

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE
jlcco@lloredacamacho.com

ASUNTO	Radicación	09-10508
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	9 . 15034

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

No. Solicitud Internacional PCT/EP2007/072885

Fecha de Presentación Internacional 05 de julio 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 84-291	04 de febrero de 2009
	Folios 292-319	19/Septiembre/2004
Reivindicaciones:	Folios 292-319	15 de mayo de 2009
	Folios 368-394	15 de mayo de 2009
Prioridad:	US 60 818,718	06 de julio de 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).

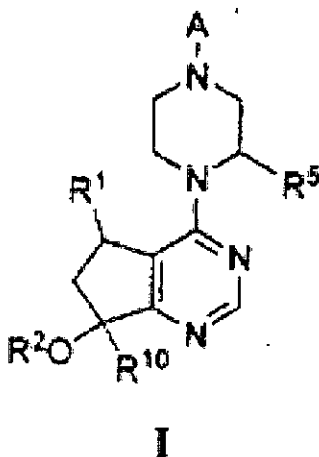
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "ciclopenta (D) pirimidinas hidroxiladas y metoxiladas como inhibidores de la proteína quinasa"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles como inhibidores de la proteína quinasa AKT"

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



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 239/70; C07D 401/12; C07D 403/04; A61P 35/00; A61K 31/517; C07D 409/12

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo no es conciso porque:

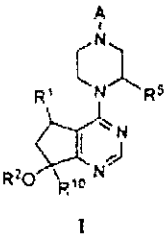
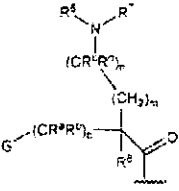
- 1- Heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclo de 4-6 miembros, heterocíclico 3-7 miembro, heterocíclico de 5-6 miembros: porque no definen el número y tipo de heteroátomos utilizados.
- Alquilo C₁₋₃, Alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y similares dan lugar a combinaciones de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

- El uso de expresiones como "opcionalmente sustituido" "uno o más" no son concisas porque no limitan el alcance la reivindicación, ni la definen de manera adecuada.

De acuerdo a lo anterior, se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere al solicitante, definir cada término de manera apropiada y restringir la solicitud a una generalización razonable de los compuestos ejemplificados.

Para este efecto esta Oficina manifiesta que en la descripción se encuentran soportados los siguientes compuestos a los cuales el solicitante puede tener en cuenta para la respectiva restricción:

 	
R1	CH ₃ , H
R10	H, CH ₃
R2	H, CH ₃
R5	H, CH ₃
G	4-cloro-3-fluorofenil, 4-metoxifenil, 2,4-diclorofenil, 3,4-difluorofenil, 4-trifluorometilfenil, 4-metilfenil, 4-halogenofenil, 3,4-diclorofenil, benzonitrilo, 4-bromo-3-fluorofenil, 4-nitrofenil, 2-fluorofenil, 4-metilfluorofenil, 4-tertbutilfenil, indol, 2-tiofeno, piridin-2-il, 5-bromotiofeno-2-il, 5-clorotiofeno-2-il
R6	Isopropil, metilciclopropil, H, 3-metilpiridin, metil, 4-tetrahidropirano, trifluoroetil, etil, 3-pentanil, tertbutil, pirrolidin-3-il, 1-acetilpirrolidin-3-il, piperazin-3-il, 4-fluoropiperazin,
R7	H, etil, etanol, neopentil, isopropil, metil, ciclohexil, 3-tetrahidrofurano, formil, metilciclopropil, 2-metoxietil, acetamida, isobutil
R6 y R7	Juntos forman un anillo metilpirrolidin, 4-hidroxipiperazin, 3-hidroxipirrolidin, 3-fluoropirrolidin, 2-metilaziridin, 3-hidroxiazetidin, 4-trifluorometilfenil, 3,3-difluoroazetidin, 4,4-difluoropiperidin, 3,3-difluoropirrolidin, morfolin, azetidin, 4-acetilpiperidin, 4-hidroxipiperidin, 2-hidroxietilpiperazin-4-il, 4-acetilpiperazin, 4-isopropilpiperidin, 4-etilpiperidin, 4-hidroxiciclohexilamino, 1-hidroxi-fenilpropan-2-il, pirrolidin,
R8	H, -OH
Ra y Rb	Juntos forman un anillo piperidin
Rc Rd	CH ₃
R6 y Ra	Juntos forman un anillo pirrolidina
P,m,n	(0,0,1), (1,0,0), (1,0,1), (0,1,1)

En las reivindicaciones 1 y 75 se encuentra la expresión refiriéndose a las sustituciones de G "es fenilo opcionalmente sustituidos por uno a cuatro grupos R9",

cuando solo se encuentran soportados hasta dos sustituciones, se sugiere al solicitante, ajustar la expresión de acuerdo con lo soportado.

La reivindicación 12 no se encuentra soportada de acuerdo a lo reclamado, se sugiere al solicitante restringir el alcance de la solicitud de acuerdo a lo soportado. Del mismo modo la reivindicación 16.

En la reivindicación 22 no se encuentra soporte para los siguientes sustituyentes de NR⁶R⁷. Se sugiere al solicitante retirarlos de la reivindicación.

La reivindicación 35 no es clara porque no define si R6 y R7 es independientemente seleccionado de las estructuras o éstos junto con el N al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 75 contiene la misma materia que la reivindicación 1, se sugiere eliminarla del pliego reivindicatorio

En la reivindicación 76 se hace referencia a la descripción, según la expresión "y nombrado en los ejemplos 1-324", las reivindicaciones no deben contener esas referencias, excepto cuando sea absolutamente necesario, que no es el caso aquí, por lo cual, se sugiere retirarlo del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 78 consiste en un proceso para preparar los compuestos de fórmula 1, sin embargo, esta reivindicación es falta de claridad puesto que no se definen características esenciales del proceso tales como, condiciones de reacción, catalizadores, etc. Por lo tanto se sugiere al solicitante definir de manera inequívoca el proceso que se desea proteger.

En el capítulo reivindicatorio se hace referencia específica la formación de solvatos o hidratos, lo cual es falta de claridad debido a que para determinar si un substrato particular formaría solvatos o hidratos requeriría la síntesis del substrato y someterlo a recristalización con una variedad de solventes, temperaturas y humedades, y en el capítulo descriptivo no hay un ejemplo de trabajo de cualquier hidrato o solvato formado, y no hay evidencia de que tales compuestos existan. Se sugiere retirar estos términos del pliego reivindicatorio.

5. 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: 06 de julio de 2006

Y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Primer Artículo 45- Expediente 09-10508

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005051304	AKT protein kinase inhibitors	9 de junio de 2005

D1

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005051304A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20050609&DB=&locale=en_EP

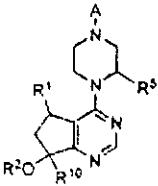
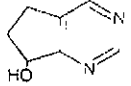
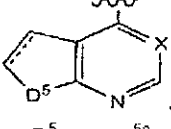
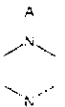
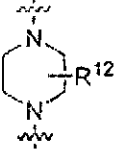
Divulga compuestos, incluyendo enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se proporcionan métodos para utilizar los compuestos de esta invención como inhibidores de AKT proteína quinasa y para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer.

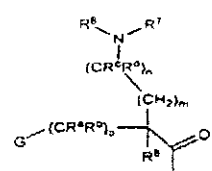
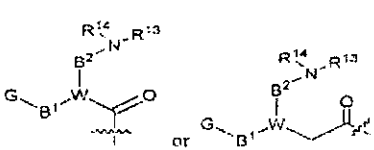
6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo

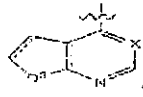
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I)

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

Características esenciales	D1
 Un compuesto de fórmula (I) I	A-L-CR Un compuesto de fórmula (I) (I) (párrafo 14)
El cual cuenta con un núcleo  6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-7-ol	CR es seleccionado del grupo  X es N, y D es un carbono unido a un R⁵ y un R^{5a}, que a su vez pueden ser sustituidos con H, halógeno, OH (párrafo 107-117)
En la posición cuenta con un grupo  unido a un grupo A	L es seleccionado a partir de  que se

 El grupo A es seleccionado de Donde G es fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros donde p, m y n pueden ser 0-1 y R⁶ y R⁷ son H, alquilo	A es seleccionado de  (párrafo 18)
R⁶ y R⁷ independientemente son H, cicloalquilo (C₃₋₆)-CH₂ fenilo (CH₂)₂ heteroarilo(CH₂)₁₋₂	Donde G heteroarilo, arilo (párrafo 95)
R⁶ y R⁷ forman juntos un heterociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido	R¹³ y R¹⁴ independientemente son H, heteroarilalquil, arilalkyl (párrafo 100)
R⁶ y R⁷ forman juntos un heterociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido	R¹³ y R¹⁴ forman juntos un heterociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido

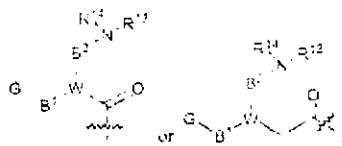
El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque enseña un compuesto de fórmula (I) (párrafo 14), con actividad inhibitoria de la AKT (párrafo 14), con un CR que es seleccionado del grupo



X es N, y D es un carbono unido a un R⁵ y un R^{5a}, que a su vez pueden ser sustituidos con H, halógeno, OH (párrafo 107-117), un grupo L es seleccionado a



partir de (párrafo 16) que se une a un grupo A, donde A es seleccionado de



(párrafo 18) y Donde G es arilo o heteroarilo(párrafo 95); B1 y B2 son alquilo C1-4 (párrafo 96) y R14 y R15 H, alquilo C1-6, C(O)R, heterocicloalquil, heteroaril (párrafo 100), G es un anillo de tiofeno (ejemplo 5), A es



(párrafo 139) como en el ejemplo 2 de la actual solicitud,

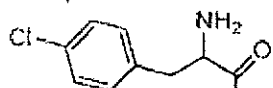
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que se ofrece un subgénero de compuestos que tienen actividad actividad inhibitoria de la AKT.

El efecto que lograra el incluir el subgénero de la actual invención, sería el obtener propiedades inesperadas en los compuestos de D1, sin embargo, éstas no quedan demostradas a lo largo de la actual solicitud más allá de ofrecer compuestos alternativos.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se

puede formular así: "cómo presentar compuestos alternativos a los compuestos de fórmula (I) de D1 que tengan actividad inhibitoria de la proteína quinasa AKT".

Sin embargo, la utilización las variaciones en las sustituciones de la actual invención, ya habían sido contempladas en el documento D1 donde G es un anillo tiofeno

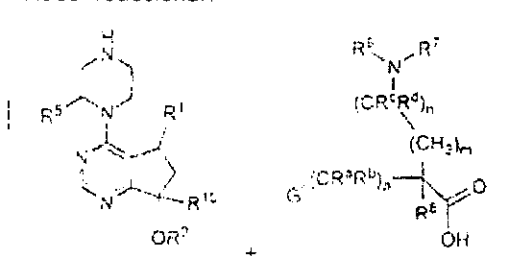
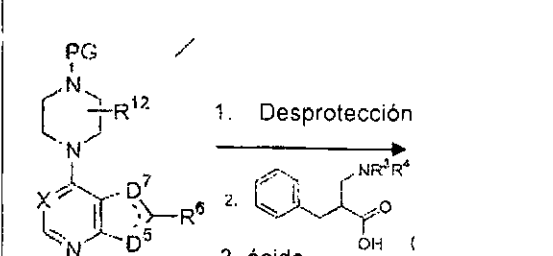
(ejemplo 5), A es  (párrafo 139), R14 y R15 H, alquilo C1-6, C(O)R, heterocicloalquil, heteroaril (párrafo 100)

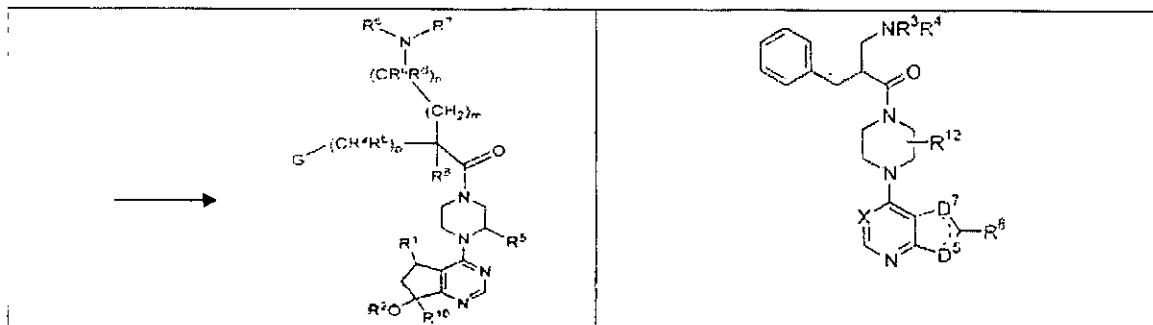
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico planteado en la actual solicitud, tendría la motivación suficiente para incluir las variaciones en las sustituciones y llegar así al objeto de la actual solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2-75 no mencionan alguna característica que haga nueva o inventiva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que son obvias.

La reivindicación 78 consiste en un método para preparar un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-76.

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

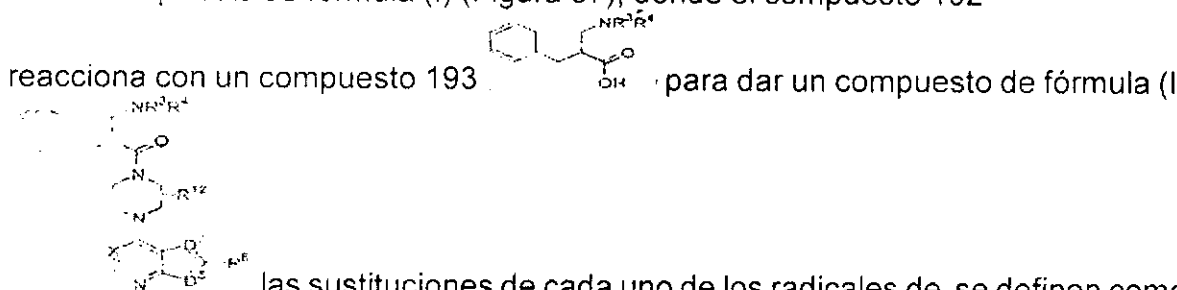
Características esenciales	D1
Hacer reaccionar. 	Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) reacciona con un compuesto 



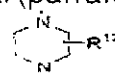
El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 78, porque presenta un esquema de reacción para la preparación

de un compuesto de fórmula (I) (Figura 37), donde el compuesto 192

reacciona con un compuesto 193 para dar un compuesto de fórmula (I)



las sustituciones de cada uno de los radicales de se definen como sigue: Q es C-R6 (párrafo 113) y R6 es Hidrógeno (párrafo 121), X es Nitrógeno (párrafo 107), D⁵ CR⁵R^{5a} (párrafo 112) y R⁵R^{5a} los cuales son independientemente uno del otro H, OH o alcoxi (párrafo 117), D7 es CR⁷ y R⁷ es H (párrafo 121); el grupo

CR está unido a un grupo ; el equivalente de m es 0, p es 1 y el de n es 1, el equivalente de R8 es H, los equivalentes de R^cR^d son H, y los equivalentes de R^aR^b son hidrógenos y G es fenilo.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el proceso de D1 consiste en que el compuesto de partida (I) de la actual invención contiene un anillo piperazina desprotegido.

El efecto técnico que logra la diferencia, consiste en que se obtienen compuestos de fórmula I que incluyen un anillo 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol en la estructura de los compuestos de D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo proveer un proceso alternativo al conocido en D1 para preparar compuestos alternativos a los compuestos de fórmula (I)".

Sin embargo, la desprotección del anillo piperazina ya había sido divulgada en la secuencia de reacción (figura 37)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico planteado en la actual solicitud, tendría la motivación suficiente para desproteger el anillo piperazina y llegar así al objeto de la actual solicitud, por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005051304	1-77	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 LOPEZ
 Director de Nuevas Creaciones (C)

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

28 AGO. 2012

Elaborado por: Harvey Jaramillo Vergara *ovlt*
 Revisado Por: Jacqueline Alfonso