

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 13-200355- -4	FECHA: 2014-09-29 15:23:12		
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I		
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9		
ACT: 519 PRESENTACION			

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto: Radicación: 13-200355- -4
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 12636
Folios: 9

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/EP2012/051189				
Fecha de Presentación Internacional	26/01/2012				

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 13-200355-00000-0000	23/Agosto/2013
Reivindicaciones:	1 – 14 del radicado No. 13-200355-00000-0000	23/Agosto/2013
Prioridad:	EP11305078.5	26/Enero/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.

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 reivindicación adicional, se procede a estudiar las 14 reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: "DERIVADOS DE ÁCIDO 3-HETEROAROILAMINO-PROPIÓNICO SUSTITUIDOS Y SU USO COMO SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS".

El problema planteado en esta solicitud consiste en derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituidos que son inhibidores de la proteasa catépsina A y por tanto adecuados contra patologías tales como aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula I, procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/4439; C07D 213/81 // 213/82 // 217/22 // 401/04 // 401/12 // 405/12 // 413/04 // 471/04 // 487/04; A61P 11/00.

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

El uso de las reivindicaciones 12 y 14 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a nombre genérico y por tanto no señala las características de los compuestos que se pretenden reivindicar, o la materia real de la invención, se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

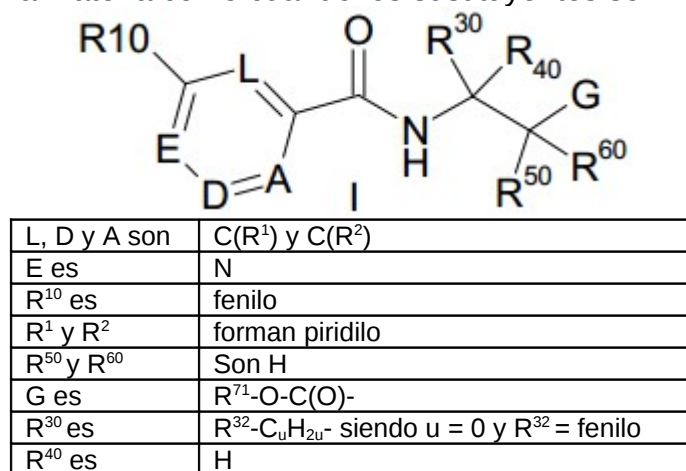
Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 es clara ni concisa cuando menciona lo siguiente:

- L, E, D y A, ya que se podrían formar múltiples opciones de anillo principal y no está señalando cual es el objeto real a proteger. Además la reivindicación carece de claridad también porque posteriormente en la misma se señala que o R^1 y R^2 o R^2 y R^3 forman piridilo seguido de la condición de que uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^{10} sea un sustituyente cíclico, ya que como se mencionó anteriormente no es posible comprender cuales son los compuestos de interés que se pretenden proteger.
- Los sustituyentes complementarios tales como los que se observan desde R^1 a R^{73} pueden presentar infinidad de posibles sustituyentes, 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.

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 limitando la materia como cuando los sustituyentes son:



Se sugiere realizar las aclaraciones y restricciones necesarias, por ejemplo limitando la invención a los ejemplos que tienen soporte de actividad mejor sobre el arte previo.

Lo anteriormente señalado aplica para la reivindicación 5 para la cual se sugiere limitar la reivindicación a un solo anillo principal que contenga todas las características técnicas esenciales sugeridas.

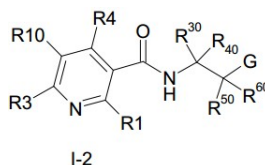
La reivindicación 11, que es una reivindicación de procedimiento, señala una reacción de manera general pero no especifica reactivos utilizados principales en la invención, así como todas las etapas involucradas y por lo tanto se sugiere realizar todas las aclaraciones necesarias relacionadas con el proceso o eliminarla del pliego reivindicatorio.

6. Unidad de Invención (Art 25 D 486)

La presente solicitud, no cumple con el requisito de Unidad de Invención (Art 25 D 486), porque se han identificado 7 Grupos Inventivos diferentes que no hacen parte de un único concepto inventivo, los cuales son los siguientes:

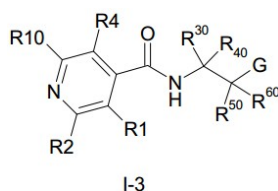
Grupo Inventivo 1 (reivindicación 1 – 4, 6 – 11 y 13): Compuestos de fórmula (I), en donde el anillo que contiene las sustituciones L, E, D y A forman una piridina-2-il sustituida y en donde R¹ y R² o R² y R³ forman piridilo.

Grupo Inventivo 2 (reivindicación 5 parcialmente): Compuestos de fórmula (I), en donde el anillo que contiene las sustituciones L, E, D y A forman una piridina-3-il sustituida.

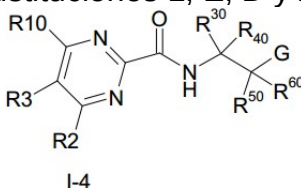


Grupo Inventivo 3 (reivindicación 5 parcialmente): Compuestos de fórmula (I), en donde el anillo que contiene las sustituciones L, E, D y A forman una piridina-4-il sustituida.

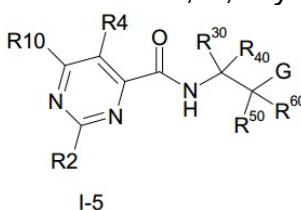
sustituida.



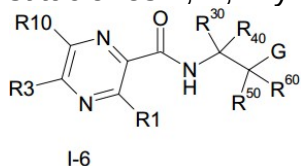
Grupo Inventivo 4 (reivindicación 5 parcialmente): Compuestos de fórmula (I), en donde el anillo que contiene las sustituciones L, E, D y A forman:



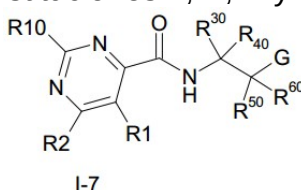
Grupo Inventivo 5 (reivindicación 5 parcialmente): Compuestos de fórmula (I), en donde el anillo que contiene las sustituciones L, E, D y A forman:



Grupo Inventivo 6 (reivindicación 5 parcialmente): Compuestos de fórmula (I), en donde el anillo que contiene las sustituciones L, E, D y A forman:



Grupo Inventivo 7 (reivindicación 5 parcialmente): Compuestos de fórmula (I), en donde el anillo que contiene las sustituciones L, E, D y A forman:



El problema a ser solucionado en esta invención consiste en proporcionar derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituidos que son inhibidores de la proteasa catepsina A. En la solicitud se presentan 7 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 cuando el anillo principal es diferente de piridina. 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.

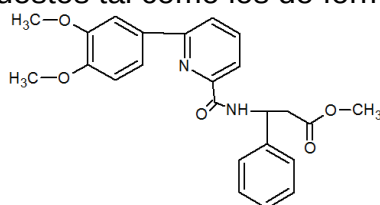
7. Determinación del Estado de la Técnica

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 26 de enero 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	CAPLUS2004:586832 ¹	"Preparation of (Phenyl)Pyridine Derivatives as Selective Phosphodiesterase 4 inhibitors for Treatment of Respiratory Disorders"	2004
D2	Giardina G A M et al.	"Discovery of a novel class of selective non-peptide antagonists for the human neurokinin-3 receptor. 2. identification of (s)-n- (1-phenylpropyl)-3-hydroxy-2-phenylquinoline-4-carboxamide (sb 223412)"	01/Enero/1999
D3	WO2009153721	"Nicotinamide derivatives"	23/Diciembre/2009

El documento D1 divulga compuestos tal como los de fórmula:



El documento D2 ² (resumen) divulga quinolin carboxamidas como antagonistas del receptor NK-3 y por tanto adecuados contra patologías respiratorias, pulmonares, cardiovasculares, dolor y reno-protección.

El documento D3 ³ (resumen) divulga compuestos derivados de nicotinamida de fórmula I que tienen actividad contra patologías respiratorias y alérgicas.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

1- Esta referencia se encuentra en el informe trasladado por la oficina de patentes de Estados Unidos de América y se encuentra con el nombre de "Masahiro I. et al" ver enlace:
<http://portal.uspto.gov/pair/PublicPair>.

2 Disponible en Web: <http://dx.doi.org/10.1021/jm980633c>

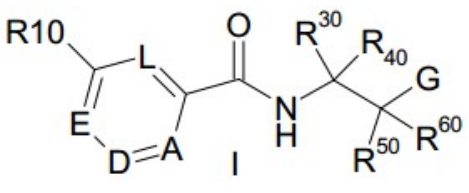
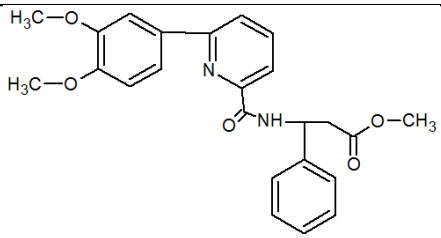
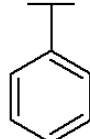
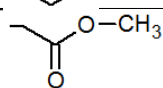
3URL:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

CC=WO&NR=2009153721&KC=&locale=en_EP&FT=E

Grupo inventivo 1:

La reivindicación 1 consiste en “*un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos*” (ver pág. 1 del pliego reivindicatorio del radicado No. 13-200355-00000-0000)

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

Características esenciales	D1
	 [[compuesto fórmula I-1]]
R ^{3,4,10,40,50,60} son H	H
R ² es Ar y Ar es fenilo sustituido con uno o más de alquilo C1.	3,4-dimetoxifenil
R ³⁰ es R ³² -C _u H _{2u} , en donde u=0 y R ³² es fenilo	
G es R ⁷¹ -O-C(O)-, donde R ⁷¹ es alquilo C1.	

De acuerdo con la tabla anterior, en donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con las reveladas en el documento D1, se puede observar que dicho compuesto ya revelaba las mismas sustituciones para conformar los compuestos tal y como se reivindican en la presente invención. Por lo tanto la reivindicación 1 no es nueva, o carece de novedad.

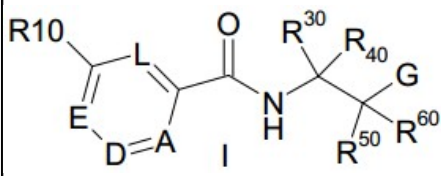
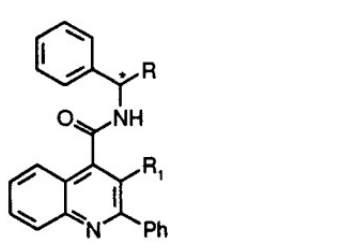
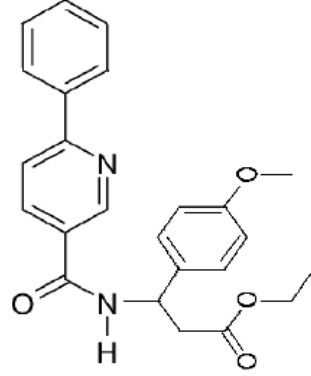
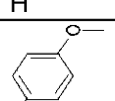
Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 1:

La reivindicación 1 consiste en “*un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos*” (ver pág. 1 del pliego reivindicatorio del radicado No. 13-200355-00000-0000).

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

Características esenciales	D2	D3
----------------------------	----	----

	 16 (R,S) $R_1=H$ $R=CH_2CO_2Me$ [[pág. 1055, ej. 16]]	 [[ej. 362]] Ver además ejemplo 68
R^{10} es fenil- $C_5H_{2s}-(O)_t$ s y t son 0	Ph	No menciona
E es N o $C(R^3)$	N	C
R^3 es un heterociclo monociclo, saturado o insaturado	No menciona	No menciona
A es N o C	C	N
L y D son C	C	C
G es $R^{71}-O-C(O)-$ donde R^{71} es alquilo C1 o C2	$-CH_2CO_2Me$	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$
R^{50} y R^{60} es H	H	H
R^{40} es H	H	H
R^{30} es $R^{32}-C_uH_{2u}$, en donde $u=0$ y R^{32} es fenilo opcionalmente sustituido con metoxi.	Ph	
Anillo formado puede ser una piridina	No menciona sino que el anillo es una quinolina	Piridina

El documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que revela compuestos quinolin carboxamidas como antagonistas del receptor NK-3 y por tanto adecuados contra patologías respiratorias, pulmonares, cardiovasculares, dolor y reno-protección.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D2 consiste en el anillo central que es un heterociclo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, mientras que en el documento D2 se encuentra un anillo quinolina.

Sin embargo, esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que son tal las sugerencias en el estado del arte que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría suficientes motivaciones para modificar compuestos conocidos con actividad reconocida contra patologías respiratorias, pulmonares, cardiovasculares, dolor y reno-protección, tal como se sugiere en el documento D2. Además, en este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en anillos farmacofóricos 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 anillos sustituyentes o principales 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 ⁴, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, en anillos o en

4 **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.

la posición de éstos 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 se propone una modificación estructural que simplemente consiste en variar la distribución atómica del anillo principal, anillo que se encuentra en compuestos ya conocidos en el arte previo, 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.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos adecuados contra patologías tales como aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D3 también compuestos derivados de nicotinamida de fórmula I que tienen actividad contra patologías respiratorias y alérgicas y que si bien actúan por otro mecanismo, su finalidad terapéutica también se encuentra dirigida hacia la misma que la presente invención y por tanto se considera que existe una clara sugerencia para adicionar su anillo piridina, en los compuestos con la misma actividad revelados en el documento D2.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D2, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica o en las sustituciones reveladas en D3, habría podido “adicionar” el anillo de piridina reemplazando el anillo quinolina conocido en dicho documento D2, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 3 – 4, 6 – 11 y 13 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

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

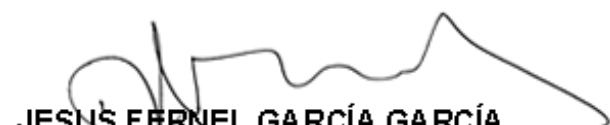
Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CAPLUS2004:586832	1	Novedad
D2	Giardina G A M et al.	1 – 4, 6 – 11 y 13	Nivel Inventivo
D3	WO2009153721	1 – 4, 6 – 11 y 13	Nivel Inventivo

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.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-10-07

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