

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ASUNTO	Radicación	08 71 842
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	6

08782

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I ☐ Capítulo II ☒
No. Solicitud Internacional	PCT/FR2007/000051	
Fecha de Presentación Internacional	12/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 160 a 287	11/Julio/2008
Reivindicaciones:	Folios 288 a 305	11/Julio/2008
Prioridad:	FR 0600317	13/Enero/2006

2. Análisis de la Prioridad

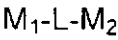
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Compuestos dímeros agonistas de los receptores de los FGF (FGFR), su proceso de preparación y su aplicación en terapéutica".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos inductores de la dimerización de los receptores de los factores de crecimiento de los fibroblastos de alta afinidad con tirosina cinasa (FGFR), activadores de la angiogénesis.

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



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K031/435, A61P9/00//11/00, C07D519/00.

4. Reivindicaciones relativas a un uso (Art 14 D 486)

El uso de las reivindicaciones 17-18 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título es muy general y no define el objeto de la solicitud, tanto en la descripción como en las reivindicaciones se encuentra que la invención consiste en dímeros de derivados de indolizina 1,2,3,6,7,8-sustituidos agonistas de los receptores FGFR, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras ni concisas, por la definición de la invención en términos de "grupo de unión L", como el que "comprende 1 a 25 eslabones", es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere definir los grupos que conforman la invención de manera precisa de tal manera que pueda definirse claramente el objeto de la invención, así como restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados.

Las reivindicaciones 3 y 14 son características esenciales que definen la invención y no se encuentran contempladas dentro de la reivindicación 1. Se solicita incluir las características de las reivindicaciones 3 y 14 en la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 3 -15 no son claras ni concisas porque sólo especifican uno de los dos grupos M, lo cual genera un amplio rango de compuestos que no están soportados en la descripción. Se sugiere definir cuáles son los sustituyentes que dan lugar a la obtención de los productos que dan solución al problema técnico objetivo planteado y restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados.

Las reivindicaciones 1-15 no están sustentadas en la descripción porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se hayan obtenido los compuestos fórmula I con los sustituyentes tal como están definidos. En la descripción se encuentra soporte para los siguientes sustituyentes: **X** es N, o $-\text{CR}_2^*$, donde **R**₁ es $-\text{OCH}_3$, H, O*, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ -3-O*, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ -4-O*, $-\text{NHCOPh}$ -3-O*, $-\text{Ph}$ -3-CONH*, piridina*, **R**₂ es $-\text{H}$, $-\text{C}$ -fenilo-O*, o $-\text{CH}_3$; **R** es H, O*, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}^*\text{H}$, **R**₃ es CO_2H , $-\text{OCH}_3$, **R**₄ es $-\text{NH}_2$ o H, (ejemplos 1-121, fl 208-222), de los cuales únicamente menciona la actividad agonista de los receptores FGFR para los ejemplos 44 y 30 (fl 286, Ins 6-10), actividad específica en el modelo de angiogénesis in vitro para los ejemplos 2, 8 y 50 (fl 286 Ins 18-21) y en el revascularización post isquémica de la pata en ratones para el compuesto del ejemplo 21 (fl 287, Ins 14-16)), donde **L** es $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_2-$, donde n es 1-6; $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2-$; o $-(\text{CH}_2)_m-$, donde m es 1-9. De los compuestos evaluados no se puede llegar a la conclusión que los demás compuestos de fórmula (I) tienen la misma actividad terapéutica, es decir, den solución al problema técnico objetivo planteado. Además, no se encuentra soporte de

la actividad de los heterodímeros de la invención. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que dan lugar a la obtención de los productos que dan solución al problema técnico objetivo planteado y que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

La reivindicación 16 no es clara porque indica el uso que puede darse al compuesto reivindicado, lo cual no es una característica técnica que defina la invención o aporte algo adicional al compuesto ya reclamado. Se sugiere eliminar esta reivindicación del alcance del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 19 no es clara porque se refiere al término "un grupo capaz de reaccionar entre sí para formar un enlace covalente del tipo C-C, C-o, C-N, C-C o C-S" el cual es un resultado a alcanzar, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 19 – 21 no son claras porque mencionan un procedimiento pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere definir la invención por sus características esenciales, como etapas, reactivos, condiciones en las que se lleva a cabo.

La reivindicación 20 no es clara, ni concisa porque define los reactivos los grupos W, U y U' como "grupo amino, hidroxilo, carboxi, amido, carbamato, halógeno, cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido, fluoruro de ácido, éster borónico o un ácido borónico", lo cual es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere definir los reactivos que conforman la invención de manera precisa de tal manera que pueda definirse claramente el objeto de la invención, así como restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados.

La reivindicación 21 no es clara porque emplea los términos "agente de silación", "base débil", "reacción de acilación", "agente diacilante" los cuales definen el proceso por familias de reactivos o reacciones generales pero no por un compuesto como tal o una reacción específica, lo que hace que se obtenga un número indefinido de procesos que no encuentran soporte en la descripción. Se recuerda al solicitante que el fundamento de un proceso está dado por sus características esenciales, como etapas, reactivos, condiciones en las que se lleva a cabo. Se sugiere al solicitante definir las etapas y los reactivos que conforman la invención de manera precisa de tal manera que pueda definirse claramente el objeto de la invención.

Las reivindicaciones 19 – 21 no son claras ni concisas porque la definición de reactivos con las fórmulas U-L-U', o M-W, no permite definir inequívocamente el reactivo a utilizar en la reacción, ni distinguirlo del estado de la técnica. Se sugiere reemplazarlo por las características estructurales, así como restringirlos a una razonable generalización de reactivos que se hayan probado, es decir, que estén soportados.

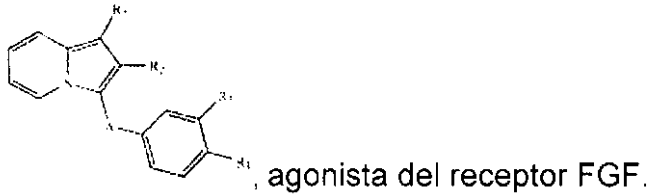
6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la

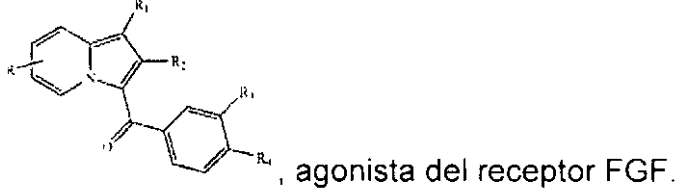
solicitud de prioridad 13 de enero de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US2005/0203126	Novel 1,2,3-substituted indolizine derivatives, inhibitors of FGFS, method for making same and pharmaceutical compositions containing same	16/Octubre/2003
D2	US2006/0199962	Substituted indolizine 1,2,3,6,7,8 derivatives, FGFs inhibitors, a method for the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing said derivates	31/Marzo/2005

D1 <http://www.google.ru/patents/about?id=oB-WAAAAEBAJ>, divulga (pg. 1, párrafo 001 y pg. 30, reivindicación 1), un compuesto de fórmula



D2 <http://www.google.de/patents/US20060199962>, divulga (abstract, pg. 1, párrafo 002 y pg. 27, reivindicación 1) un compuesto de fórmula:

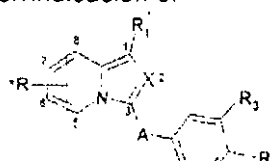
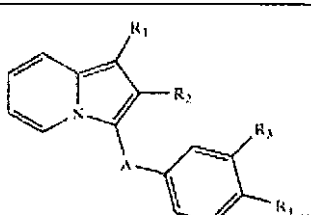
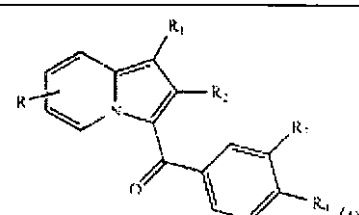


7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 - 3 consiste en un compuesto de la fórmula (I):
M₁-L-M₂

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

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de la fórmula (I): M ₁ -L-M ₂	Compuesto de la fórmula (I) (pg. 30, reivindicación 1): No se menciona	Compuesto de la fórmula (I) (pg. 27, reivindicación 1): No se menciona
Reivindicación 2: L grupo de unión covalente de 1 a 25 eslabones	No se menciona	No se menciona
Reivindicación 3:  M *sitio de unión entre L y M ₁ y/o M ₂ A es -CO-, o -SO ₂ -	 A es -CO-, o -SO ₂ -	 "A" es -CO-
X es N o CR ₂ *; donde R ₂ es alquilo lineal o ramificado de C ₁₋₅ , o cicloalquilo C ₃₋₆ , o	Carbono 2 es CR ₂ ; donde R ₂ es alquilo lineal o ramificado de C ₁₋₅ , o cicloalquilo C ₃₋₆ , o	Carbono 2 es CR ₂ ; donde R ₂ es alquilo C ₁₋₅ , cicloalquilo C ₃₋₆ , o fenilo sustituido

fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de C ₁₋₅ , o con uno o varios radicales hidroxil, o benciloxi, o alcoxicarbonilo C ₂₋₆ .	fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi de C ₁₋₅ , o con uno o varios radicales alcoxicarbonilo C ₂₋₆ .	opcionalmente con uno o varios radicales alcoxi C ₁₋₅
R es H, halógeno, alquilo lineal o ramificado de C ₁₋₅ , hidroxil, o radical de fórmula: -CO ₂ R ₅ ; -CO-NR ₆ R ₇ ; -O-alquilo; -O-alquilo-CO ₂ R ₅ ; -O-alquilo-CO-NR ₆ R ₇ ; -O-alquilo-NR ₆ R ₇ ; -O-alquilo-fenilo; -NR ₆ R ₇ -NH-SO ₂ -alquilo; -NH-CO-alquilo; o -NH-CO ₂ -alquilo	R es H	R es H, halógeno, metil, hidroxil, o radical de fórmula: -CO ₂ alquilo; -NH-SO ₂ -alquilo; -CO-NR ₆ R ₇ ; -O-alquilo-NR ₅ R ₆ ; -NH-CO-alquilo;
R ₁ es H, halógeno, hidroxil, ciano, alquilo lineal o ramificado de C ₁₋₅ , o radical de fórmula: -CO ₂ R ₅ ; -CO-NR ₆ R ₇ ; -CO-NH-alquilo-CO ₂ R ₅ ; -CO-NH-fenilo; -O-alquilo; -O-alquilo-CO ₂ R ₅ ; -O-alquilo-CO-NR ₆ R ₇ ; -O-alquilo-NR ₆ R ₇ ; -O-alquilo-OR ₅ ; -O-fenilo; -NR ₆ R ₇ ; -NH-SO ₂ -alquilo; -NH-CO-alquilo; -NH-CO-alquilo-CO-NR ₆ R ₇ ; -NH-CO ₂ -alquilo; -NH-CO-fenilo o radical arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros elegidos entre C, N, O o varios radicales alquilo lineales o ramificados de C ₁₋₅ , con uno o varios radicales alcoxi lineales o ramificados de C ₁₋₅ , o con uno o varios radicales -CO ₂ R ₅ o -CO-NR ₆ R ₇ Donde R ₅ es H, alquilo lineal o ramificado de C ₁₋₅ , o bencilo	R ₁ es hidroxil, carbonilo, alquilo lineal o ramificado de C ₁₋₅ , alcoxicarbonilo C ₂₋₆ o radical de fórmula: -NR ₅ R ₆ ; -NH-SO ₂ -alquilo; -NH-SO ₂ -fenilo; -NH-CO-fenilo; -N(alquilo)-CO-fenilo; -NH-CO—NH-fenilo; -NH-CO-alquilo; -NH-CO ₂ -alquilo; -O-(CH ₂) _n -c-alquilo; -O-alquilo-COOR ₇ ; -O-alquilo-OR ₈ ; -O-alquilo-OH; -O-alquilo-C(NH ₂):NOH; -O-alquilo-NR ₅ R ₆ ; -O-alquilo-CN; -O-(CH ₂) _n -fenilo; -O-alquilo-CO-NR ₅ R ₆ ; -O-alquilo-(CH ₂) _m -COOR ₇ ; -CO-NH-alquilo, en el que: Alquilo: radical alquilo de C ₁₋₅ , c-alquilo: cicloalquilo C ₃₋₆ n 0 - 5 m 1 - 5	R ₁ es carboxil, alcoxi, alcoxicarbonil, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros.
R ₃ y R ₄ son independientemente H, hidroxil, amino, nitro o radical de fórmula: -CO ₂ R ₅ ; -CO-NR ₆ R ₇ ; -CO-NHOH; -O-alquilo; -O-alquilo-NR ₆ R ₇ ; -O-alquilo-CO-NR ₆ R ₇ ; -NHOH; -N(R ₈)-CO-alquilo; -N(R ₈)-CO-CF ₃ ; -N(R ₈)-CO-fenilo; -N(R ₈)-CO ₂ -alquilo; -N(R ₈)-SO ₂ -alquilo; -N(R ₈)-CO-alquilo-NR ₆ R ₇ ; -N(R ₈)-SO ₂ -alquilo-NR ₆ R ₇ ; o -NH-alquilo-R ₆ R ₇ Donde R ₈ es H, o radical -alquilo-COOR ₅ y -alquilo.	R ₃ y R ₄ son independientemente H, hidroxil, amino, nitro o radical de fórmula: -CO ₂ R ₅ ; -O-alquilo-NR ₉ R ₁₀ ; -O-alquilo-CO-NR ₉ R ₁₀ ; -N(R ₁₁)-CO-alquilo; -N(R ₁₁)-SO ₂ -alquilo; -N(R ₁₁)-CO-alquilo-NR ₉ R ₁₀ ; -N(R ₁₁)-SO ₂ -alquilo-NR ₉ R ₁₀ . Donde R ₁₁ es H, o radical -alquilo-COOR ₁₂ y R ₁₂ -alquilo C ₁₋₅ , o bencilo.	R ₃ y R ₄ son independientemente hidroxil, amino, nitro o radical de fórmula: -NR ₅ R ₆ NH-CO-alquilo, NH-CO-CF ₃ , -CO-NR ₅ R ₆ , o -CO-NHOH

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan un compuesto de fórmula (I) que corresponde al monómero M de la invención.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en el grupo de unión, que puede ser un enlace, el cual, une el monómero (compuesto de fórmula I de D1 y D2) con otra molécula de la misma estructura.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los

compuestos de fórmula (I) reclamado en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades farmacológicas superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de compuestos derivados de indolizina 1,2,3,6,7,8-sustituídos alternativos a los ya conocidos en el estado del arte.

Sin embargo, para la persona del oficio versada en la materia, cambiaría una de las sustituciones del derivado de indolizina 1,2,3,6,7,8-sustituído o 1,2,3-sustituído, por una molécula del mismo compuesto para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

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 – 15 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2005/0203126	1-15	Nivel Inventivo
D2	US2006/0199962	1-15	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 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 19 0 MAYO 2012

Elaborado por: Rubiela Pacanchique Vargas *ort*
Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza