

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 9-82387- -10	FECHA: 2013-03-08 10:52:54
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: 9-82387- -10
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 4788
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/US2008/053269				
Fecha de Presentación Internacional	07/02/2008				

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 538 a 1053	06/agosto/2009
Reivindicaciones:	Folios 1054 a 1085	06/agosto/2009
	Folios 1116 a 1139	25/noviembre/2009
Oposiciones:	Folios 1155 a 1173	Lafrancol 15/febrero/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 1178 a 1181	15/noviembre/2012
Prioridad:	US 60/888,586	07/febrero/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

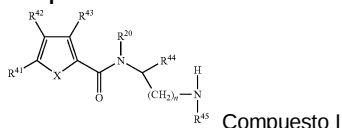
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2. del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa

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. En virtud de lo expuesto, este Despacho informa al solicitante que estudiara la patentabilidad de la totalidad del capítulo reivindicatorio modificado que corresponde a las reivindicaciones 1 a 12 (Fls. 1116 a 1139).

Título de la solicitud: “Inhibidores de la actividad Akt”

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar compuestos útiles como inhibidores de la proteína quinasa B (PKB/Akt, PKB o Akt).

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



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/12.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 6 no es clara ni concisa porque un procedimiento para la fabricación de un producto se refiere a una serie de etapas ordenadas que indican la totalidad de condiciones necesarias para llevar a cabo la actividad de una manera lógica y secuencial permitiendo a una persona del oficio normalmente versada en la materia a derivar directamente y sin ambigüedad a partir de la divulgación el procedimiento y de esta manera el producto a obtener. Se sugiere al petitionario incluir en la reivindicación 6 las características técnicas esenciales para llevar a cabo el procedimiento que permita preparar una composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) y que tengan sustento en la descripción.

5. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol.

Afirma el oponente que esta solicitud pretende obtener patente para las composiciones que comprenden heterocíclicos de carboxamida, usadas como inhibidores de la proteína quinasa B careciendo de los requisitos de novedad y nivel inventivo. Indicando que la solicitud pretende obtener patente de composiciones farmacéuticas con agentes tales como carboplatino, paclitaxel y vinorelbine entre otros argumentando que las moléculas referidas están contenidas en el estado de la técnica.

Adicionalmente, indica que la solicitud pretende obtener beneficios patentarios sobre objetos que no son considerados como invenciones como los métodos de tratamiento, quirúrgicos, terapéuticos o de diagnósticos aplicables al cuerpo humano considerándolos que carece de requisito de aplicación industrial.

El opositor solicita tener como prueba los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	Fourteenth Edición 2006 Páginas 296, 1204 y 1718-1719.	Index Merck "An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals.	2006

Respuesta del Solicitante.

Manifiesta que los documentos referidos en el escrito de oposición hacen referencia a los principios activos carboplatino, paclitaxel y vinorelbine pero que en ningún momento se hace referencia a un compuesto de fórmula (I), por lo cual considera que salta a la vista que ninguno de los documentos pueden considerarse relevantes porque los documentos referidos solo hacen referencia a sustancias individuales y el objeto de la invención solo hace mención a ellos en combinación con el compuesto de fórmula (I), el cual considera que es un compuesto totalmente diferente.

Respuesta del Examinador Técnico

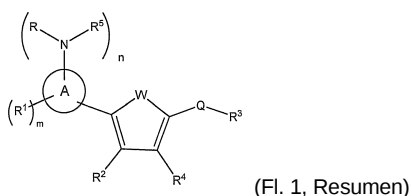
Los documentos presentados en la oposición no desvirtúan la novedad (ó el nivel inventivo) del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del examen de patentabilidad puesto que ellos hacen referencia a los principios activos carboplatino, paclitaxel y vinorelbine de manera individual y estos estructuralmente no tiene relación como el compuesto de fórmula (I) reclamado.

Determinación del Estado de la Técnica

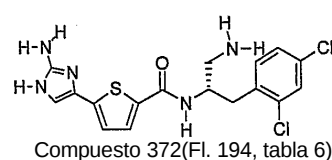
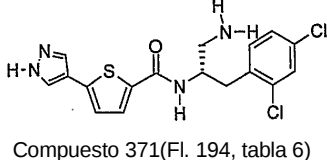
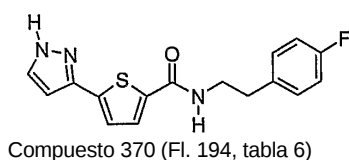
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: febrero 07 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005/095386	Sustituted thiophene derivades as anti-cancer agents	13/octubre/2005
D2	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Volume 16, Issue 16, Páginas 4163–4168	Discovery of 2-pyrimidyl-5-amidothiophenes as potent inhibitors for AKT: Synthesis and SAR studies	15/agosto/2006

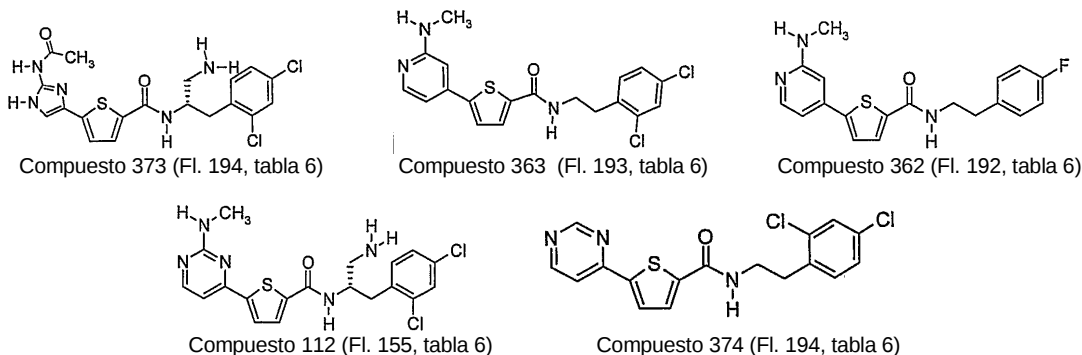
El documento D1^[1] divulga una serie de compuestos derivados del tiofeno o furano de fórmula (I), útiles como inhibidores la proteína quinasa B.



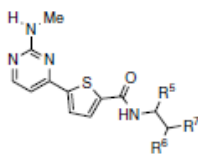
De igual modo, refiere como realizaciones preferidas los compuestos.



1: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005095386&KC=&FT=E&locale=en_EP



El documento D2^[2] divulga los resultados del estudio estructura actividad de una serie de derivados del tiofeno caracterizados como inhibidores de la proteína quinasa B y refiere sobre el particular que: 1.) la distancia óptima entre el grupo fenilo y el grupo amida es de dos átomos de carbonos, 2.) los derivados p-halogenados son benéficos para la actividad y que el grupo cloro es moderadamente más potente que los grupos bromo y fluoro, 3.) la introducción de otros sustituyentes como los grupos metilo, metoxilo y aminosulfonilo van en detrimento de la actividad, 4.) los sustituyentes halogenados en las posiciones orto y meta son menos potentes que sus análogos para, siendo el sustituyente 2,4 diclorofenilo el más potente (Fl.3.) y 5.) la sustitución en la cadena de dos carbonos entre el anillo de fenilo y el nitrógeno de la amida de compuesto 1 ha demostrado ser muy importante para potencia Akt3, concluyendo que la incorporación de un grupo aminoalquilo, y específicamente el isómero (S) conllevan a obtener compuesto inhibidores de las proteína quinasa en especial Akt con una CI_{50} en el rango nanomolar. (Compuestos 2aa, 2bb y 2cc) e identificó como sustituyente óptimo el grupo aminometilo. (Ver tabla 3)

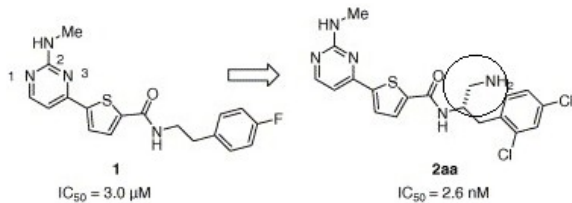


Compound	R ⁵	R ⁶	R ⁷	IC ₅₀ (nM, AKT3)
2r	H	Me	2,4-Dichlorophenyl	660
2s	H	Et	2,4-Dichlorophenyl	1000
2t	H	Phenyl	Phenyl	>25,000
2u	H	-NH ₂ (S)	Phenyl	2800
2v	-Me (R)	H	2,4-Dichlorophenyl	820
2w	-CO ₂ Me (S)	H	2,4-Dichlorophenyl	2400
2x	-CH ₂ OH (S)	H	2,4-Dichlorophenyl	280
2y	-CH ₂ NH ₂	H	2,4-Dichlorophenyl	4.8
2z	-CH ₂ NH ₂ (R)	H	2,4-Dichlorophenyl	240
2aa	-CH ₂ NH ₂ (S)	H	2,4-Dichlorophenyl	2.6
2bb	-CH ₂ NMe ₂ (S)	H	2,4-Dichlorophenyl	11
2cc	-CH ₂ CH ₂ NH ₂ (S)	H	2,4-Dichlorophenyl	27
2dd	H	H	NH ₂	1300
2ee	H	H	NMe ₂	7000

^a AKT3 as assayed at 0.2 μ M ATP in the presence of MnCl₂.

Actividad de los inhibidores AKT. (Fl. 4, Tabla 3)

Finalmente, enseña que la eliminación del grupo bencílico resultó en la pérdida de potencia en más de 500 veces (2dd Vs 2aa y 2bb Vs 2ee). Por lo cual concluye que tanto el anillo fenilo sustituido y como la amina primaria adecuadamente posicionados son cruciales para la potencia (Fl.4).

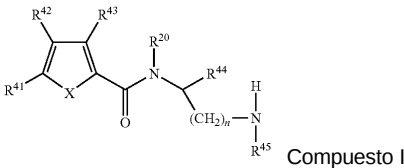


(Fl. 2, Figura 1)

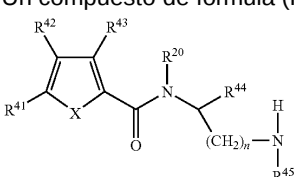
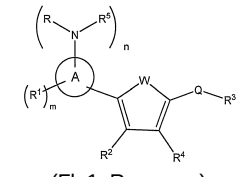
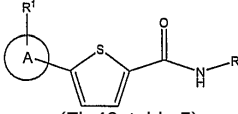
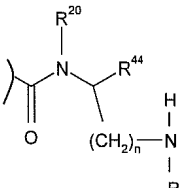
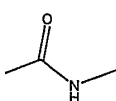
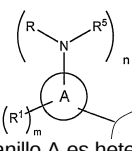
Examen de Patentabilidad (Art 14 D186)

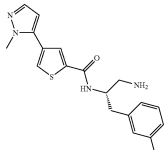
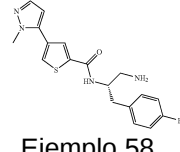
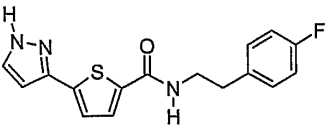
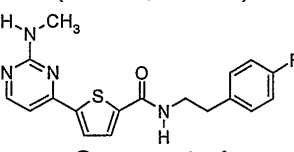
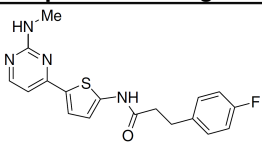
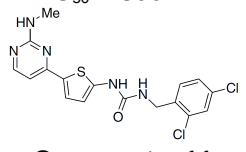
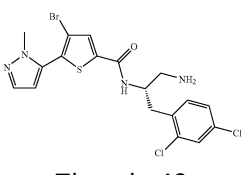
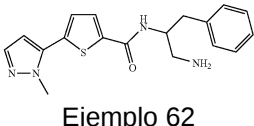
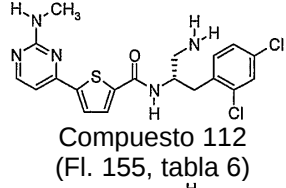
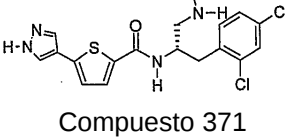
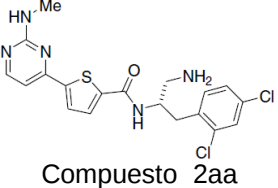
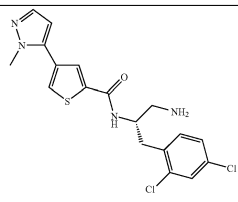
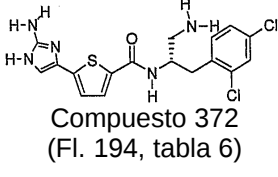
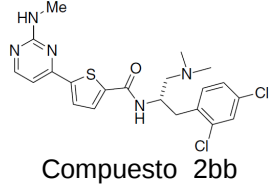
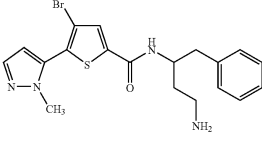
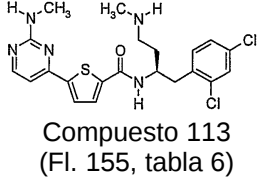
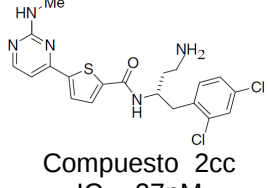
Nivel Inventivo (Art18 D186)

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	D2
Un compuesto de fórmula (I)  Compuesto I	Un compuesto de fórmula (I)  (Fl. 1, Resumen)  (Fl. 46, tabla 5)	divulga los resultados del estudio estructura actividad de una serie de derivados del tiofeno caracterizados como inhibidores de la proteína quinasa B y refiere sobre el particular que: 1.) la distancia óptima entre el grupo fenilo y el grupo amida es de dos átomos de carbonos, 2.) los derivados p-halogenados son benéficos para la actividad y que el grupo cloro es moderadamente más potente que los grupos bromo y fluoro, 3.) la introducción de otros sustituyentes como los grupos metilo, metoxilo y aminosulfonilo van en detrimento de la actividad, 4.) los sustituyentes halogenados en las posiciones orto y meta son menos potentes que sus análogos para, siendo el sustituyente 2,4 diclorofenilo el más potente (Fl.3.) y 5.) la sustitución en la cadena de dos carbonos entre el anillo de fenilo y el nitrógeno de la amida de compuesto 1 ha demostrado ser muy importante para potencia Akt3, concluyendo que la incorporación de un grupo aminoalquilo, y específicamente el isómero (S) conllevan a obtener compuesto inhibidores de las proteína quinasa en especial Akt con una CI50 en el rango nanomolar. (Compuestos 2aa, 2bb y 2cc) e identificó
	 R³ 1-(S)-aminometil-2-(2,4diclorofenil)et-1-il 2-(2,4-diclorofenil)et-1-il 2-(4-fluorofenil)et-1-il	
X	W	
O, N o S	O y S	
R ⁴¹ o R ⁴²	 Donde el anillo A es heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y n es 0	
R ³⁰	R ¹	
alquilo C ₁₋₄ y alquilo C ₁₋₄ sustituido con uno a tres átomos de flúor	C ₁ a C ₅ alquil opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyente seleccionados de halógeno, entre otros.	

		como sustituyente óptimo el grupo aminometilo. Ver tabla
Realizaciones preferidas	Realizaciones preferidas	Compuestos divulgados
 Ejemplo 57  Ejemplo 58	 Compuesto 370 (Fl. 194, tabla 6)  Compuesto 1 (Fl. 138, tabla 6)	 Compuesto 10 IC₅₀=2300nM  Compuesto 11 IC₅₀=2100nM
 Ejemplo 46  Ejemplo 62	 Compuesto 112 (Fl. 155, tabla 6)  Compuesto 371 (Fl. 194, tabla 6)	 Compuesto 2aa IC₅₀=2.6nM
 Ejemplo 55	 Compuesto 372 (Fl. 194, tabla 6)	 Compuesto 2bb IC₅₀=11nM
	 Compuesto 113 (Fl. 155, tabla 6)	 Compuesto 2cc IC₅₀=27nM

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la materia reclamada definida en la reivindicación 1 porque divulga una serie del derivados de la *N*-(2-feniletil)-5-(1*H*-pirazol-5-yl o 4*H*-imidazol-il o pirimidil-4-il o piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida, útiles como inhibidores de la proteína quinasa B.

La diferencia entre la solicitud, definida en la reivindicación 1 ejemplificada por los compuestos 46 y 62 y los compuestos 371 a 374 divulgados en el documento D1 consiste que la solicitud selecciona los derivados la *N*-(1-alkuilamino-2 o 3-fenilalkuil)-5-(sustituido)tiofen-2-carboxamida como inhibidores de la proteína quinasa B y el documento D1 refiere este grupo de compuestos como parte de una extenso grupo de compuesto útiles como inhibidores de la proteína quinasa B y lo ejemplifica a través de los compuestos 371 a 374.

La diferencia entre la solicitud, definida en la reivindicación 1 ejemplificada por el compuestos 46 y frente los compuestos 2aa, 2bby 2cc divulgados en el documento D2 consiste que la solicitud define como grupo en la posición 5 del anillo tiofeno un sustituyente R₄₁, el cual es representado de manera preferente como los grupos *N*-alkuil o haloalkuilpirazol y *N*--alkuil o haloalkuilimidazol y el

documento D2 refiere que este sustituyente es exclusivamente un grupo 2-amino-pirimidil-4-il.

El efecto que logra al seleccionar los derivados de la *N*-(1-alkilamino-2 o 3-fenilalkil)-5-(sustituido)tiofen-2-carboxamida es suministrar compuestos útiles como inhibidores de la proteína quinasa B (PKB/Akt, PKB o Akt)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: seleccionar los derivados de la *N*-(2-feniletil)-5-(heteroaril de 5 miembros con 1 a 4 nitrógeno)tiofen-2-carboxamida para obtener compuestos útiles como inhibidores de la proteína quinasa B (PKB/Akt, PKB o Akt).

Sin embargo, dado que el documento D2 da a conocer los resultados del estudio estructura actividad de una serie de derivados del *N*-(2-feniletil)-5-(pirimidil-4-il)tiofen-2-carboxamida inhibidores de la proteína quinasa B caracterizados por ser una selección de los compuestos del documento D1 e indica que: 1.) la distancia óptima entre el grupo fenilo y el grupo amida es de dos átomos de carbonos, 2.) los derivados p-halogenados son benéficos para la actividad, siendo el grupo cloro moderadamente más potente que los grupos bromo y fluoro, 3.) la introducción de otros sustituyentes como los grupos metilo, metoxilo y aminosulfonilo van en detrimento de la actividad, 4.) los sustituyentes halogenados en las posiciones orto y meta son menos potentes que sus análogos para, siendo el sustituyente 2,4 diclorofenilo el más potente (Fl.3.) y 5.) la sustitución en la cadena de dos carbonos entre el anillo de fenilo y el nitrógeno de la amida de compuesto 1 ha demostrado ser muy importante para Akt₃ potencia, concluyendo que la incorporación de un grupo aminoalquilo, y específicamente el isómero (S) conllevan a obtener compuesto inhibidores de la proteína quinasas en especial Akt con una CI₅₀ en el rango nanomolar. (Ver compuestos 2aa, 2bb y 2cc) y da a conocer como sustituyente óptimo el grupo aminometilo. (Ver tabla 3). Finalmente, los documentos D1 y D2 refiere que los compuestos divulgados son inhibidores de la proteína quinasa B hasta el orden nanomolar.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a seleccionar los compuestos *N*-(1-amino alkil-2-fenilalkil)-5-(sustituido)tiofen-2-carboxamida para obtener compuestos útiles como inhibidores de la proteína quinasa B (PKB/Akt, PKB o Akt) divulgados en el documentos D1de la manera sugerida en el documento D2 llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2-5 y 7-12 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.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005/095386	1-5 y 7-12	Nivel inventivo
D2	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volume 16, Issue 16, Páginas 4163–4168	1-5 y 7-12	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 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 2013-03-12

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon