

RAD: 9-52610- -14	FECHA: 2013-09-12 10:40:26
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 519 PRESENTACION	

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

Asunto:	Radicación:	9-52610- -14
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	17339
	Folios:	7

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/US2007/085289				
Fecha de Presentación Internacional	20/11/2007				

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:

Descripción:	Rad N°09-052610-00000-0000	21/mayo/2009
Reivindicaciones:	Rad N°09-052610-00000-0000	21/mayo/2009
	Rad N°09-052610-00008-0000	28/Noviembre/20012
Prioridad:	US 60860749	22/noviembre/2007

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.

Título de la solicitud: "[Compuestos que modulan actividad c-fms y/o c-kit y usos para

ello”

El problema planteado en esta solicitud es proporcionar compuestos que actúen como

moduladores de c-fms, c-kit o tanto c-fms como c-kit (Fl. 220, Párrafo [0010]). Para

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

4 . De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 hace referencia a un compuesto de fórmula (III) sus sales, profármacos, tautómeros e isómeros del mismo, sin embargo, no se encuentran soportados los métodos, solventes, etc., que permiten llegar a la formación de un tales profármacos, teniendo en cuenta que el término profármaco comprende un sinnúmero de estructuras químicas que no están soportadas en la descripción. Tampoco hay concisión, en la reivindicación 1, cuando R83 significa un heteroarilo con N, ya que no se define cuantos N ni de cuantos miembros es el anillo heteroarilo.

En la reivindicación 5 y su dependiente 19, se repite materia innecesariamente que ya está reclamada en la reivindicación 1, por lo tanto se debe unificar la materia de las reivindicaciones 5 y 1.

Se debe especificar la dependencia de la reivindicación 6.

La reivindicación 21 se repite la materia reclamada en las reivindicaciones 19 y 20.

Se solicita realizar las correcciones y aclaraciones correspondientes.

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: Noviembre 22 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D2	WO2006009755	Compounds modulating c-kit activity	26/ Enero /2006
D3	WO2006009797	Azaindoles modulating c-kit activity and uses therefor	26/ Enero /2006

D2¹ divulga (Pág. 3, Par. [0012]) el compuesto de fórmula (I) con actividad de modulación sobre el receptor del factor de células madre C-kit. Adicionalmente, a través de sus realizaciones preferidas (Pág. 36-37, tabla 1) refiere específicamente los compuestos 9, 19 y la [5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-metil-il)-piridin-2-il]-piridil-il-metilamina (Pág. 40, Tabla 2).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006009755A2&KC=A2&FT=D&ND=1&date=20060126&DB=EPODOC&locale=en_EP

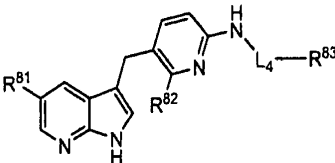
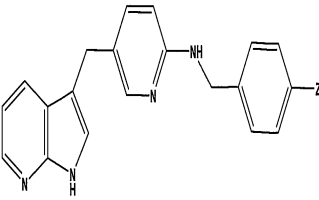
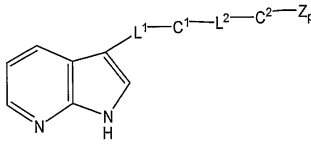
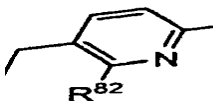
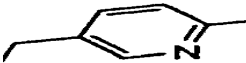
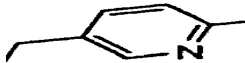
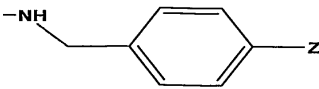
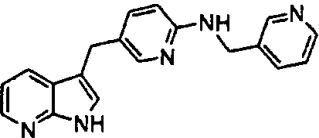
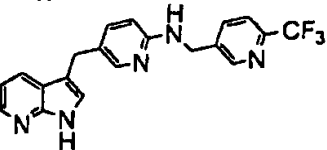
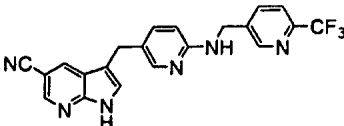
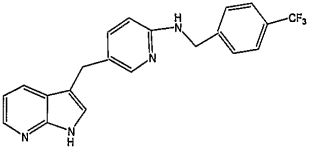
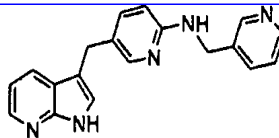
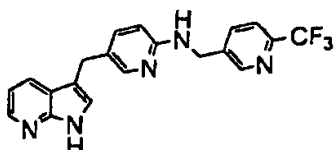
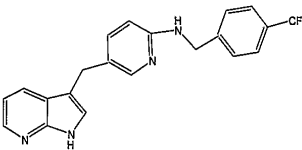
D3² divulga el compuesto de fórmula I (Pág. 3, Párrafo. [0008]), caracterizados como compuestos con actividad de modulación sobre receptor del factor de células madre c-kit (Pág. 3, Párrafo. [0007]

6 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

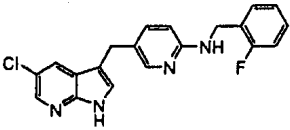
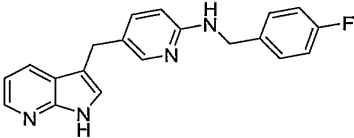
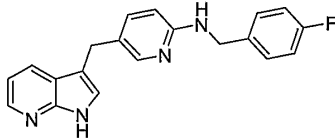
Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Un compuesto que tiene la estructura química de fórmula III...” Radicado N° N°09-052610-00008-0000.

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

Características esenciales	D3	D2
		
R81=alcoxi inf,-CN, F, Cl, alquilo inf, alquilo inf sust por F, alcoxi sustituido por F.	H, no menciona los otros sustituyentes.	H, no menciona los otros sustituyentes.
 ;R82=H	 H	L1-C1=  H
NH-L4-R83; L4=CH2 y R83= heteroarilo con N en donde el N se sustituye opcionalmente por halógeno, alquilo inferior sustituido por flúor.		L2-C2=(NH-CH2)-piridinil, pirimidinil, pirazinil, fenil opcionalmente sustituido por Zp, p=0-4 y Z=halógeno, alquilo inferior sustituido por flúor
Compuesto 0094(pág.87)  Compuesto 182(pág.58)  Compuesto 273 (pág.58) 	No revela lo heteroarilos en la posición R83 sino fenilo.  compuesto 12, Tabla1 (pág. 11)	 Tabla 2 fila 38 (pág. 39)  Compuestos filas 24-26(posiciones orto , meta y para CF3,pág. 40)  Tabla 2 fila 24 (pág.39)

2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006009797A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060126&DB=EPODOC&locale=en_EP

 Compuestos 270,271 y 272 (pág. 58)	 Compuesto 17, Tabla1 (pág. 11)	 Tabla 2 fila 2 (pág.39)
---	--	--

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano de la solicitud definida en la reivindicación 1 debido a que divulga compuestos derivados de la [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-metil-il)-piridin-2-il]-heteroarilmetilamina, que actúan como ligandos sobre los receptores c-kit.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D3, es que la invención refiere sustituyentes diferentes al H, por ejemplo alcoxi inf,-CN, F, Cl, alquilo inf, alquilo inf sust por F, alcoxi sustituido por F, sobre la posición 5 del anillo pirrolo[2,3-b]piridina (R81) y un heteroarilo como por ejemplo piridina, pirimidinil, pirazinil a cambio del fenilo (R83).

A pesar de esta diferencia no se observa un efecto sorprendente ya que los compuestos conocidos tienen actividad como ligandos sobre los receptores c-kit (párrafo 21, pág. 4 y 5).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos divulgados en D3, incluyendo alguno de los sustituyentes de R⁸¹ para obtener compuestos, alternativos, que actúen como moduladores c-fms y c-kit?

Sin embargo, D2 ya enseñaba derivados de la 4[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-metil-il)-piridin-2-il]-heteroarilmetilamina con actividad como inhibidores de c-kit que presentan un heteroarilo como por ejemplo piridina, pirimidinil, pirazinil a cambio del fenilo, de manera que D2 claramente muestra que los compuestos aquí divulgados pueden contener indistintamente el fenilo o los heteroarilos como los propuestos presentando la misma actividad, como inhibidores de c-kit. Por otro lado, en las realizaciones preferidas de la invención se observan compuestos sustituidos o no en R81, lo cual confirma que la sustitución en R81 no es relevante ni produce un efecto técnico sorprendente; como también es conocido comúnmente el bioisosterismo monovalente que muestra sustitución de H, por F o CH₃ (pág.50)³.

Además, es importante llamar la atención sobre lo mencionado en la descripción respecto a la actividad y selectividad de los compuestos de la invención (pág. 41), de lo cual no existe evidencia que permita comprobar tal selectividad de unos compuestos, frente a c-kit y no a c-fms y de otros compuestos frente a c-fms y no a c-kit, con un IC₅₀ menor a 5nM, igual que el presentado por los compuestos del arte previo, IC₅₀ menor a 5nM (D2, párrafo 21, pág. 23; D3, párrafo 21, pág. 4 y 5). Adicionalmente, acorde con los datos presentados por el solicitante ejemplificados por los compuestos P-0094, P-0182 y P-273 (pág 87 y 58), correspondientes a compuestos divulgados previamente en el documento D2 (pág. 39, fila 38 y 40 filas 24 a 26), es imposible evidenciar un efecto técnico porque aunque en el arte previo no se divulgue que dichos compuestos presenten actividad, también, frente a c-fms, no los excluye de que la tengan y que lo que se presenta ahora es una actividad propia de compuestos de arte previo, seleccionados en la presente solicitud. Finalmente, es importante resaltar que

3 Foye's principles of MEDICINAL CHEMISTRY sixth edition, Thomas L. Lemke, David A. Williams, Victoria F. Roche, S.William Zito, pág 50 tabla 2.9.

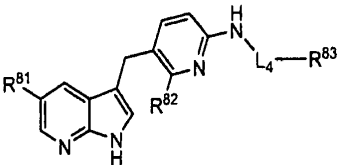
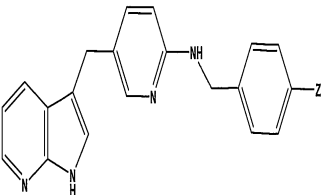
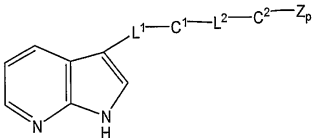
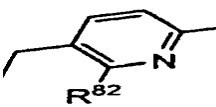
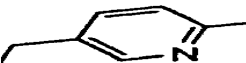
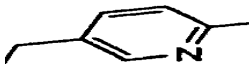
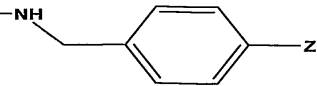
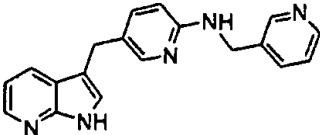
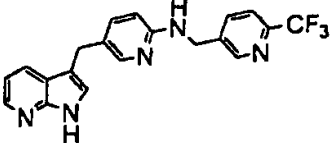
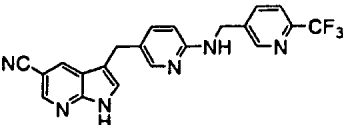
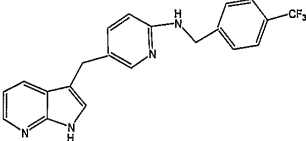
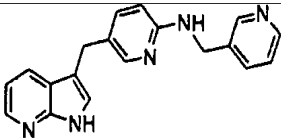
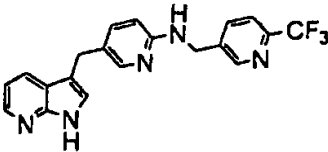
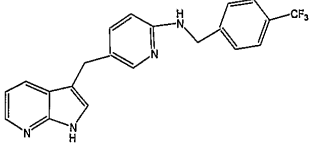
en las realizaciones preferidas, de la presente solicitud, se observan compuestos con sustituyen en R81 tanto H como otros y en R83 tanto fenilo como heteroarilos que pertenecen a la misma invención, a los cuales se les atribuye la misma actividad, y adicionalmente las sustituciones propuestas están divulgadas en el arte previo.

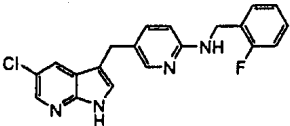
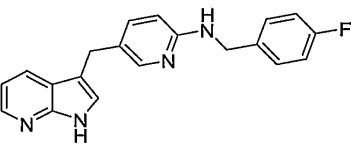
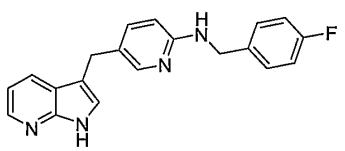
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada encontraría suficiente motivación para modificar los compuestos divulgados en D3 incluyendo heteroarilo con N como lo divulgados en D2 para obtener llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 -4, y 21 no presentan características técnicas esenciales que les concedan nivel inventivo frente a la reivindicación 1, también se consideran obvias y por lo tanto, no cumplen con el Art. 18 de la Decisión 486.

La reivindicación 5 consiste en “*Un compuesto que tiene la estructura química de fórmula III...*” Radicado N° N°09-052610-00008-0000.

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

Características esenciales	D3	D2
		
R81=H	H	H
 ;R82=H	 H	L1-C1=  H
NH-L4-R83; L4=CH2 y R83= heteroarilo con N en donde el N se sustituye opcionalmente por halógeno, alquilo inferior sustituido por flúor.		L2-C2=(NH-CH2)-piridinil, pirimidinil, pirazinil, fenil opcionalmente sustituido por Zp, p=0-4 y Z=halógeno, alquilo inferior sustituido por flúor
Compuesto 0094(pág.87)  Compuesto 182(pág.58)  Compuesto 273 (pág.58) 	No revela lo heteroarilos en la posición R83 sino fenilo.  compuesto 12, Tabla1 (pág. 11)	 Tabla 2 fila 38 (pág 39)  Compuestos filas 24-26(posiciones orto , meta y para CF3,pág. 40)  Tabla 2 fila 24 (pág. 39)

 Compuestos 270,271 y 272 (pág. 58)	 Compuesto 17, Tabla1 (pág. 11)	 Tabla 2 fila 2 (pág. 39)
---	--	---

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano de la solicitud definida en la reivindicación 1 debido a que divulga una serie de compuestos derivados de la [5-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-metil-il)-piridin-2-il]-heteroarilmetilamina, que actúan como ligandos sobre los receptores c-kit.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D3, es que la invención refiere en R83 un heteroarilo como por ejemplo piridina, pirimidinil, pirazinil a cambio del fenilo.

A pesar de esta diferencia no se logra un efecto sorprendente ya que los compuestos conocidos tienen la misma actividad como ligandos sobre los receptores c-kit (párrafo 21, pág. 4 y 5).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos divulgados en D3, incluyendo alguno de los sustituyentes de R⁸³ para obtener compuestos, alternativos, que actúen como moduladores c-fms y c-kit?

Sin embargo, D2 ya enseñaba derivados de la 4[5-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-metil-il)-piridin-2-il]-heteroarilmetilamina con actividad como inhibidores de c-kit que pueden tener un heteroarilo como por ejemplo piridina, pirimidinil, pirazinil a cambio de fenilo de manera que D2 enseña que los compuestos aquí divulgado pueden contener indistintamente el fenilo o los heteroarilos reclamados y conservar la misma actividad.

Además, es importante llamar la atención sobre lo mencionado en la descripción respecto a la actividad y selectividad de los compuestos de la invención (pág. 41), de lo cual no existe evidencia que permita comprobar tal selectividad de unos compuestos, frente a c-kit y no a c-fms y de otros compuestos frente a c-fms y no a c-kit, con un IC50 menor a 5nM, igual que el presentado por los compuestos del arte previo, IC50 menor a 5nM (D2, párrafo 21, pág. 23; D3, párrafo 21, pág. 4 y 5). Adicionalmente, acorde con los datos presentados por el solicitante ejemplificados por los compuestos P-0094, P-0182 y P-273 (pág 87 y 58), correspondientes a compuestos divulgados previamente en el documento D2 (pág. 39, fila 38 y 40 filas 24 a 26), es imposible evidenciar un efecto técnico porque aunque en el arte previo no se divulgue que dichos compuestos presenten actividad, también, frente a c-fms, no los excluye de que la tengan y que lo que se presenta ahora es una actividad propia de compuestos de arte previo, seleccionados en la presente solicitud. Finalmente, es importante resaltar que en las realizaciones preferidas, de la presente solicitud, se observan compuestos con sustituyen en R83 tanto fenilo como heteroarilos que pertenecen a la misma invención, a los cuales se les atribuye la misma actividad, y adicionalmente las sustituciones propuestas están divulgadas en el arte previo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada encontraría suficiente motivación para modificar los compuestos divulgados en D3 incluyendo heteroarilo con N como lo divulgados en D2 para obtener llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones dependientes 19 y 21 no presentan características técnicas esenciales que les concedan nivel inventivo frente a la reivindicación 5, también se consideran obvias y por lo tanto, no cumplen con el Art. 18 de la Decisión 486.

7. Conclusión

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006009755	1-21	Nivel inventivo
D2	WO2006009797	1-21	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 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 2013-09-17

Elaboró: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza