

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO.

ASUNTO	Radicación	08-119163
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	006

1 27 55

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

No. Solicitud Internacional PCT/GB2007/001338
Fecha de Presentación Internacional 12 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 152 a 281	07/11/2008
Reivindicaciones:	Folios 282 a 295	07/11/2008
	Folios 313 a 321	07/11/2008
Prioridad:	US 60 744 857	14/04/2006
	US 60 865 090	09/11/2006

2. Análisis de la Prioridad

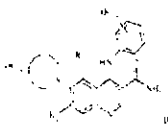
Se acepta la reivindicación de las prioridades porque: esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

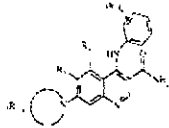
Título de la solicitud: "4-Anilinoquinolinas-3-carboxamidas como inhibidores de la quinasa CSF-1R"

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos útiles como inhibidores de la tirosina quinasa del receptor CSF-1R para el manejo de cáncer"

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una serie de compuestos de las fórmulas (IA) y (AB)



Compuesto IA



Compuesto IB

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D251/54, A61K31/47 y A61P35/00

4. De la Solicitud de Patente.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque la definición " es un heterociclo o heteroaril, unido al nitrógeno, de 3-10 miembros; en donde si dicho heterociclo o heteroaril contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R₅ " no permite determinar la extensión del objeto de la reivindicación. Se sugiere definir el número, la posición y el nombres de los heteroátomos del anillo  para restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

El alcance de la reivindicación 1 va más allá que el contenido divulgado en la descripción y no permite determinar el efecto técnico, se invita al solicitante modificar la reivindicación 1 para 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. 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
 Es un heterociclo o heteroaril, unido al nitrógeno, de 3-10 miembros; en donde si dicho heterociclo o heteroaril contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R ₅	• Piperazin • Morfolin • Diazepano • Pirrolidin • Piperidin
R ₂ Es hidrógeno, halo, hidroxil, nitro, formil, -CO ₂ H, -SH, ciano, (C ₁ -C ₆)alquil, (C ₂ -C ₆)alqueniil, (C ₂ -C ₆)alquiniil, (C ₃ -C ₆)cicloalquil, -O-(C ₃ -C ₆)cicloalquil, -OC(O)-(C ₁ -C ₆)alquil, -C(O)-(C ₁ -C ₆)alquil, -CO ₂ (C ₁ -C ₆)alquil, -CO ₂ (C ₁ -C ₆)alquil, -NR'R'', -NR'-C(O)-(C ₁ -C ₆)alquil, (C ₁ -C ₆)alquilS(O) _a - En donde a es 0 a 2, -NR'-SO ₂ -(C ₁ -C ₆)alquil, carbociclil, heterociclo o heteroaril, en donde si dicho heterociclo o heteroaril contiene una fracción-NH-ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por (C ₁ -C ₆)alquil o dos grupos adyacentes pueden formar opcionalmente un anillo saturado, parcialmente saturado y/o aromáticos de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 0,1, o 2 heteroátomos seleccionados de S,O,ó NR _a donde R _a está ausente, H ó (C ₁ -C ₆)alquil.	• Hidrógeno • Halo Los sustituyentes relacionados a continuación no son objeto de la reivindicación 1. • Metoxi • Etoxi • Isopropoxi

La utilización de la expresión en la reivindicación 1 "puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R₅" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación 1. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

La reivindicación 13 no es clara ni concisa porque un procedimiento para la fabricación de un compuesto se refiere a una serie de etapas ordenadas y que indican la totalidad de condiciones necesarias para llevar a cabo la actividad de una manera lógica y secuencial permitiendo a una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda derivar directamente y sin ambigüedad de la divulgación el procedimiento y obtener el producto reivindicado.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

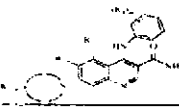
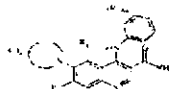
La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2, Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Compuestos en los cuales el núcleo está caracterizado por ser derivados de la 7-azaciclo o heteroaril-4-anilinoquinolina-3-carboxamida.

2° Compuestos en los cuales el núcleo está caracterizado por ser derivados de la 6-azaciclo o heteroaril 4-anilinoquinolina-3-carboxamida.

La solicitud de patente no cumple con el requisito de unidad de invención debido a refiere 2, Grupos Inventivos de acuerdo con las realizaciones preferidas, los cuales son descritos a continuación:

Grupo inventivo	Característica esencial de grupo inventivo (estructura química central)	Realizaciones preferida del grupo inventivo
1	7-azaciclo o heteroaril-4-anilinoquinolina-3-carboxamida. 	147-150
2	6-azaciclo o heteroaril-4-anilinoquinolina-3-carboxamida. 	1-146 y 151-217

La evaluación de la unidad de invención para esta solicitud fue efectuada a través del método problema-solución en forma a posteriori y se presenta en el examen de patentabilidad efectuado al primer grupo inventivo, encontrándose que los documentos D1 y D2 anticipan el nivel inventivo del concepto común inventivo de la solicitud. En consecuencia, la solicitud no cumple el requisito del Artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Este despacho sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

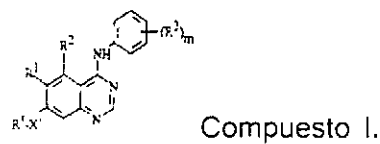
6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: abril 14 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	ES 2185999	Quinazoline derivatives and pharmaceutical compositions containing them	21/julio/1999
D2	ES 2209124	3-cianoquinolinas sustituidas	26/enero/2000

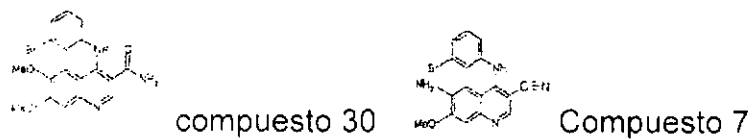
D1:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20030501&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=ES&NR=2185999T3&KC=T3&ND=4
divulga (Pág. 3, Ren. 28-40) una serie de derivados del compuesto I inhibidores de

la actividad tirosina quinasa receptora de factores de crecimiento como VEGF y EGF y por lo tanto útiles en la inhibición del crecimiento de los tumores.



Adicionalmente, divulga (Pág. 2, Ren. 28-45) que una de las subfamilias de tirosina-quinasa receptores (RTK), está constituida por el receptor de tirosina quinasa afín a fms, Flt o Flt1, Flk-1 y Flt4 y que dos de estos RTK afines, Flt y Flk-1 fijan VEGF con alta afinidad.

D2:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20040616&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=ES&NR=2209124T3&KC=T3&ND=4 divulga en el ejemplo 7 (Pág. 37, Ren. 25) el compuesto 6-amino-4[(3-bromofenil)amino]-7-metoxi-3-quinolinacarbonitrilo y el ejemplo 30 (Pág. 41, Ren.10-12) el compuesto 4-[(3-bromofenil)amino]-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxamida que (Pág. 2, Ren. 5-10) inhiben la acción de ciertos receptores de factores de crecimiento con actividad proteína-tirosina-quinasa.



Adicionalmente, enseña (Pág. 4, Ren. 15-16) que además de la quinolinas, se sabe que ciertos derivados de la quinazolina que son similares, en algunos aspectos, a los compuestos de la presente invención son inhibidores de proteína-tirosina-quinasa

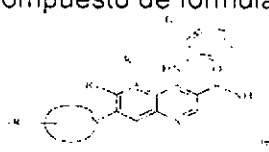
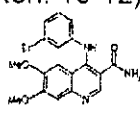
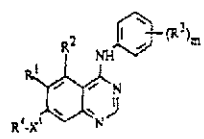
Finalmente, da a conocer (Pág. Ren.54-65) que los compuesto de la patente son inhibidores de dos quinasa MEK y ERK y por lo tanto útiles para el tratamiento del cáncer y otra enfermedades hiperproliferativas.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Teniendo en cuenta la falta de unidad de invención, se elige el primer grupo inventivo para estudiar la patentabilidad de la invención para la reivindicación 1 caracterizado por ser compuesto derivados del 7-azaciclo o heteroaril-4-anilinoquinolina-3-carboxamida.

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

Solicitud	D1	D2
Compuesto de formula IB 	El compuesto 30 (Pág. 41, Ren. 10-12) 	El compuesto I 
R ³	Br	R ³
halo, hidroxí, (C ₁ -C ₃)alquil, (C ₁ -C ₃)alcoxi, amino, nitro, (C ₁ -C ₃) alcanoalcoxi y ciano.		halo, hidroxí, (C ₁ -C ₃)alquil, (C ₁ -C ₃)alcoxi, amino, nitro, (C ₁ -C ₃) alcanoalcoxi y ciano.

R^2	Metoxi	R^1
hidrógeno, hidroxil, halógeno, metoxi, amino o nitro		hidrógeno, hidroxil, halógeno, metoxi, amino o nitro
R^4	Hidrógeno	R^2
Hidrógeno y halógeno		hidrógeno, hidroxil, halógeno, metoxi, amino o nitro
	Metoxi	R^4-X^1
Es un heterociclo o heteroaril, unido al nitrógeno, de 3-10 miembros; en donde si dicho heterociclo o heteroaril contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R_5		NR^{11} donde R^{11} es hidrógeno y R^4 es C_{1-5} alquil R^{12} (donde R^{12} es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomo seleccionados independientemente de O,S y N, estando dicho grupo heterocíclico unido a C_{1-5} alquilo a través de un átomo de carbono y pudiendo esatar dicho heterociclo opcionalmente sustituido.

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan derivados de la anilino quinoleína utilizados como inhibidores de los tirosina quinasa receptores de factores de crecimiento incluyendo una de las subfamilias de tirosina-quinasa receptores (RTK), constituida por el receptor de tirosina quinasa afín a fms ó CSF-1R, Flt o Flt1, Flk-1 y Flt4.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 para el primer grupo inventivo y el D1 consiste 1.) en la característica definida en la invención de que el sustituyente en la posición 7 de la quinolina es un azaciclo o heteroaril y en el documento D1 no están referida.

Sin embargo, el documento D1 divulga (Pág. 4, Ren. 15-16) "además de las quinolinas, se sabe que ciertos derivados de quinazolina que son similares, en algunos aspectos, a los compuestos de la presente invención son inhibidores de proteína-tirosina-quinasas".

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 para el primer grupo inventivo y el documento D2 consisten en que 1.) Los compuesto de la invención son derivados de la quinolina y no de la quinazolina, 2.) En la posición 3 del anillo quinoleínico la invención establece un sustituyente carboxamida y el documento D2 no refiere el sustituyente y adicionalmente el carbono del anillo quinoleínico es sustituido por un nitrógeno y 3.) El sustituyente en la posición 7 de la quinolina es un azaciclo o heteroaril directamente unido al anillo por el nitrógeno y el documento refiere un heterociclo de 5 a 6 miembro pero este no está directamente unido al anillo sino que esta precedido por un grupo C_{1-3} alquilo entre otras posibilidades.

El efecto que logra al incluir en el anillo 4-anilino-3-quinolina carboxamida en la posición 7 un sustituyente N-azaciclo o heteroaril del compuesto 7 divulgado en D1 es obtener nuevos inhibidores alternativos de los tirosina quinasa receptores de los factores de crecimiento incluyendo el receptor CSF-1R.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto 7 correspondiente a la 4-[(3-bromofenil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxamida conocido en D1 realizando la sustitución en la posición 7 de anillo quinoleínico por un grupo N-azaciclo o

heteroaril para obtener nuevos inhibidores alternativos de la tirosina quinasa de receptores de factores de crecimiento con actividad proteína-tirosina-quinasa que modulen específicamente el receptor CSF-1R”.

Sin embargo, dado el documento D1 indica que además de las quinolinas, se sabe que ciertos derivados de quinazolina que son similares, en algunos aspectos, a los compuestos del documento D1 son inhibidores de los receptores proteína-tirosina-quinasa y que el documento D2 enseña que las quinazolininas son inhibidores de la proteína-tirosina-quinasa incluyendo la subfamilia constituida por el receptor de tirosina quinasa afín a fms o CSF-1R, Flt o Flt1, Flk-1 y Flt4 y que esta actividad es conservada a pesar de las múltiples sustituciones que se realicen en la posición 7 del anillo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría suficientemente motivada para sustituir en la posición 7 del 4-[(3-bromofenil)-amino]-6,7-dimetoxi-3-quinolinacarboxamida por un grupo N-azaciclo o heteroaril u otro sustituyente como los que se refiere el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 11 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

8. Conclusión

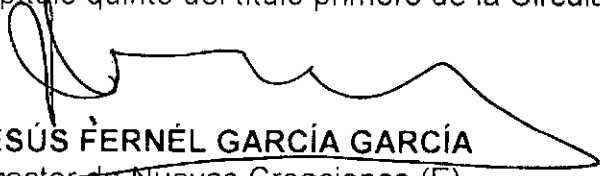
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	ES 2185999	1-11	Nivel Inventivo
D3	EP 1535910	1-11	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 (60 días) 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.


JESÚS FERNÉL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

25 JUL 2012

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

Elaborado por: Lenin Roberto Guerrero. 
Revisado Por: Consuelo Leguizamón Leguizamón. 
Aprobado por: Jesús Fernél García García.