

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	08-120232
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	008

09108

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

No. Solicitud Internacional PCT/IB2007/001142
Fecha de Presentación Internacional 30 de abril de 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 129 a 308	11/noviembre/2008
Reivindicaciones:	Folios 309 a 318	11/noviembre/2008
Prioridad:	US 60 799 966	11/mayo/2006
	US 60 893 231	06/marzo/2007

2. Análisis de la Prioridad

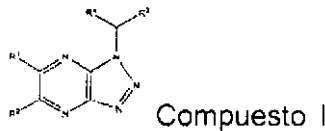
Se acepta la reivindicación de prioridades porque: esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de las prioridades reivindicadas.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Derivados de la triazolopirazina"

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar compuestos inhibidores de la enzima c-MET útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como los cánceres en mamíferos".

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I)



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 487/04, A61K 31/5025, A61K 35/00

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

El uso de las reivindicaciones 15 – 17 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-12 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de (CH₂)_n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ Alquilo C₁₋₆, Cicloalquilo C₃₋₆, Heteroalíciclico de 3 a 8 miembros, Heteroalíciclo de 3 a 8 miembros, Heterobicíclico de 8 a 10 miembros, Heteroarilo de 5 a 7 miembros, Arilo C₆₋₁₀, Alquenilo C₂₋₆ y Alquinilo C₂₋₆ se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados en la forma de ejemplos de la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. El siguiente cuadro ejemplifica la afirmación anterior y presenta los sustituyentes que se encuentran soportados en la descripción.

Sustituyentes de acuerdo con la reivindicación 1 de la solicitud		Sustituyentes soportados en la descripción
R ⁵ , R ⁸ y R ⁹	Se seleccionan independientemente de Hidrógeno Br Cl F -(CH ₂) _n OR ¹⁰ -C(O)R ¹⁰ -C(O)OR ¹⁰ -C(O)NR ¹⁰ R ¹¹ -NR ¹⁰ R ¹¹ -S(O) ₂ R ¹⁰ -S(O)R ¹⁰ -S(O) ₂ NR ¹⁰ R ¹¹ -CF ₃ -CF ₂ H -NR ¹⁰ C(O)NR ¹⁰ R ¹¹ -NR ¹⁰ C(O)R ¹¹ -NR ¹⁰ S(O) ₂ R ¹¹ -CN -NO ₂ Alquilo C ₁₋₆ Cicloalquilo C ₃₋₆ Heteroalíciclico de 3 a 8 miembros Heteroalíciclo de 3 a 8 miembros Heterobicíclico de 8 a 10 miembros Heteroarilo de 5 a 7 miembros Arilo C ₆₋₁₀ Alquenilo C ₂₋₆ Alquinilo C ₂₋₆ En los que alquilo C ₁₋₆ , Cicloalquilo C ₃₋₆ , Heteroalíciclico de 3 a 8 miembros, Heteroalíciclo de 3 a 8 miembros-(Heteroalíciclico de 3 a 8 miembros), Heterobicíclico de 8 a 10 miembros, Heteroarilo de 5 a 7 miembros, Arilo C ₆₋₁₀ , Arilo C ₆₋₁₀ y Arilo C ₆₋₁₀ están opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo constituido por • Br	• Hidrógeno • Br • Cl

• Cl • F • -NR¹⁰C(O)OR¹² • -CR¹²R¹³NR¹⁰R¹¹ • -O(CH₂)_nOR¹⁰ • -(CH₂)_nOR¹⁰ • -C(O)R¹⁰ • -C(O)OR¹⁰ • -C(O)NR¹⁰R¹¹ • -NR¹⁰R¹¹ • -S(O)₂R¹⁰ • -S(O)R¹⁰ • -S(O)₂NR¹⁰R¹¹ • -CF₃ • -CF₂H • -NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹ • -NR¹⁰C(O)R¹¹ • -NR¹⁰SO₂R¹¹ • -CN • -NO₂ • Oxo₁ • Alquilo C₁₋₆ • Cicloalquilo C₃₋₈ • Heteroalicyclo C₃₋₈ • Heteroarilo de 5 a 7 miembros • Arilo C₆₋₁₀ • Alquenilo C₂₋₆ • Alquinilo C₂₋₆ Con la condición de que uno de R⁷ y R⁸, o R⁷ y R⁸ se combinen para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C₄₋₈ saturado, Heteroalicyclo C₃₋₈ insaturado, Heteroalicyclo de 3 a 8 miembros, Heteroarilo de 5 a 7 miembros y Arilo C₆₋₁₀ en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados: • Br • Cl • F • -(CH₂)_nOR¹⁰ • -C(O)R¹⁰ • -C(O)OR¹⁰ • -C(O)NR¹⁰R¹¹ • -NR¹⁰R¹¹ • -S(O)₂R¹⁰ • -S(O)R¹⁰ • -S(O)₂NR¹⁰R¹¹ • -CF₃ • -CF₂H • -NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹ • -NR¹⁰C(O)R¹¹ • -NR¹⁰SO₂R¹¹ • -CN • -NO₂ • Oxo₁ • Alquilo C₁₋₆ • Cicloalquilo C₃₋₈ • Heteroalicyclo C₃₋₈ • Heteroarilo de 5 a 7 miembros	
--	--

	• Arilo C₆₋₁₀ • Alquenilo C₂₋₆ • Alquinilo C₂₋₆	
R ⁷ y R ⁸ o R ⁸ y R ⁹	R ⁷ y R ⁸ o R ⁷ y R ⁸ se combinan para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C ₄₋₈ saturado, Heteroalíciclo C ₃₋₈ insaturado, Heteroalíciclo de 3 a 8 miembros, Heteroarilo de 5 a 7 miembros y Arilo C ₆ .	• Quinolina • Quinazolina • 2,3-dihidrobenzofurano • 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]-dioxano

En la reivindicaciones 1 a 12, la característica esencial definida porque "R⁷ y R⁸ o R⁷ y R⁸ se combinan para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C₄₋₈ saturado, Heteroalíciclo C₃₋₈ insaturado, Heteroalíciclo de 3 a 8 miembros, Heteroarilo de 5 a 7 miembros y Arilo C₆₋₁₀ no están ejemplificadas aquellas modalidades en las que R⁷ y R⁸ o R⁷ y R⁸ no son quinolina, quinazolina, 2,3-dihidrobenzofurano y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]-dioxano se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentado en la descripción.

Descripción (Art 28 D 486)

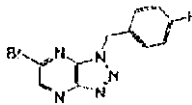
La descripción no es clara porque en los procedimientos 1 y 2 (Pág.66, Fl. 194, Reng. 1-20) el reactivo 1 es un compuesto caracterizado por ser un derivado de la [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina-1-il-metilquinoleina el cual reacciona con el 3-(metilsulfonilo)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo o con el 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y de acuerdo con los procedimiento referidos produce derivados de la [1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina-1-il-metilquinoleina lo cual no corresponde con el estado de la técnica debido a que esta reacción de adición debe producir derivados del mismo núcleo del reactivo 1 es decir de la [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina-1-il-metilquinoleina, se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Determinación del Estado de la Técnica

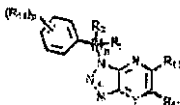
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: mayo 11 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	MX PA06000091 A	Arilmetil triazolo e imidazopirazinas como inhibidores de C-MET	07/Abril/2006
D2	US2005/0075340	Triazolotriazine compounds and uses thereof	07/Abril/2005

D1:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20060407&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=MX&NR=PA06000091A&KC=A&ND=2 divulga en el ejemplo 8 (Pág. 72, Reng. 1-10) el compuesto 6-Bromo-1-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina como realización preferida del segundo aspecto de la invención de un compuesto de formula IV (Pág. 12, Reng. 5-15)



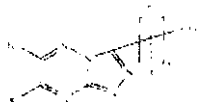
Ejemplo 8



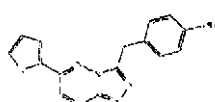
Compuesto IV

D2:<http://www.google.com/patents?id=zVuVAAAAEBAJ&pg=PA3&dq=bicyclic+protein+kinase+inhibitors+HGF&hl=en&sa=X&ei=YbKVT->
Expediente 08-120232 Artículo 45

[KfLoGg6QGNYoiKBA&ved=0CDQQ6AEwATgK#v=onepage&q=bicyclic%20protein%20kinase%20inhibitors%20HGF&f=false](https://www.kfLoGg6QGNYoiKBA&ved=0CDQQ6AEwATgK#v=onepage&q=bicyclic%20protein%20kinase%20inhibitors%20HGF&f=false) divulga el compuesto I (Pág. 24, Col. 1) caracterizado por ser un derivado de la [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina. De igual modo divulga en el ejemplo 2 (Pág. 17, Col. 1, Párr. 0212) el compuesto 3-(4-hidroxi-benzil)-6-tiofen-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina y en el ejemplo 4 (Pág. 17, Col. 2, Párr. 0220) el compuesto 3-(4-fluoro-benzil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina.



Compuesto I



Ejemplo 2



Ejemplo 4

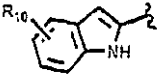
7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

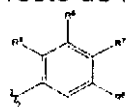
Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en derivados del 1-fenilmetil-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina

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

[illegible]

Heterobicicli de 8 a 10 miembros		No menciona
Opcionalmente sustituidos	 Tiofeno  Indol donde R₁₀ se selecciona de Hidrógeno -OH Halógeno, -O(CH₂)_mNR₇R₈ NHC(O)NH(CH₂)_mNR₇R₈ -C(O)NR₇R₈ -(CH₂)_m arilo, -NR₈C(O)R₇, -NR₈SO₂R₇, -S(CH₂)_mNR₇R₈, -SO₂R₇, -S(O)R₇ -SO₂NR₇R₈ en el que m es 0, 1, 2 ó 3.	
R ₂	R ₁₃	R ²
Hidrógeno Br Cl F -O(CH₂)_nCH₃ -NR¹⁰C(O)OR¹² -(CR₁₂R₁₃)_nNR¹⁰R¹¹ -O(CH₂)_nOR¹⁰ -(CH₂)_nOR¹⁰ -C(O)R¹⁰ -C(O)OR¹⁰ -C(O)NR¹⁰R¹¹ -NR¹⁰R¹¹ -S(O)₂R¹⁰ -S(O)R¹⁰ -S(O)₂NR¹⁰R¹¹ NO₂ -CF₂H -NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹ -NR¹⁰C(O)R¹¹ -NR¹⁰S(O)₂R¹¹ -N(CH₂)_n Cicloalquilo C₃₋₈ -CN -NO₂ -Alquilo C₁₋₆ -Cicloalquilo C₃₋₈ -Alquenilo C₂₋₆ -Alquinilo C₂₋₆ -Heterobicicli de 8 a 10 miembros -Heteroarilo de 5 a 7 miembros -Ariilo C₆₋₁₀ -Heteroalquilo de 3 a 8 miembros -Heteroalquilo de 3 a 8 miembros	Hidrógeno Halógeno Halógeno Halógeno Halógeno -OR₇, No menciona No menciona No menciona No menciona -COR₇ -COOR₇ -CONR₇R₈¹ -N R₇R₈ -S(O)₂R₇ -S(O)R₇ -S(O)₂NR₈R₇ NO₂ No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona -CN -NO₂ -Alquilo inferior -Cicloalquilo -Alquenilo -Alquinilo No menciona -Heteroarilo -Ariilo No menciona -Heteroalquilo	Hidrógeno Halógeno Halógeno Halógeno Halógeno -OR⁸, No menciona No menciona No menciona No menciona -COR⁸ -COOR⁸ -CONR⁸R⁹ -NR⁸R⁹ No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona -CN No menciona -C₁-C₆ alquil No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona No menciona
Opcionalmente sustituidos.		
R ₄	R ₁ y R ₂	H ₂ C
Hidrógeno F Alquilo C₁₋₆ Ariilo C₆₋₁₀	Hidrógeno Halógeno Alquilo inferior No menciona	Donde el Hidrógeno es el sustituyente del carbono definido
R ₃	(R ₁₁) _p 	R ⁵

Es un resto de fórmula  En la que R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de Hidrógeno Br Cl F -(CH₂)_nOR¹⁰ -C(O)R¹⁰ -C(O)OR¹⁰ -C(O)NR¹⁰R¹¹ -NR¹⁰R¹¹ -S(O)₂R¹⁰ -S(O)R¹⁰ -S(O)₂NR¹⁰R¹¹ -CF₂H -NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹ -NR¹⁰C(O)R¹¹ -NR¹⁰S(O)₂R¹¹ -CN -NO₂ Alquilo C₁₋₆ Cicloalquilo C₃₋₆ Heteroalíclicilo de 3 a 8 miembros Heteroalíclico de 3 a 8 miembros Heterobicíclicilo de 8 a 10 miembros Heteroarilo de 5 a 7 miembros Arido C₆₋₁₀ Alquenilo C₂₋₆ Alquinilo C₂₋₆	(R₁₁)_p  Es un fenilo donde p es 0, 1, 2 ó 3 y R₁₁ se selecciona independientemente del grupo No menciona Halógeno Halógeno Halógeno No menciona -COR₇ -COOR₇ -CONR₇R₈ -NR₇R₈ -S(O)₂R₇ -S(O)R₇ -S(O)₂NR₆R₇ No menciona No menciona No menciona No menciona -CN -NO₂ -Alquilo inferior -Cicloalquilo No menciona No menciona -Heteroalíclico No menciona -Heteroarilo -Arido -Alquenilo -Alquinilo	Es un anillo aromático o heterocíclico donde R⁵ puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones
Con la condición de que uno de R⁷ y R⁸, o R⁷ y R⁸ se combinen para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C₄₋₈ saturado, Heteroalíclico C₃₋₈ insaturado, Heteroalíclico de 3 a 8 miembros, Heteroarilo de 5 a 7 miembros y Arilo C₆₋₁₀ en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados	No refiere que dos radicales R₁₁ se combinen para formar un anillo	Es un anillo aromático o heterocíclico donde R⁵ puede ser opcionalmente sustituido en una o más posiciones sin restringir si es mono o biciclo

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan compuestos derivados de 1-fenilmetil-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina y 1-fenilmetil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina inhibidores de la enzima c-MET empleados en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en la característica correspondiente a un sustituyente metilbiciclo ((fenilo fusionado a otro anillo de 3 a 8 miembros)-metilo) en la posición 1 del anillo [1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina el cual no está divulgado en D1.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D2 consiste en el anillo principal de la invención, el cual en el documento D2 corresponde a un anillo [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina en lugar de un anillo [1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina del compuesto I de la reivindicación 1, lo anterior, debido al cambio de posición de un átomo de nitrógeno dentro del anillo principal. Sin embargo, se concluye que los anillos [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina

y [1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina son series bioisostéras para el caso de inhibidores de la enzima c-MET ya presentan efecto biológico similar y su diferencia estructural consiste en un cambio de posición de un átomo de Nitrógeno dentro de un azabicyclo fusionado de 9 miembros que contiene 5 átomos de Nitrógeno y 4 átomos de carbono y este cambio en la posición del heteroátomo no se considera un efecto inesperado.

El efecto que logra el incluir un sustituyente metilbicyclo ((fenilo fusionado a otro anillo de 3 a 8 miembros)-metilo) en la posición 1 de anillo [1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina es obtener nuevos compuestos inhibidores de la enzima c-MET útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como los cánceres en mamíferos.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto IV conocido en D1 para obtener compuestos nuevos inhibidores de la enzima c-MET útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como los cánceres en mamíferos”.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, reemplazaría el sustituyente fenilmetilo en la posición 1 de anillo [1,2,3] triazolo[4,5-b]pirazina por un sustituyente metilbicyclo ((fenilo fusionado a otro anillo de 3 a 8 miembros)-metilo) divulgado en el documento D2 en el compuesto IV del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 –14 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	MX PA06000091 A	1-14	Nivel Inventivo
D2	US2005/0075340	1-14	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. Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante y presentarla por escrito

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

01 JUN. 2012

Elaborado por: Lenin Roberto Guerrero.
Revisado Por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 
Aprobado por: José Luis Salazar López.