la posición 2,3 del anillo indólico y de sustituir el radical de la posición 5 por un átomo de hidrógeno no muestra un efecto técnico mejorado con respecto a la actividad del compuesto, encontrándose valores de IC₅₀ de menos de 200nM (ver folio 226) comparados con 0.01nM - 10000nM de los ejemplos presentados en D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los compuestos derivados de 2,3-dihidro-indol conocidos en D1 para obtener compuestos alternativos con actividad similar frente al antagonismo de los receptores de progesterona”.

Sin embargo, la presencia de un anillo indólico sustituido en la posición 5 por un átomo de hidrógeno, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a derivados de N-(indol-6-il)-sulfonamidas (Pág 60 – 64, ejemplos 1 – 16; Pág

Expediente 08 75686 1er Art 45

67, reivindicación 1). En el ejemplo 1 de D2 (Pág 60) se puede observar que en la posición 5 del anillo indólico se encuentra un átomo de hidrogeno.



En consecuencia, aunque el problema técnico planteado en la solicitud ya ha sido resuelto de manera similar según lo divulgado en D1, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anillo indólico sustituido en la posición 5 por un átomo de hidrógeno de D2 en el compuesto de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual la reivindicación 1 se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1 a 6 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00 66554	8	Novedad
D1	WO 00 66554	1 – 6	Nivel Inventivo
D2	WO 2005 013976	1, 6	Novedad
D2	WO 2005 013976	1 – 6	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 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.

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 16 MAYO 2012

Elaborado por: Mónica Alexandra Nova Manosalva 
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 
Aprobado por: José Luis Salazar López