

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

ASUNTO	Radicación	09 19203
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	009

1 306 0

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

No. Solicitud Internacional PCT/US2007/074377
Fecha de Presentación Internacional 26 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 208 a 449	25/Febrero/2009
Reivindicaciones:	Folios 450 a 458	25/Febrero/2009
	Folios 251 a 160	26/Marzo/2009
Prioridad:	US 60 834 235	28/Julio/2006
	US 60 896 026	21/Marzo/2007
	US 11 782 742	25/Julio/2007

2. Análisis de la Prioridad

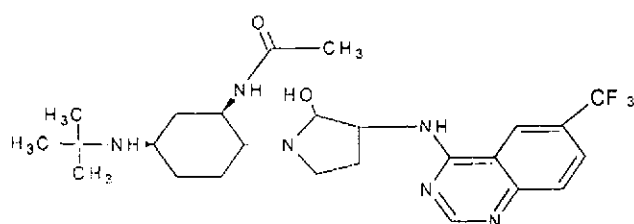
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Moduladores de la actividad del receptor de quimiocina, formas cristalinas y procesos"

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos útiles como antagonistas o agonistas / antagonistas parciales de la actividad del receptor MCP-1 como sal, solvato o profármaco para tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, autoinmunes, metabólicas, cáncer y/o cardiovasculares.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el compuesto N-((1R,2S,5R) – 5 -(tert-butilamino)-2- ((s)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin – 4 -ilamino) pirrolidín-1-il)ciclohexil) acetamida (fórmula I) y las composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 403/12 // 207/273 // 317/72; A61K 31/4025.

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

El objeto de las reivindicaciones 10 – 12 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Titulo

El titulo no corresponde con el objeto de la solicitud porque no es preciso ni selectivo; teniendo en cuenta la reivindicación 1, se sugiere modificarlo de manera que sea específico para el compuesto allí reivindicado N-((1R,2S,5R)-5-(tert-butilamino)-2-((s)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- En la reivindicación 1 se deberían incluir todos los aspectos que caracterizan el compuesto, por lo tanto se sugiere al solicitante realizar la correspondiente inclusión.
- 2- La reivindicación 2 no es clara porque el compuesto cristalino no se encuentra apropiadamente caracterizado por su patrón de difracción de rayos X en mono cristal o en polvo, espectros de Raman, Infrarrojos, RMN-C o métodos de análisis térmico que son los aceptados para los compuestos que son cristalinos.
- 3- La reivindicación 3 no es clara ya que la designación "N-2" corresponde a un nombre arbitrariamente asignado, el cual no contiene un significado técnico, por lo tanto se sugiere definir el compuesto en los parámetros fisicoquímicos como patrón de difracción de rayos X en mono cristal o en polvo, espectros de Raman, Infrarrojos, RMN-C o métodos de análisis térmico.
- 4- En la reivindicación 4 se refieren a parámetros de celdas unitarios, los cuales son un resultado a alcanzar, no definen al compuesto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere remplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.
- 5- En la reivindicación 5 los valores de difracción de rayos X deben aportar por lo menos 20 picos para poder caracterizar el compuesto, por lo tanto se sugiere al solicitante allegar la información solicitada.
- 6- La reivindicación 6 contiene la misma información que la reivindicación 5; por lo tanto se sugiere al solicitante eliminarla.
- 7- La reivindicación 7 hace referencia a los resultados de las coordenadas atómicas fraccionales, según la expresión "como se listan en la tabla 7", las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas y no pueden hacer referencia a tabla alguna, por lo tanto se sugiere al solicitante realizar la correspondiente corrección.

- 8- La reivindicación 8 hace referencia a los resultados del patrón de difracción de polvo de rayos x, según la expresión "de conformidad con la Figura 2", las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas y no pueden hacer referencia a tabla alguna, por lo tanto se sugiere al solicitante realizar la correspondiente corrección.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 3, Grupos Inventivos.

El concepto común que corresponde a la es N-((1R,2S,5R) – 5 -(tert-butilamino)-2-((s)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin – 4 -ilamino) pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida, se encuentra anticipado en el estado de la técnica en los documentos D1 (WO2005021500) y D2 (US2005054627); por lo tanto no se puede considerar como elemento unificador para el grupo inventivo reclamado.

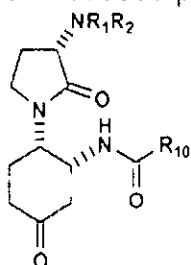
Por otra parte el segundo grupo inventivo corresponde con el proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (X) el cual no se evidencia que sea el compuesto de la reivindicación 1.

Finalmente, en la reivindicación 15 se encuentran diversos compuestos heterocíclicos que difieren del compuesto de la reivindicación 1.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

1° Compuesto que es N-((1R,2S,5R) – 5 -(tert-butilamino)-2-((s)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin – 4 -ilamino) pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida (Reivindicaciones 1 – 8)

2° Proceso para la preparación de un compuesto teniendo la fórmula (X):



(Reivindicaciones 17 y 18)

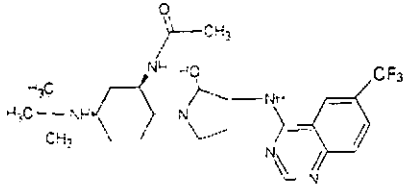
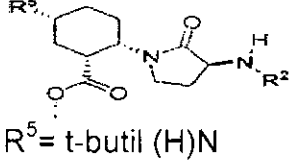
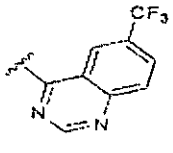
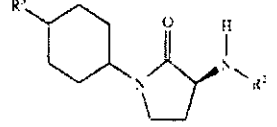
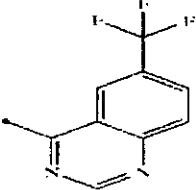
3° Compuestos seleccionados de:

- Ácido (7R,8S)-8-((3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-7-carboxílico o una sal del mismo.
- ((3S)-1-((7R,8S)-7-(azidocarbonil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo o una sal del mismo.
- ((3S)-1-((7R,8S)-7-isocianato-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo o una sal del mismo.
- ((3S)-1-((7R,8S)-7-acetamido-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo o una sal del mismo.
- ((3S)-1-((1S,2R)-2-acetamido-4-oxociclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo o una sal del mismo.
- ((3S)-1-((1S,2R,4R)-2-acetamido-4-(tert-butilamino)ciclohexil)-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de bencilo o una sal del mismo.

(Reivindicación 19).

Se encontraron los tres grupos inventivos definidos anteriormente dentro de la presente solicitud, por una parte el compuesto de la reivindicación 1, para el cual revisando el estado de la técnica se encontró lo siguiente:

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

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto caracterizado porque es N-((1R,2S,5R) - 5 -(tert-butilamino)-2- ((s)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin - 4 -ilamino) pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida: 	Compuestos de fórmula:  R ⁵ = t-butil (H)N  R ² =	Compuesto de fórmula:  R ⁵ = t-butil NH  R ² =

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Considerando lo anterior, se selecciona el primer grupo para realizar el respectivo examen de patentabilidad.

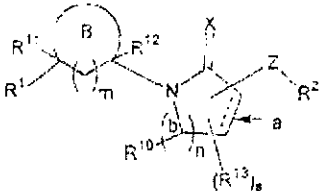
7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Julio 28 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005021500	Cyclic derivatives as modulators of chemokine receptor activity	10/Marzo/2005
D2	US2005054627	Cyclic derivatives as modulators of chemokine receptor activity	10/Marzo/2005

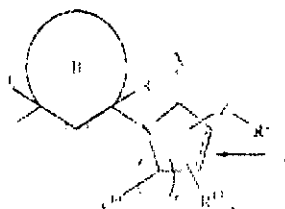
D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050310&CC=WO&NR=2005021500A1&KC=A1

Divulga (Pág. 1, resumen) un compuesto de la fórmula:



D2

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2005054627A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050310&DB=EPODOC&locale=en_EP
Divulga (Pág. 1, resumen) un compuesto de la fórmula:



8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office)¹ posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas. Al respecto la Dra Sofía Papathoma² ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polímorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polímorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (I) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (II) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.). De igual manera, señala que es conocido que: (I) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (II) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (III) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (I) Se obtiene un efecto inesperado del polímorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (II) la

¹ http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

² Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada.
Expediente 09 19203 Artículo 45

práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

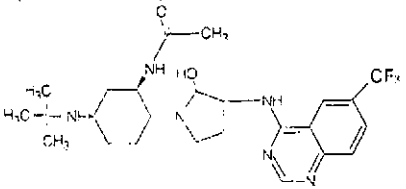
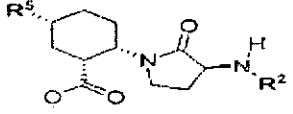
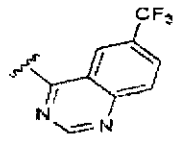
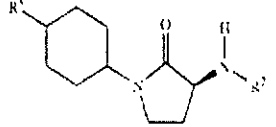
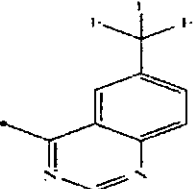
Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan compuestos que modulan la actividad de MCP-1, cuyo núcleo básico corresponde a una quinazolidin - amino - pirrolidina.

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto del estado de la técnica más cercano.

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

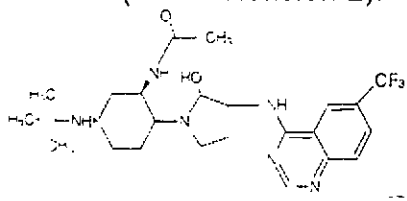
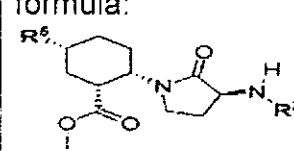
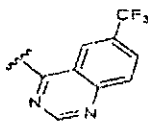
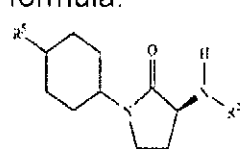
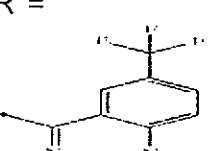
Características esenciales	D1	D2
Un compuesto caracterizado porque es N-((1R,2S,5R) – 5 -(tert-butilamino)-2- ((s)-2-oxo-3- (6-(trifluorometil)quinazolin – 4 -ilamino) pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida: 	Compuestos de fórmula:  R ⁵ = t-butil (H)N R ² = 	Compuesto de fórmula:  R ⁵ = t-butil NH R ² = 

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en la presencia de una acetamida sobre el ciclohexilo, mientras que en D1 el grupo que figura en el ciclohexilo corresponde a un carboxilo (Pág. 305, ejemplo bd).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D2 consiste en la presencia de una acetamida sobre el ciclohexilo, mientras que en D2 el grupo que figura sobre el ciclohexilo corresponde a un radical alquilo. (Pág. 49, ejemplo 1b).

Las reivindicaciones 2 – 8 consisten en la caracterización del compuesto de la reivindicación 1, tal como se mencionan en la tabla a continuación:

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

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque es una forma cristalina de la N-((1R,2S,5R) – 5 –(tert-butilamino)-2- ((s)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin – 4 -ilamino) pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. (Reivindicación 2). 	Compuestos de fórmula:  R⁵ = t-butil (H)N R² = 	Compuesto de fórmula:  R⁵ = t-butil NH R² = 
Forma cristalina de conformidad con las reivindicaciones 1 – 2, caracterizada porque comprende la forma N-2 (Reivindicación 3)	No se menciona	No se menciona
Forma cristalina de conformidad con las reivindicaciones 1 – 3, caracterizada porque los parámetros de celda unitarios substancialmente iguales a los siguientes: dimensiones de la celda: a=18.7240 (3), b= 8.01701(2), c=19.6568 (5), α=90, β=114.935(2), γ=90 V(Å³) = 2675.7(1), grupo de espacio p2₁2₁2₁; Moléculas/celda unitaria 2 en donde el cristal está a una temperatura de alrededor de +22°C (T.A.). (Reivindicación 4)	No se menciona	No se menciona
Forma cristalina de conformidad con las reivindicaciones 1 – 4, caracterizada porque el patrón de difracción del polvo de rayos x comprende tres o más de los valores 2θ (CuKα λ=1.5418 Å), seleccionados de 5.5, 9.1, 12.1, 14.0, y 19.2, a una temperatura de alrededor de 22°C. (Reivindicación 5)	No se menciona	No se menciona
Forma cristalina de conformidad con las reivindicaciones 1 – 4, caracterizada porque el patrón de difracción del polvo de rayos x comprende tres o más de los valores 2θ (CuKα λ=1.5418 Å), seleccionados del grupo que consiste de 5.5, 9.1, 12.1, 14.0, y 19.2, a una temperatura de alrededor de 22°C. (Reivindicación 6)	No se menciona	No se menciona
Forma cristalina de conformidad con las reivindicaciones 1 – 6, caracterizada porque las coordenadas atómicas fraccionales son substancialmente como se listan en la tabla 3. (Reivindicación 7)	No se menciona	No se menciona
Forma cristalina de conformidad con las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada	No se menciona	No se menciona

porque tiene un patrón de difracción del polvo de rayos x substancialmente de conformidad con la Figura 2. (Reivindicación 8)		
---	--	--

Teniendo en cuenta la definición de polimorfos presente en la Farmacia Remington³, un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de como mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula propiamente dicha puede ser de distinta forma en ambos polimorfos, pero esta condición no es necesaria y en realidad, ciertos cambios de forma conllevan a la formación de moléculas diferentes y por lo tanto no representan polimorfismos. Los isómeros geométricos o los tautómeros, aun cuando sean interconvertibles en forma reversible, no pueden ser considerados polimorfos, aunque pueden comportarse en forma muy similar y crear confusiones; por lo tanto, se hace necesario realizar la caracterización completa del polimorfo de manera que se defina claramente y se logre identificar como tal, aunque no se ha encontrado anticipado en el estado de la técnica, no es posible determinar el polimorfo como tal motivo de la presente invención, debido a que no se encuentra debidamente caracterizado.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

No se encuentran efectos diferentes por el hecho de tener un ordenamiento diferente en las estructuras, la diferencia es el DRX y demás parámetros del estado sólido, pero no hay evidencias de un efecto inesperado presentado por este hecho.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo obtener un ordenamiento diferente en la estructura del sólido del compuesto N-((1R,2S,5R) – 5 -(tert-butilamino)-2-((s)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin – 4 -ilamino) pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamida, útil como antagonista o agonista / antagonista parcial de la actividad del receptor MCP-1 ".

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

Sin embargo, la obtención de un compuesto con diferente ordenamiento cristalino no aporta ninguna característica que demuestre un efecto inesperado.

6. Verificación de si es obvia o no la manera de resolver el problema técnico

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, obtendría el compuesto en una forma cristalina u otra, para la misma función a nivel de los receptores MCP-1 sin que se presente ningún efecto inespreado, por lo cual se considera obvia.

3 Alfonso R. Genaro. Farmacia Remington. Tomo 2 19ª Edición. Editorial Médica Panamericana. 1995. Pág 2226 - 22241

Conclusión:
Las reivindicaciones 1 – 8 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen 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	WO2005021500	1 – 8	Nivel Inventivo
D2	US2005054627	1 – 8	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 para sesenta (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 FERNEL GARCÍA GARCÍA
~~Director de Nuevas Creaciones (E)~~

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 27 JUL. 2012

Elaborado por: Angela Susana Pardo González 
Revisado por: Consuelo Leguizamón 
Aprobado por: Jesús Fernel García García