

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-199508- -2	FECHA: 2014-09-18 18:40:51
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-199508- -2
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 11964
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/026377				
Fecha de Presentación Internacional	23/02/2012				

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:	Radicado No 13-199508-00000-0000	22/Agosto/2013
Reivindicaciones:	1 – 25 del radicado No. 13-199508-00000-0000	22/Agosto/2013
Prioridad:	US 61/446572	25/Febrero/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta 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

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales;

esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

A pesar de que en la presente solicitud no se evidencia pago por reivindicación adicional, se procede a estudiar las 33 reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: "COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA TRK".

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados contra enfermedades o trastornos asociados con la actividad anormal o desregulada de la quinasa TRK.

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

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 471/04.

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

El objeto de las reivindicaciones 20 y 21, que se refieren a métodos de tratamiento, 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 19 y 22 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a nombre genérico y por tanto no señala las características de los compuestos que se pretenden reivindicar, o la materia real de la invención, se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

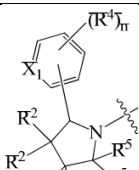
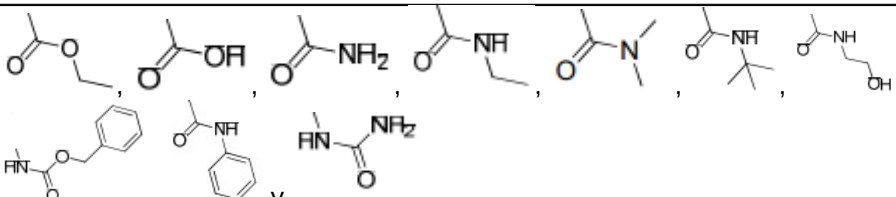
Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 es clara ni concisa cuando menciona los siguientes sustituyentes:

- A, porque el núcleo farmacofórico cambia dependiendo de la estructura seleccionada y podría ser uno que contenga una pirrolidina o una piperidina o una piperazina. Es decir que no se puede establecer con claridad cual es el objeto que se pretende reclamar.
- R¹, por las múltiples opciones que se presentan y que no se encuentran totalmente soportadas en los ejemplos y con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger.

Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

*c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C3=CC=C(C=C3)N

A es	 porque 27 de los ejemplos X-1 a X-29 presentan ésta sustitución para A, lo cual evidencia que la invención se encuentra dirigida a dichos anillos.
X ₁ es	Carbono
R ⁴ es	flúor, ciano, -CONH ₂ , -CF ₃ , -CONH-CH(CH ₃) ₂
R ³ es	flúor, H, ciano, -CONH ₂ , OH
R ² y R ⁵ son	H
R ¹ es	

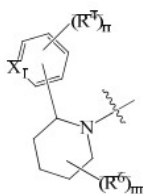
Se observa que lo que se pretende reclamar en las reivindicaciones 23 – 25 son compuestos intermediarios en la preparación de los compuestos objeto de la invención, por lo que se sugiere replantear el preámbulo de dichas reivindicaciones dejando claro éste aspecto.

La presente solicitud, no cumple con el requisito de Unidad de Invención (Art 25 D 486), porque se han identificado 4 Grupos Inventivos diferentes que no hacen parte de un único concepto inventivo, los cuales son los siguientes:

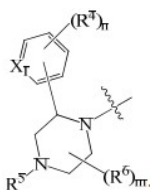
Chemical structure of a substituted pyrrolidine derivative. The pyrrolidine ring is substituted with R^2 , R^3 , R^5 , and a wavy line. It is connected to a benzene ring which is substituted with X_1 and $(R^4)_n$.

Grupo Inventivo 2 (reivindicación 2 parcialmente): Compuestos de fórmula (I), en donde A

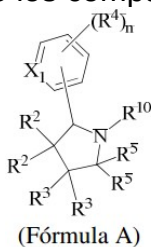
es:



Grupo Inventivo 3 (reivindicación 2 parcialmente): Compuestos de fórmula (I), en donde A es:



Grupo Inventivo 4 (reivindicaciones 23 – 25): Un compuesto de la fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o los compuestos de las reivindicaciones 24 y 25.



El problema a ser solucionado en esta invención consiste en proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados contra enfermedades o trastornos asociados con la actividad anormal o desregulada de la quinasa TRK. En la solicitud se presentan 4 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente. No se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con los demás grupos listados, porque en el estado de la técnica, se encuentra una o más características técnicas esenciales que definen a los otros grupos inventivos en relación con el grupo inventivo 1, por ejemplo cuando A es una piperidina o una piperazina. En esta solicitud no se puede identificar la característica técnica esencial que sea común a los grupos inventivos mencionados.

Por lo tanto, esta solicitud carece de unidad de invención, los diferentes grupos no ofrecen un concepto inventivo común. Cada uno de los grupos listados se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 25 de febrero de 2011.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación
D1	WO2009140128	"Compounds and compositions as kinase inhibitors"	19/Noviembre/2009
D2	WO2010048314	"Substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds as trk kinase inhibitors"	29/Abril/2010

El documento D1 ¹ (resumen) divulga compuestos derivados de imidazo[1,2-b]piridazin, composiciones farmacéuticas que los comprenden como inhibidores de quinasas, entre las que se encuentran TrkA, TrkB y TrkC.

El documento D2 ² (resumen) divulga compuestos derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina como inhibidores de quinsa Trk.

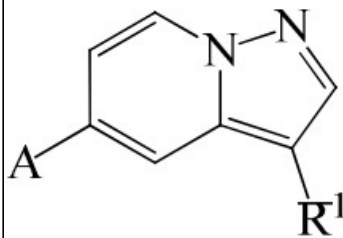
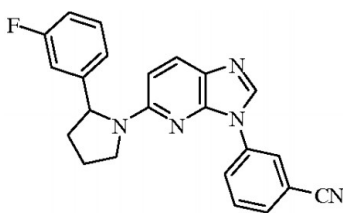
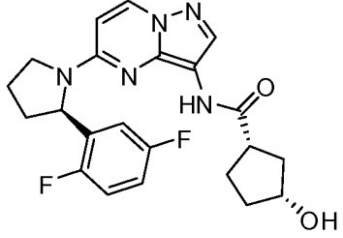
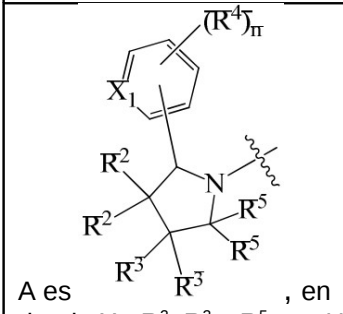
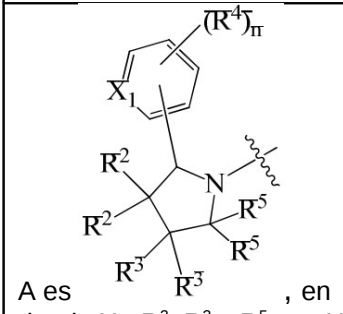
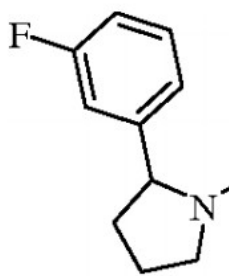
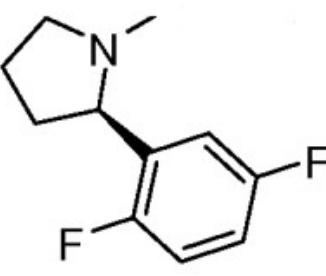
9 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

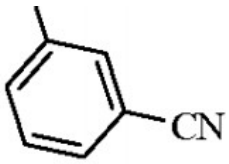
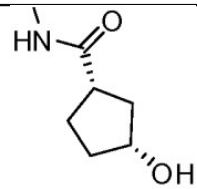
Grupo Inventivo 1:

La reivindicación 1 consiste en “*un compuesto de la Fórmula (I)...*” en donde los sustituyentes son como allí se encuentran definidos. (ver pág. 164 del radicado No. 13-199508-00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
 Fórmula (I)	 [[Tabla 1, comp. 1]] Ver además compuestos 2-297	 [[pág 96, ej. 94]] Ver además compuestos 2 – 93 y 95 – 105
 A es , en donde X₁, R², R³ y R⁵ son H y R⁴ es halo, n es 1 o 2.		

1URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009140128&KC=&locale=en_EP&FT=E
 2URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2010048314&KC=&locale=en_EP&FT=E

R ¹ es -NR ⁷ C(O)R ⁸ , en donde R ⁷ es H	No menciona	-NH-C(O)-
R ⁸ es un C ₃ -C ₆ cicloalquilo sustituido por un grupo R ⁶ siendo R ⁶ -OR ⁷ , R ⁷ es H; O fenilo sustituido con R ⁶ , siendo R ⁶ -CN		
Anillo central pirazolo[1,5-a]piridina	Anillo central imidazo[1,2-b]piridazin	Anillo central pirazolo[1,5-a]pirimidina

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que revela compuestos derivados de imidazo[1,2-b]piridazin, composiciones farmacéuticas que los comprenden como inhibidores de quinasas, entre las que se encuentran TrkA, TrkB y TrkC.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en el anillo central que es pirazolo[1,5-a]piridina, mientras que en el documento D1 es imidazo[1,2-b]piridazin y en el enlazador -NH-C(O)- entre el anillo central y la sustitución de R¹.

Sin embargo, esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que a partir del arte previo la persona del oficio normalmente versada en la materia habría podido encontrar una clara sugerencia en las modificaciones de anillos de compuestos que actúan como inhibidores de quinasas y particularmente sobre TrkA, TrkB y TrkC, tal como se puede encontrar en los compuestos del arte previo. Adicionalmente, al realizar un análisis de los datos de inhibición de TrkA, TrkB celulares y proliferación dependiente TrkC, que se encuentran en el capítulo descriptivo de la presente invención (ver pág. 148 y ss), se encontraron datos determinados en IC₅₀ relacionados con la capacidad de inhibir selectivamente la proliferación celular de las células Ba/F3 que expresan TrkA, TrkB y TrkC, encontrándose datos que según la tabla 1 oscilan entre 0.001 y >10. No obstante dicha tabla 1 no proporciona la información completa ya que las unidades de éstas medidas no se mencionan y tales valores pueden ser del orden micromolar o del orden nanomolar. Por lo anterior, cuando se compara dicho rango frente a los datos que se revelan en el documento D1, que también revela compuestos con la misma actividad, se encuentra que los compuestos del arte previo presentan actividad que oscila entre 1 nM y 200 µM (ver D1: párr. [000443] - [000444], [000471] y [000475]), lo cual indica que no existe ninguna ventaja entre los compuestos de la presente invención y los de D1 porque la actividad inhibitoria se encuentra en el mismo rango y no existen datos sorprendentes que indiquen que los de la presente invención son mejores que los ya conocidos en el estado del arte.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos adecuados contra enfermedades o trastornos asociados con la actividad anormal o desregulada de la quinasa TRK, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D2 también revela compuestos derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina, que si bien tiene un anillo estructural diferente por la presencia de un nitrógeno en vez de un carbono, tales compuestos también presentan actividad como inhibidores de quinasa Trk (ver D2: ejemplos y párr. [00374] - [00376]). Además el documento D2 revela compuestos que presentan el mismo sustituyente R¹ de la presente invención, es decir, presentan una fracción -NH-C(O)- ligada a un cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como se revela en la presente invención.

En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en anillos farmacofóricos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus anillos sustituyentes o principales como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ³, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, en anillos o en la posición de éstos se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consiste en variar cambiar un átomo de carbono por uno de nitrógeno del anillo que se encuentra en compuestos ya conocidos en el arte previo, pero que, como se vio anteriormente, dicha modificación no demostró un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica o en las sustituciones reveladas en D2, habría podido “proponer” simples modificaciones en tales compuestos que presentan actividad sobre quinasas TRK, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 3 – 18 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

10. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009140128	1 y 3 – 18	Nivel Inventivo
D2	WO2010048314	1 y 3 – 18	Nivel Inventivo

3 Silverman, R. B., “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

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 del día siguiente 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 de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 2014-09-23

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza