

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-62064- -9	FECHA: 2015-05-16 23:16:53
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 14-62064- -9
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 5269
 Folios: 7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/GB2012/052445				
Fecha de Presentación Internacional	03/10/2012				

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 14-062064-00000-0000	21/marzo/2014
Reivindicaciones:	Radicado 14-062064-00000-0000	21/marzo/2014
	Radicado 14-062064-00006-0000	23/septiembre/2014
Dibujos:	Radicado 14-062064-00000-0000	21/marzo/2014
Oposiciones:	Radicado 14-062064-00002-0000	01/julio/2014
Respuesta de la solicitante:	Radicado 14-062064-00008-0000	01/octubre/2014
Prioridades:	EP 11183682.1	03/octubre/2011
	EP 11183688.8	03/octubre/2011
	EP 12168396.5	16/mayo/2012
	EP 12168395.7	16/mayo/2012

2. Análisis de la Prioridades

Se acepta las reivindicación de la prioridades porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de las prioridades reivindicadas.

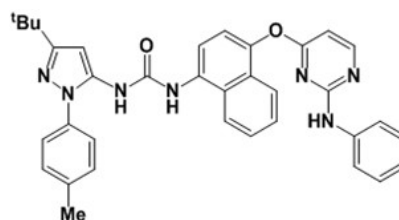
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la 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 el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 25 del capítulo reivindicatorio radicado bajo N° 14-080375-00001-0000.

Título de la solicitud: “1-PIRAZOLIL-3-(4-((2-ANILINOPIRIMIDIN-4-IL)OXI)NAFTALEN-1-IL) UREAS COMO INHIBIDORES DE P38 MAP CINASA”

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar un compuesto inhibidor simultáneo de las quinasas p38 MAPK α , c-Src, Syk sin que presente actividad en contra GSK3 α (Pág. 58).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el compuesto de fórmula:



Compuesto 1 (Pág. 57)

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D491/10, C07D403/12, A61K31/4155 y A61K31/506.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones deben definir la materia a proteger por sus características técnicas esenciales, en el caso de las reivindicaciones 4 y 6 las expresiones “sustancialmente como se muestra en la Figura 1” y “sustancialmente como se muestra en la Figura 2” hacen referencia a dibujos, lo cual no es aceptable. Ahora bien en el caso de la forma cristalina reclamada esta debe caracterizarse por sus parámetros fisicoquímicos como 1.) El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo **y/o** 2.) El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°. **y/o** 3.) Las espectroscopías Raman e IR. **y/o** 4.) La espectroscopía RMN-C **y/o** 5.) Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se sugiere al solicitante incluirla dentro de alcance del capítulo reivindicatorio. Lo anterior no supone ampliación de la solicitud ya que se encuentra divulgado en la descripción inicial.

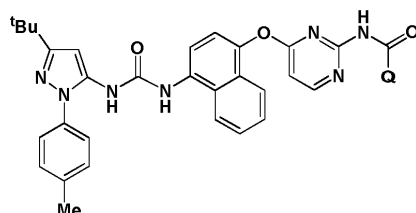
La reivindicación 9 no está sustentada en la descripción porque en ella se reclama “(...) un producto de combinación que comprende: (A) un compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y (B) otro agente terapéutico...”, sin embargo en el capítulo descriptivo no existen ejemplos de un producto de combinación.

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 más antigua: 3 de octubre de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

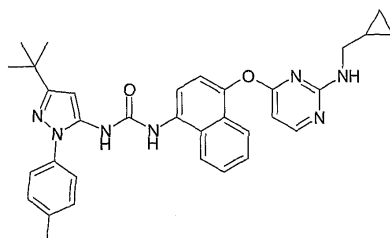
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	MX2011006219	"Inhibidores de la proteína cinasa activada por el mitogeno p38"	28/junio/2011
D2	WO2003072569	"1,4-disubstituted benzofused cycloalkyl urea compounds useful in treating cytokine mediated diseases"	04/septiembre/2003

El documento D1^[1] divulga compuestos derivados de la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amida inhibidores de las quinasas activadas por mitógeno p38 subtipos alfa y gamma, TNF- α y ICAM1 (Págs. 199 a 205, Ejs. 65 a 70).



(Págs. 199 a 205, Ejs. 65 a 70)

El documento D2^[2] divulga compuestos derivados de la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amida inhibidores del TNF- α y la IL-1 (Pág. 64, Ej. 6).



Ejemplo 6 (Pág. 64, línea. 1)

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: "Un compuesto representado por fórmula..." (Pág. 6 del radicado N°. 14-062064-00006-0000).

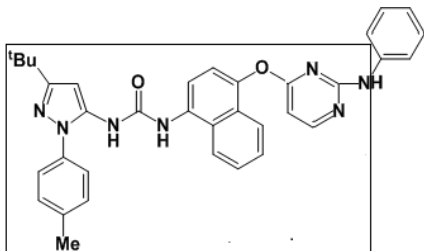
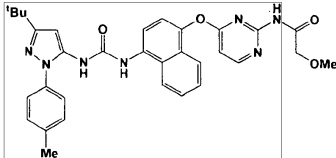
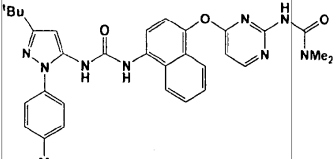
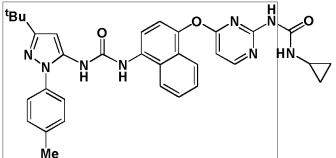
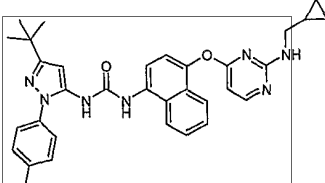
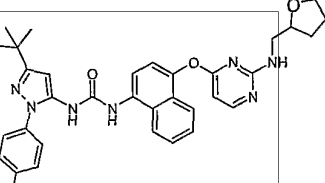
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D1
Un compuesto de fórmula :	Una serie de compuesto de fórmula Q es NR²	Un compuesto de fórmula (I): (Pág. 2, Líneas 12 a 15) Ejemplificado por serie de compuestos de fórmula estructural

1: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20110628&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=MX&NR=2011006219A&KC=A&ND=2)

FT=D&date=20110628&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=MX&NR=2011006219A&KC=A&ND=2

2: <http://www.google.ne/patents/WO2003072569>

Realizaciones preferidas	Ejemplos	Ejemplos																																																																						
	 Ejemplo 65 (Pág. 199)  Ejemplo 68 (Pág. 203)  Ejemplo 69 (Pág. 203)	 Ejemplo 6 (Pág. 64)  Ejemplo 9 (Pág. 68)																																																																						
	<table> <tr> <th>Ejemplo No.</th><th>Enzima</th><th>THP-1 (LPS)</th><th>DU93 7 (LPS)</th><th>BEAS2 B (PolyIC)</th><th>DU937 (Viabilidad celular)</th></tr> <tr> <td>p38 α</td><td>p38 γ</td><td>TNFα</td><td>TNFα</td><td>ICAM1</td><td>Ensayo MTT</td></tr> <tr> <td>IC₅₀^a</td><td>IC₅₀^a</td><td>IC₅₀^a</td><td>REC₅₀^a</td><td>IC₅₀^a</td><td>IC₅₀^a</td></tr> <tr> <td>(nM)</td><td>(nM)</td><td>(nM)</td><td>(nM)</td><td>(nM)</td><td>(nM)</td></tr> <tr> <td>63</td><td>++</td><td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td></tr> <tr> <td>65</td><td>+</td><td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>-</td></tr> <tr> <td>66</td><td>+</td><td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>-</td></tr> <tr> <td>67</td><td>+</td><td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>+</td><td>-</td></tr> <tr> <td>68</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>++</td><td>++</td><td>-</td></tr> <tr> <td>69</td><td>++</td><td>+</td><td>+</td><td>++</td><td>NT</td><td>-</td></tr> </table>	Ejemplo No.	Enzima	THP-1 (LPS)	DU93 7 (LPS)	BEAS2 B (PolyIC)	DU937 (Viabilidad celular)	p38 α	p38 γ	TNFα	TNFα	ICAM1	Ensayo MTT	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	REC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	63	++	+	++	++	+	+	65	+	+	++	++	+	-	66	+	+	++	++	+	-	67	+	+	++	++	+	-	68	++	+	+	++	++	-	69	++	+	+	++	NT	-					
Ejemplo No.	Enzima	THP-1 (LPS)	DU93 7 (LPS)	BEAS2 B (PolyIC)	DU937 (Viabilidad celular)																																																																			
p38 α	p38 γ	TNFα	TNFα	ICAM1	Ensayo MTT																																																																			
IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	REC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^a																																																																			
(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)																																																																			
63	++	+	++	++	+	+																																																																		
65	+	+	++	++	+	-																																																																		
66	+	+	++	++	+	-																																																																		
67	+	+	++	++	+	-																																																																		
68	++	+	+	++	++	-																																																																		
69	++	+	+	++	NT	-																																																																		

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la materia reclamada definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amida inhibidores de las quinasas activadas por mitógeno p38 subtipos alfa y gamma, el TNF-α y la ICAM1 (Págs. 199 a 205, Ejs. 65 a 70).

La diferencia entre la materia reclamada, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de divulgados en el documento D1 consiste en que la solicitud define que el sustituyente en la posición 2 de anillo pirimidínico corresponde a un grupo fenilamina mientras que el documento D1 revela un grupo carbamoilo sustituido.

El efecto que logra al remplazar sustituyente en la posición 2 de anillo pirimidínico de los derivados de la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amina inhibidores de las quinasas activadas por mitógeno p38 subtipos alfa y gamma es obtener compuestos inhibidores simultáneos de las quinasas p38 MAPKα, c-Src, Syk sin que presente actividad en contra GSK3α.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener inhibidores simultáneos de las quinasas p38 MAPKα, c-Src, Syk sin que presente actividad en contra GSK3α a partir de los compuestos divulgados en el documento D1.

Sin embargo, el documento D2 divulga compuesto derivados de la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amina que presentan actividad inhibitoria contra el TNF-α y la IL-1 de donde una persona del oficio normalmente versada en la materia concluiría sin dificultad que los derivados de la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amina independiente del sustituyente en la posición 2 de anillo pirimidínico son inhibidores simultáneos de las quinasas p38 MAPKα, c-Src, Syk sin que presente actividad en contra GSK3α.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría

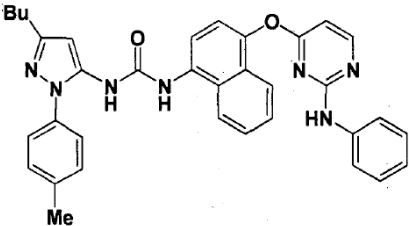
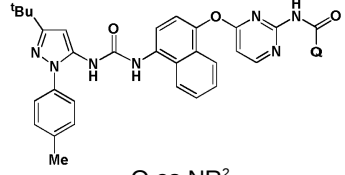
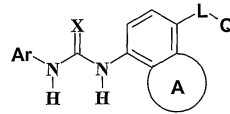
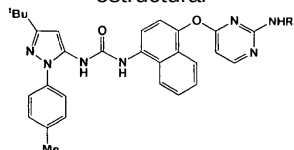
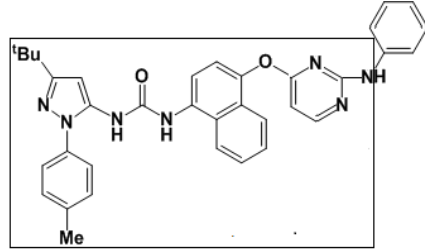
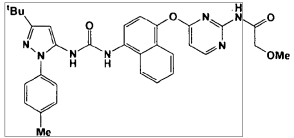
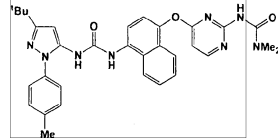
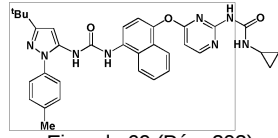
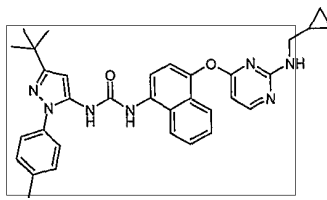
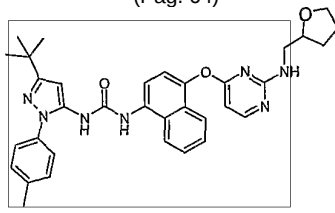
motivada a incluir un átomo de nitrógeno no sustituido en la posición 3 del anillo pirazolo[4,3-d]pirimidina de los compuestos divulgados en el documento D1 para obtener inhibidores simultáneos de las quinasas p38 MAPK α , c–Src, Syk sin que presente actividad en contra GSK3 α de la manera que lo sugiere el documento D2 y de esta manera llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 7, no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Ahora bien es oportuno aclarar que la actividad inhibitoria de las quinasas p38 MAPK α , c–Src, Syk sin que presente actividad en contra GSK3 α está asociada al compuesto y no una forma cristalina en particular.

La reivindicación 8 consiste en: *“Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptable”* (Pág. 7 del radicado N°. 14-062064-00006-0000).

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

Características esenciales	D1	D1
Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el	Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde (Pág. 235, reivindicación 15)	Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde (Pág. 85, reivindicación 10)
donde el compuesto es de fórmula : 	el compuesto de las reivindicaciones 1 a 14 está representado por un compuesto de fórmula  Q es NR²	el compuesto de las reivindicaciones 1 a 9 está representado por un compuesto de fórmula  (Pág. 2, Líneas 12 a 15) Ejemplificado por serie de compuestos de fórmula estructural 
Realizaciones preferidas	Ejemplos	Ejemplos
	 Ejemplo 65 (Pág. 199)  Ejemplo 68 (Pág. 203)  Ejemplo 69 (Pág. 203)	 Ejemplo 6 (Pág. 64)  Ejemplo 9 (Pág. 68)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la materia reclamada definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas que

comprenden inhibidores de las quinasas activadas por mitógeno p38 subtipos alfa y gamma, el TNF- α y la ICAM1 derivados de la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amida (Pág. 235, reivindicación 15).

La diferencia entre la materia reclamada, definida en la reivindicación 8 y las composiciones farmacéuticas divulgadas en el documento D1 consiste en que la solicitud define que el principio activo presenta como sustituyente en la posición 2 de anillo pirimidínico es una fenilamina mientras que el documento D1 revela que los principios activos presentan un grupo carbamoilo sustituido.

El efecto que logra al remplazar el principio activo en las composiciones divulgadas en el documento D1 por un principio activo caracterizado porque presenta un sustituyente en la posición 2 de anillo pirimidínico en la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amina es obtener composiciones farmacéuticas que presentan actividad inhibitoria sobre las quinasas p38 MAPK α , c-Src, Syk sin que presente actividad sobre la quinasa GSK3 α .

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener composiciones que presenten actividad inhibitoria sobre las quinasas p38 MAPK α , c-Src, Syk sin que presenten actividad en contra GSK3 α .

Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas con actividad inhibitoria contra el TNF- α y la IL-1 que comprenden derivados de la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amina de donde una persona del oficio normalmente versada en la materia concluiría sin dificultad las composiciones farmacéuticas que presentan derivados de la N-(4-(4-(3-(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-ilureido)naftalen-1-iloxi)pirimidin-2-il)-amina independiente del sustituyente en la posición 2 de anillo pirimidínico presentan actividad inhibitoria sobre las quinasas p38 MAPK α , c-Src, Syk aunque no frente a la quinasa GSK3 α .

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada al remplazar el principio activo en las composiciones divulgadas en el documento D1 por un principio activo caracterizado porque presenta un átomo de nitrógeno no sustituido en la posición 3 del anillo pirazolo[4,3-d]pirimidina de los compuestos divulgados en el documento D1 para obtener composiciones de inhibidores de las quinasas p38 MAPK α , c-Src, Syk sin que presente actividad en contra de la quinasa GSK3 α de la manera que lo sugiere el documento D2 y de esta manera llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	MX2011006219	1 a 8	Nivel Inventivo
D2	WO2003072569	1 a 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 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 2015-05-19

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero
Revisó: Dayron Alexander Ramirez Reyes