

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	08 115 221
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	8

0 6 8 0 6

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒ Capítulo II ☐
No. Solicitud Internacional	PCT/SE2007/000442		
Fecha de Presentación Internacional	07/Mayo/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 21 a 75	28/Octubre/2008
Reivindicaciones:	Folios 76 a 83	28/Octubre/2008
Prioridad:	US 60 798 784	08/Mayo/2006

2. Análisis de la Prioridad

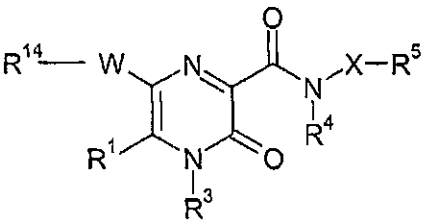
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Derivados de 2-Pirazinona para el tratamiento de la enfermedad o condición en la cual es benéfica la inhibición de la actividad elastasa de neutrófilos".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos inhibidores de la actividad elastasa de neutrófilos para el tratamiento de enfermedades tales como enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDAR), lesión por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide e hipertensión pulmonar.

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



(I)

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 403/04, C07D 401/14, C07D 403/14, A61K 31/497, A61P 11/00 y A61P 29/00.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 15 - 17 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

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

El uso de las reivindicaciones 13 y 14 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

No obstante la reivindicación 12 se encabeza como compuesto, éste se define en términos de su uso y por lo tanto no es patentable de acuerdo al artículo citado.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En la reivindicación 1 se encuentran las palabras “sicho”, “heteroátomocs”, “ocionalmente” y “opcionalmente sustituido” que pueden corresponder a errores de traducción o transcripción. Se sugiere realizar las correcciones necesarias.

De la reivindicación 1 se derivan un sinnúmero de compuestos que no encuentran soporte descriptivo, para ilustración se encuentra la siguiente tabla:

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
W	pirazol, triazol
X	Enlace, -CH ₃ ,
R ¹	-CH ₃
R ³	Fenilo sustituido con trifluorometil
R ⁴	H, -CH ₃ , -(CH ₂) ₂ OCH ₃ , -C(CH ₂)-CH ₂ OH,
R ⁵	-CH ₃ , piridina sustituida con S(O) ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , -CO ₂ C(CH ₃), -CO ₂ H, ciclopropil
R ¹⁴	Fenilo sustituido con ciano o halógeno, piridina sustituida con ciano

Por lo cual se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los compuestos que han sido sintetizados o probados.

Las reivindicaciones 10 y 11 no son concisas porque se refieren a un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable definiendo los ingredientes de la

composición o los ingredientes que participan en la preparación de la composición por su funcionalidad, además, el proceso de la reivindicación 10 se define de forma general por un paso de mezcla. Se recuerda al solicitante que esta manera de reivindicar no es apropiada porque no se definen los ingredientes como tal ni los pasos del proceso con sus condiciones y por lo tanto no permiten distinguir la solicitud del estado de la técnica. Adicionalmente, aunque la composición y el proceso para preparar la misma se nombran en el capítulo descriptivo no se encuentra soporte de la obtención o prueba de ninguna composición o proceso. Se sugiere restringir el pliego reivindicatorio a una razonable generalización de lo que se encuentra soporte en la descripción.

Descripción (Art 28 D 486)

Se encuentra la frase "starting material" (Pág. 52, renglón 26, Fl. 72), la cual corresponde al idioma ingles. Se solicita realizar la modificación al idioma castellano.

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 prioridad: 08/Mayo/2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2005/026123	"2-Pyridone derivatives as neutrophil elastase inhibitors and their use"	24/Marzo/2005
D2	WO 2005/026124	"2-Pyridone derivatives as neutrophil elastase inhibitors and their use"	24/Marzo/2005
D3	KATRITZKY, A., Vol. 62, Academic Press, Inc., Pág. 360	"Advances in Heterocyclic Chemistry"	1995

D1<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005026123A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20050324&DB=&locale=en> EP divulga (pág. 5, renglones 1 – Pág. 8, renglón 25; Pág. 35, renglones 19 Pág. 36, renglón 2; Pág. 96, reivindicación 10) un compuesto derivado de 2-piridona de fórmula (I) con actividad inhibitoria de neutrófilos de elastasa y proteínas serina homologas tales como proteinasa 3 y elastasa pancreática, proceso de preparación del mismo, composiciones que lo contienen y su preparación.

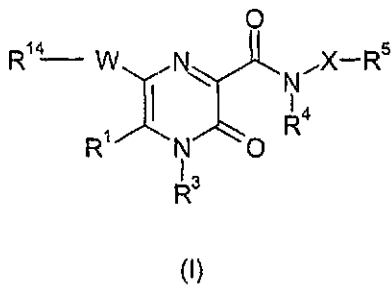
D2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005026124A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050324&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (pág. 5, renglones 1 – Pág. 10, renglón 1; Pág. 42, renglones 9 – 20; Pág. 110 – 112, reivindicación 10) un compuesto derivado de 2-piridona de fórmula (I) con actividad inhibitoria de neutrófilos de elastasa y proteínas serina homologas tales como proteinasa 3 y elastasa pancreática, proceso de preparación del mismo, composiciones que lo contienen y su preparación.

D3 (Pág. 360) divulga un proceso de síntesis de una piridina sustituida con un arilo que comprende la reacción ente la piridina sustituida con halógeno y el ácido fenilboronico.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I)



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

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula (I) (R ⁵) _n	Compuesto de fórmula (I) (R ⁵) _n
W : Heterociclo de 5 miembros con al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S opcionalmente sustituido al menos un sustituyente de halógeno, alquilC ₁₋₄ , alcoxiC ₁₋₄	R² : Heterociclo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, opcionalmente sustituido con 1 a 3 de halógeno, alquilC ₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxiC ₁₋₄ , alquilo o alcoxi.	R² : Heterociclo saturado o insaturado de 4-7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos de O, S(O) _m y NR ⁶² .
X : Enlace sencillo, O, NR ²⁴ , alquilC ₁₋₆ -Y-, donde el alquilo puede estar sustituido con -OH, halógeno y Y es un enlace sencillo, O, NR ²⁴ , S(O) _w	L : Enlace, O, NR ²⁹ , alquilC ₁₋₆ , el alquilo opcionalmente incorpora un heteroátomo O, S, NR ¹⁶ , el alquilo opcionalmente sustituido con OH o OCH ₃	L : Enlace, O, NR ²⁹ , alquilC ₁₋₆ , el alquilo opcionalmente incorpora un heteroátomo O, S y NR ¹⁶ , el alquilo opcionalmente sustituido con OH o OCH ₃
R¹ : H, alquilC ₁₋₆	R¹ : H, alquilC ₁₋₆	R¹ : H, alquilC ₁₋₆
R³ : Heterociclo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilC ₁₋₆ , ciano	G¹ : Heterociclo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S y N R⁵ : H, halógeno, alquilC ₁₋₆ , CN, alcoxiC ₁₋₆ , NO ₂	G¹ : Fenilo o heterociclo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S y N R⁵ : H, halógeno, alquilC ₁₋₆ , CN, alcoxiC ₁₋₆ , NO ₂ .
R⁴ : H, alquilC ₁₋₆ opcionalmente sustituido con F, -OH, alcoxiC ₁₋₆	R⁴ : H, alquilC ₁₋₆ opcionalmente sustituido con -OH, alcoxiC ₁₋₆	R⁴ : H, alquilC ₁₋₆ opcionalmente sustituido con -OH, alcoxiC ₁₋₆

Características esenciales	D1	D2
R⁵ : Fenoxi, fenil, anillo heteroaromatico de 5 miembros con al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, cicloalquiloC ₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, anillo heterocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado con al menos un heteroátomo seleccionado de O, S(O) _r y NR ²⁰ donde al menos un átomo de carbono se remplace opcionalmente por un grupo carbonilo, un biciclo, H	G² : Fenil, fenoxi, anillo heteroaromatico de 5-6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, cicloalquiloC ₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclo de 4-7miembros saturado o parcialmente insaturado con 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S(O) _p , y NR ¹⁷ y opcionalmente un grupo carbonilo, un biciclo, H	G² : Fenil, fenoxi, anillo heteroaromatico de 5-6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, cicloalquiloC ₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclo de 4-7miembros saturado o parcialmente que contiene 1 ó 2 heteroátomos de O, S(O) _p y NR ¹⁷ y opcionalmente incorpora un grupo carbonilo, un biciclo, H
R¹⁴ :	No se menciona	No se menciona

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan compuestos inhibidores de la elastasa de neutrófilos. El documento D1 da a conocer un compuesto de fórmula I en la que los radicales R¹, R², R⁴, R⁵, G¹, G² y L (Págs. 90 - 93, reivindicación 1) coinciden con los radicales R¹, R³, R⁴, R⁵, X y W de la presente solicitud tal como se muestra en la tabla. El documento D2 divulga un compuesto de fórmula (I) que en el que los radicales R¹, R², R⁴, R⁵, G¹, G² y L (Pág. 105 – 109, reivindicación 1) coinciden con los radicales R¹, R³, R⁴, R⁵, X y W de la presente solicitud.

El documento D1 también menciona las composiciones del compuesto de fórmula (I) y su método de preparación (Pág. 35, renglones 19 Pág. 36, renglón 2).

El documento D2 además enseña sobre las composiciones del compuesto de fórmula (I) y su método de preparación (Pág. 42, renglones 9 – 20).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de los documentos D1 y D2 consiste el radical R¹⁴.

El efecto que logra el incluir el radical R¹⁴ es suministrar compuestos inhibidores de neutrófilos de elastasa alternativos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar los compuestos conocidos en D1 y D2 para obtener compuestos alternativos que mantengan su actividad inhibitoria de neutrófilos de elastasa".

Sin embargo, los compuestos de la solicitud corresponden a una modificación de los compuestos ya conocidos en D1 y D2 donde solo se incluye un radical a compuestos que ya divulgaban actividad inhibitoria de los neutrófilos de elastasa (Pág. 89) y D2 (Pág. 104) y por tanto no se observa ningún efecto técnico inesperado.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, realizaría modificaciones menores incluyendo un radical a los compuestos de D1 y D2 que ya divulgaban actividad inhibitoria de los neutrófilos de elastasa con una amplia expectativa de mantener esta actividad llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

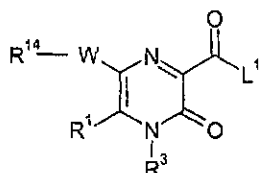
Puesto que las reivindicaciones dependientes 1 – 8, 10 y 11 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

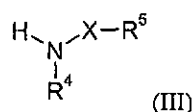
La reivindicación 9 consiste en un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió en la reivindicación 1, que comprende,

(a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

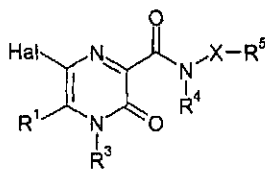
En donde L^1 representa un grupo saliente (tal como halógeno o hidroxilo) y R^1 , R^3 , R^{14} y W son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



(III)

En donde X , R^4 y R^5 son como se definió en la fórmula (I); o

(b) Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)

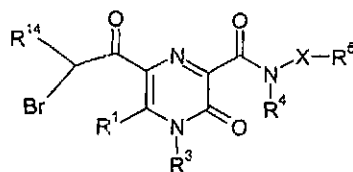


(IV)

En donde Hal representa un átomo de halógeno y X , R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definió en la fórmula (I),

Con un nucleófilo $R^{14}-W-M$ en donde R^{14} y W son como se definió en la fórmula (I) y M representa un grupo órgano-estaño o ácido órgano borónico; o

(c) Cuando W representa tiazolilo u oxazolilo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

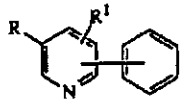
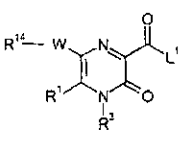
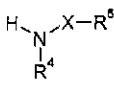
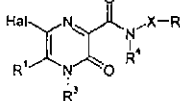
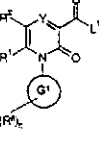
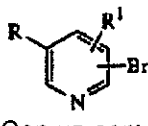
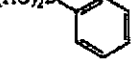
En donde X , X , R^1 , R^3 , R^4 y R^5 y R^{14} son como se definió en la fórmula (I), Con tiourea o formamida respectivamente;

Y opcionalmente después de (a), (b) o (c) realizar uno o más de los siguientes:

- Convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de la invención

- Formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

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

Características esenciales	D1	D3
Proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende:	Proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende:	Proceso de preparación de un compuesto de fórmula:  que comprende:
Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)  (II) L ¹ : grupo saliente Con un compuesto de fórmula (III)  (III) o hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)  (IV) Con un nucleófilo R ¹⁴ -W-M M: órgano-estaño o ácido órgano borónico	Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)  (XV) L ¹ : grupo saliente Con un compuesto de fórmula (IX)  (IX)	Hacer reaccionar un compuesto de fórmula  Con un compuesto de fórmula 

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan procesos de síntesis como los de la solicitud. El documento D1 da a conocer un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV) donde L¹ es un grupo saliente con un compuesto de fórmula (IX) (Pág. 96, reivindicación 10, numeral c). El documento D3 enseña un proceso de síntesis de una piridina sustituida con un arilo que comprende la reacción entre la piridina sustituida con halógeno y el ácido fenilborónico (Pág. 360).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que el compuesto II y el compuesto resultante de fórmula (I) tienen el radical R¹⁴.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D3 consiste en que reacciona un compuesto de fórmula (II) y se obtiene un compuesto de fórmula (I).

El efecto que logra el incluir realizar la síntesis en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) es la obtención de un compuesto de fórmula (I) de la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los procedimientos conocidos en D1 para obtener un compuesto de fórmula (I)”.

Sin embargo, las reacciones que se llevan a cabo para la obtención de un compuesto de fórmula (I) ya eran conocidas como se puede observar en los documentos D1 (Pág. 96, reivindicación 10, numeral c) y D3 (Pág. 360), y las diferencias que existen en los compuestos de partida y resultantes con los compuestos del proceso de la solicitud, como el radical R¹⁴ o la piridina en lugar de una pirazona, no le otorgan nivel inventivo al proceso de la solicitud ya que estos radicales o átomos que diferencian los compuestos no intervienen en la reacción.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, reemplazaría el compuesto de fórmula (XV) del documento D1 o la piridina sustituida del documento D2 por un compuesto de fórmula (II) para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 9 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2005/026123	1 - 11	Nivel Inventivo
D2	WO 2005/026124	1 - 11	Nivel Inventivo
D3	KATRITZKY, A., Vol. 62, Academic Press, Inc., Pág. 360	9	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 _____ **27 ABR. 2012**

Elaborado por: Jeny Paola Villate Becerra *P. Villate*
Revisado por: Consuelo Leguizamón