

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
clientes@cavelier.com
cavelier@cavelier.com

ASUNTO	Radicación	09 – 81877
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	6

EE- 17 28 0

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I ☒ Capítulo II

No. Solicitud Internacional:	PCT/EP2008051141
Fecha de Presentación Internacional:	Enero 30 de 2008

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 125 a 199	05 de Agosto de 2009
Reivindicaciones	Folios 200 a 213	05 de Agosto de 2009
Prioridad:	EP 07101785.9	06 de Febrero de 2007
	EP 07118700.9	17 de Octubre de 2007

2. Análisis de la Prioridad

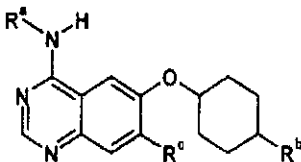
Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Heterociclos bicíclicos, medicamentos que contienen estos compuestos, su utilización y procedimiento para su preparación”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la obtención de compuestos que tengan actividad inhibidora de la Tirosin Kinasa y que se pueda incluir en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de tumores, hiperplasia prostática benigna (HPB) y enfermedades pulmonares

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de moléculas o sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de Heterociclos Bicíclicos incluirlas en una preparación farmacéutica para el tratamiento de diversos tipos de enfermedades como HPB, tumores y enfermedades respiratorias.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/517; A61P35/00; C07D239/94; C07D401/12

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D486)

El uso de las reivindicación 9 no es patentable de acuerdo con el artículo citado

5. De la Solicitud de Patente

Titulo de la Invención

El titulo se considera genérico, debido a que bajo ese dominio se pueden abarcar muchos compuestos derivados de heterociclos bicíclicos. Por lo tanto se sugiere que el titulo se modifique, dado que la solicitud busca proteger la producción de las moléculas especificadas en las reivindicaciones de esta solicitud.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 a 5 no son concisas porque se están reivindicando muchas posibilidades de sustituyentes de diversa naturaleza estructural (halógenos, heterociclos, alcóxidos, carbonilos) los cuales generan una cantidad innumerable de posibles compuestos a obtener, por ende no darían un alcance certero de lo que se desea proteger. Se sugiere restringir dichas posibilidades a una generalización razonable de compuestos, de manera preferible se sugiere restringir a los compuestos soportados dentro de la descripción de esta solicitud, como se indica en la siguiente tabla:

Sustituyente	Soportado en la descripción
R ^a	Indan – 4 – il , 2 – feniletilo o fenilo sustituido por R ¹ , R ² y R ³
R ¹ , R ² y R ³	H, F, Cl y CH ₃
R ^b	Pirrolidin-1-il, piperidin -1 –il, azetidín-1-il, piperazin-4-il, morfolin-4-il mono o disustituido por R ⁴
R ⁴	Amida, N-metilamida, N,N-dimetilamida, OH, oxo, metoxi, metilsulfonil, H, CN, metilsulfonil,
R ^c	Metoxi

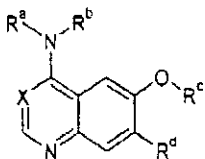
La reivindicación 11 no es concisa porque los términos Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ se consideran ambiguos, dado que existen muchos sustituyentes de carácter atómico o molecular que pueden actuar como grupos salientes. Se solicita describir los entes moleculares específicos que actuaron como grupos salientes en los diversos pasos de la ruta sintética e incluirlos dentro de los compuestos de partida. Además, se sugiere citar dentro de la reivindicación las condiciones en las cuales ocurrieron las reacciones para obtener los compuestos a reivindicar (solventes, reactivos, ambiente de reacción).

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de solicitud de prioridad: Febrero 6 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO03082290	4-(n-phenylamino)-quinazolines / quinolines as tyrosine kinase inhibitors	25 de Marzo de 2003

D1: Divulga compuestos derivados del 4 – fenilaminoquinazolina y del 4-fenilaminoquinolina, con sus sales farmacéuticamente aceptables, la síntesis de estas moléculas y la preparación de medicamentos donde se incluyan, para el tratamiento de enfermedades donde se inhiba la Tirosin Kinasa como tumores, HPB y enfermedades pulmonares
<https://register.epo.org/espacenet/application?documentId=EGP8DXD2DHEPLEI&number=EP03745271&lng=en&npl=false>



7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 divulga heterociclos bicíclicos de la formula general I, donde... (Folios 200 a 202)

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

Solicitud	D1
Compuesto de la Formula I 	Compuesto de la Formula
R ^a es Indan – 4 – il, 2 – feniletilo o fenilo sustituido por R ¹ , R ² y R ³	R ^a es 2 – feniletilo o fenilo sustituido por R ¹ , R ² y R ³
R ¹ , R ² y R ³ son H, F, Cl y CH ₃	R ¹ , R ² y R ³ son H, F, Cl y CH ₃
Enlazado al oxígeno en posición 6 de la Quinazolina, se encuentra 	Enlazado al oxígeno en posición 6 de la Quinazolina, se encuentra R ^c , que un ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano sustituido por R ⁶
R ^b es pirrolidin-1-il, piperidin -1 –il, azetidin-1-il, piperazin-4-il, morfolin-4-il mono o disustituido por oxo o por R ⁴	R ^b es 2 -oxopirrolidin-1-il, 2 -oxopiperidin -1 –il, 2 - oxoazetidin-1-il, 2 - oxopiperazin-4-il, morfolin-4-il mono o disustituido por R ⁵
R ⁴ es Amida, N-metilamida, N,N-dimetilamida, OH, metoxi, metilsulfonil, H, CN, metilsulfonil, R ^c es metoxi	R ⁵ es alquilamino, alquilsulfonilo, alcoxi R ^d es alcóxido C ₁₋₄

Las características técnicas esenciales reclamadas bajo la reivindicación 1, ya se encontraban divulgadas en D1 (Páginas 115 a 120) y también se encuentran descritos compuestos específicos, divulgados en D1 (Página 92 compuestos 65 a 67, Página 73 compuestos 70 y 71)

Además, D1 divulga compuestos específicos los cuales pretenden ser reclamados dentro de esta solicitud (D1; Página 92, compuestos 63, 65, 66 y 67)

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo a lo divulgado en D1, carece de Novedad.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 7, 8 y 10 no mencionan características que le otorguen novedad a la invención, luego estas reivindicaciones también carecen de novedad

La reivindicación 11 divulga el procedimiento para la preparación de compuestos de la formula I conforme a las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque...(Folios 209 a 213)

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

Solicitud	D1
Procedimiento para obtener compuesto de la Formula I donde un compuesto de Formula II reacciona con un compuesto de Formula III para obtener IV Z^1 y Z^2 son grupos salientes	Procedimiento para obtener compuesto de la Formula I donde un compuesto de Formula II reacciona con un compuesto de Formula III para obtener IV Z^1 es un grupo saliente
Procedimiento para obtener compuesto de la Formula I donde un compuesto de Formula X reacciona con un compuesto de Formula XI para obtener I Z^4 es un grupo saliente	Procedimiento para obtener compuesto de la Formula I donde un compuesto de Formula IV reacciona con un compuesto de Formula V para obtener I Z^2 es un grupo saliente

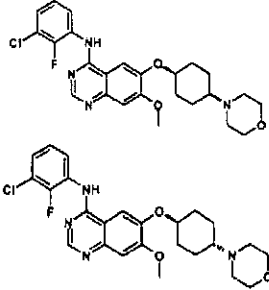
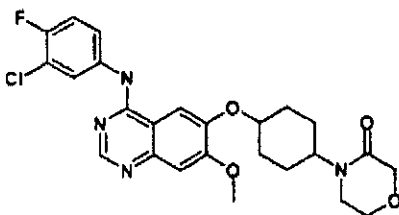
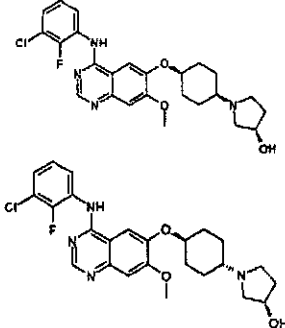
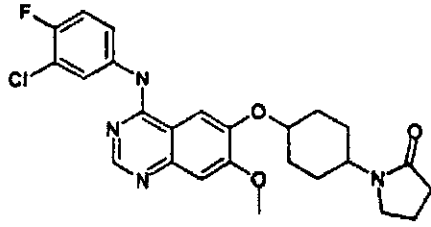
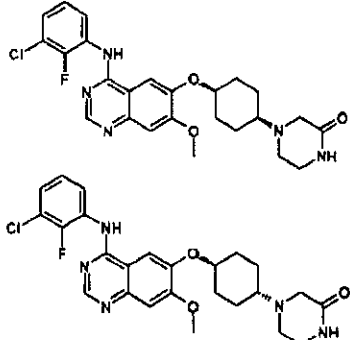
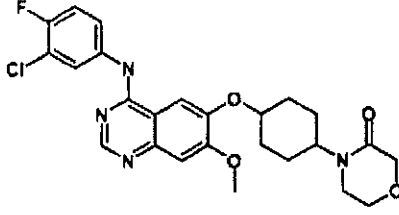
Las características esenciales reclamados bajo la reivindicación 11, ya se encontraban divulgadas en D1 (Página 23, líneas 30 a 35; página 24, líneas 1 a 11 y página 25, líneas 1 a 6) donde se describe con detalle el procedimiento para obtener los compuestos reclamados en las reivindicaciones 1 a 6 de esta invención, donde se observa que el principio de las reacciones llevadas a cabo es exactamente el mismo.

En consecuencia, la reivindicación 11 de acuerdo a lo divulgado en D1, carece de Novedad.

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 6 divulga los siguientes compuestos de la fórmula general I de acuerdo a la reivindicación 1: (Folios 207 a 208)

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

Solicitud	D1
 Isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> de 4-[(3-cloro-2-fluoro)fenilamino]-6-[4-(morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxiquinazolina (Compuestos a y b)	 4-[(3-cloro-4-fluoro)fenilamino]-6-[4-(3-oxo morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxiquinazolina (Folio 92, compuesto 67)
 Isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> de 4-[(3-cloro-2-fluoro)fenilamino]-6-[(R)-4-(3-hidroxi pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxiquinazolina e Isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> de 4-[(3-cloro-2-fluoro)fenilamino]-6-[(S)-4-(3-hidroxi pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxiquinazolina (Compuestos c, d, e y f)	 4-[(3-cloro-4-fluoro)fenilamino]-6-[4-(2-oxo pirrolidin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxiquinazolina (Folio 92, compuesto 65)
 Isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> de 4-[(3-cloro-2-fluoro)fenilamino]-6-[4-(3-oxo piperazin-1-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxiquinazolina (Compuestos g y h)	 4-[(3-cloro-4-fluoro)fenilamino]-6-[4-(3-oxo morfolin-4-il)-ciclohexiloxi]-7-metoxiquinazolina (Folio 92, compuesto 67)

D1 se considera el Estado de la Técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, porque divulga compuestos derivados de 4 – fenilamino quinazolina como inhibidores de la Tirosin Kinasa los cuales son útiles para el tratamiento de cáncer, HPB y enfermedades respiratorias (D1: Páginas 1 a 6 y 92).

Las diferencias entre la invención y D1 son las siguientes:

- a) La invención define los compuestos **a** y **b** donde el F esta en posición 2 del fenilamino sustituyente del anillo de quinazolina y el anillo de morfolina no tiene sustituyente, mientras que en D1, el F esta en posición 4 del fenilamino sustituyente del anillo de quinazolina y el anillo de morfolina se sustituye en posición 3 por un grupo oxo.
- b) La invención define los compuestos **c**, **d**, **e** y **f** donde el F esta en posición 2 del fenilamino sustituyente del anillo de quinazolina y el anillo de pirrolidina se sustituye en posición 3 por un grupo hidroxi, mientras que en D1, el F esta en posición 4 del fenilamino sustituyente del anillo de quinazolina y el anillo de pirrolidina se sustituye en posición 2 por un grupo oxo.
- c) La invención define los compuestos **g** y **h** donde el F esta en posición 2 del fenilamino sustituyente del anillo de quinazolina y el anillo de piperazina se sustituye en posición 3 por

un grupo oxo, mientras que en D1, el F esta en posición 4 del fenilamino sustituyente del anillo de quinazolina y el anillo de morfolina se sustituye en posición 3 por un grupo oxo.

Estas diferencias no parecen conceder un defecto técnico inesperado o ventajoso a los compuestos específicos de esta invención con respecto a lo divulgado en D1, dado que allí se divulga un conjunto de compuestos con actividad cuantitativa de IC₅₀ sobre el receptor de Tirosin Kinasa EGF (Páginas 34 y 35) que muestran valores buenos de afinidad de estos compuestos por el receptor estudiado.

El Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención es: ¿Cómo modificar el Estado de la Técnica D1 para lograr obtener nuevos compuestos derivados de heterociclos bicíclicos como inhibidores de Tirosin Kinasa?

D1 divulga en la página 4, líneas 11 a 14 como sustituyentes del cicloalquilo R^c derivados 2 - oxo heterocíclicos.

Por lo tanto, para una persona versada en la materia y conocedora de los conceptos de D1, en el proceso de obtención de los compuestos, sin mayor esfuerzo puede obtener de manera alternativa el F en la posición 2 del anillo de fenilamino y también puede modificar el sustituyente 2 - oxo de heterociclo ya sea por hidroxilo o no incluir ningún sustituyente, teniendo en cuenta que esta modificación no se considera determinante en la actividad, farmacocinética o perfil de seguridad, para llegar de esta manera a los compuestos de esta invención de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 6, de acuerdo a lo divulgado en D1, carece de Nivel Inventivo.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03082290	1 a 5, 7, 8, 10 y 11	Novedad
D1	WO03082290	6	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.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones

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

52 oct. 2012

Elaborado por: Alexander Ramírez Reyes *out*
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso