

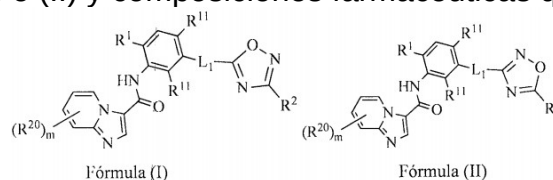
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional se procede a estudiar las 24 reivindicaciones del último capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA c-Kit”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos derivados de oxadiazol imidazo[1,2-a]piridin carboxamidas, que presentan actividad como inhibidores de quinasas PDGFR y/o c-kit y por tanto adecuados contra patologías tales como enfermedades respiratorias, trastornos inflamatorios, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, trastorno autoinmune, enfermedad metabólica, dermatológica e hipertensión arterial y diabetes entre otras.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos que tienen la fórmula (I) o (II) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 29/00 // 3/00 // 17/00 // 11/00.

4. 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)

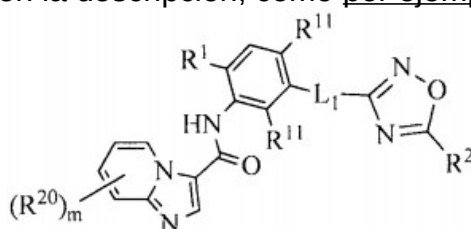
El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

La reivindicación 1 no es clara y mucho menos concisa cuando menciona los siguientes sustituyentes:

- Cuando como fórmula principal presenta dos estructuras, (I) y (II), diferentes que no permiten identificar el objeto a proteger.
- Cuando para las definiciones de L se contemplan opciones que pueden modificar la estructura principal por adición o ausencia de un enlazador: “L es un enlace –NH- o –C(=O)NH-”.
- Cuando la definición de L₂ se encuentra previa al sustituyente que la contempla que es R² y por lo tanto no presenta orden consecutivo adecuado en las definiciones.
- Para la definición completa de R² no existe concisión porque las sustituciones comprenden una amplia gama de posibilidades inclusive sumando las de R⁸ que no permiten identificar la materia que se pretende proteger.
- Lo anterior aplica para las sustituciones de R⁵, R¹⁰, 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.

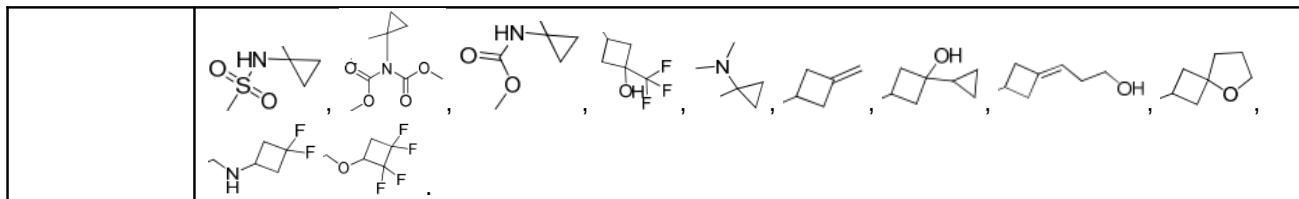
Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo cuando:



Fórmula (II)

Puesto que de los 174 compuestos, tan solo 3 presentan la estructura de fórmula (I) como se puede observar en el capítulo descriptivo, págs. 173 – 206, los demás son de fórmula (II).

R¹ y R¹¹ son	H, CH ₃ , F
L es	-NH-
R²⁰ es	H, -CH ₂ OH, -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ OH, -CH ₂ -O-CH ₃ ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 
R² es	 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 



Se sugiere realizar las aclaraciones y restricciones necesarias, por ejemplo, reivindicando compuestos específicos cobijados realmente por la invención, como lo hace la reivindicación 22.

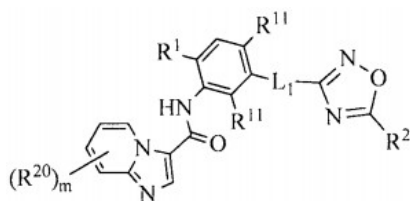
La anterior objeción por falta de concisión y claridad aplica para la reivindicación 2 cuando emplean las definiciones señaladas.

La reivindicación 2 además presenta cuatro grupos estructurales diferentes que no permiten reconocer cual es el objeto a proteger y por tanto carece de claridad.

5. Unidad de Invención (Art 25 D 486)

La presente solicitud, no cumple con el requisito de Unidad de Invención (Art 25 D 486), porque se han identificado 6 Grupos Inventivos diferentes que no hacen parte de un único concepto inventivo, los cuales son los siguientes:

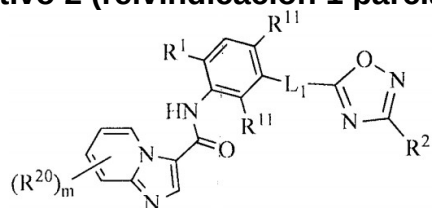
Grupo Inventivo 1 (reivindicación 1 parcialmente y 4 – 24): Compuestos de fórmula (II):



Fórmula (II)

donde L es –NH–.

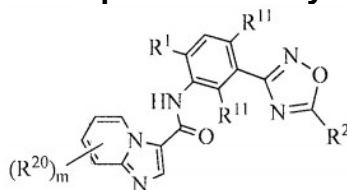
Grupo Inventivo 2 (reivindicación 1 parcialmente): Compuestos de fórmula (I):



Fórmula (I)

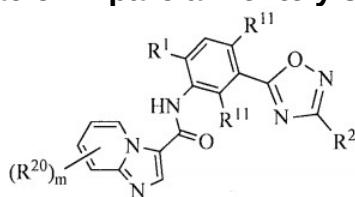
donde L es diferente de –NH–

Grupo Inventivo 3 (reivindicación 2 parcialmente y 3): Compuestos de fórmula Ia:



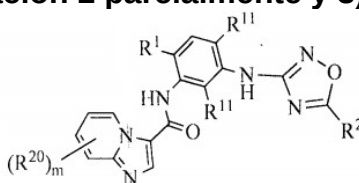
Fórmula (Ia)

Grupo Inventivo 4 (reivindicación 2 parcialmente y 3): Compuestos de fórmula IIa:



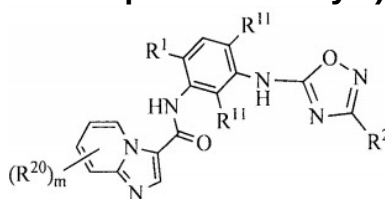
Fórmula (IIa)

Grupo Inventivo 5 (reivindicación 2 parcialmente y 3): Compuestos de fórmula Ib:



Fórmula (Ib)

Grupo Inventivo 6 (reivindicación 2 parcialmente y 3): Compuestos de fórmula IIb:



Fórmula (IIb)

El problema a ser solucionado en esta invención consiste en proporcionar compuestos derivados de oxadiazol imidazo[1,2-a]piridin carboxamidas, que presentan actividad como inhibidores de quinasas PDGFR y/o c-kit. En la solicitud se presentan 6 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente. No se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con los otros 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 se encuentra un enlazador entre el fenilo y el oxadiazol. 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.

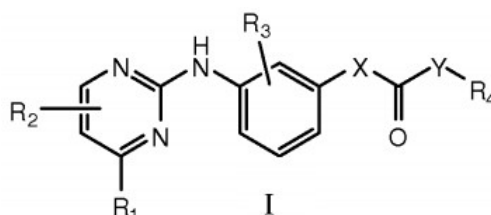
6. Determinación del Estado de la Técnica

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 01 de septiembre 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 Publicación
D1	WO2008058037	"Compounds and compositions as protein kinase inhibitors"	15/Mayo/2008
D2	US2007072862	"Bis-aryl amide compounds and methods of use"	29/Marzo/2007

El documento D1 ¹ divulga compuestos de fórmula (I) derivados de pirimidin amino fenil amidas que presentan actividad que involucra la activación anormal de quinasas c-kit, PDGFR α y PDGFR β y por tanto adecuados contra patologías tales como desórdenes alérgicos, inflamatorios, autoinmunes, síndromes metabólicos, enfermedades cardíacas y dermatitis, entre otras.



El documento D2 ² divulga compuestos derivados de fenil amino pirimidil amidas que presentan actividad contra patologías asociadas con la mediación de proteínas quinasas, tal como c-kit quinasa y por tanto adecuados contra patologías autoinmunes e inflamatorias.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Grupo inventivo 1:

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en "Un compuesto de fórmula (I)" en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver pág. 17 del radicado No. 14-016254-00005-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Fórmula (II)	A-15 (Ver además capítulo reivindicatorio)	(reivindicación 1)
R ²⁰ es H	H en el sustituyente:	L es -NHC(O) y R ³ es sistema

¹URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2008058037&KC=&locale=en_EP&FT=E

²URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2007072862&KC=&locale=en_EP&FT=E

CC=US&NR=2007072862&KC=&locale=en_EP&FT=E

		de anillo aromático bicíclico de 9-10 miembros
R ¹ es H, uno de R ¹¹ es H y el otro es CH ₃	H, H y CH ₃	A ¹ -A ⁴ son CR ⁴ , CR ⁵ , CR ⁶ y CR ⁷ , donde R ⁴ es alquilo C1 y los demás R ⁵ – R ⁷ son H
L ₁ es –NH–	–NH–	No menciona sino es –C(O)–NR ¹ R ²
	No menciona sino 	R ¹ es oxazolil, isoxazolil, triazolil, entre otros

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula (I) que son derivados de pirimidin amino fenil amidas, que presentan actividad que involucra la activación anormal de quinasas c-kit, PDGFR α y PDGFR β y por tanto adecuados contra patologías tales como desórdenes alérgicos, inflamatorios, autoinmunes, síndromes metabólicos, enfermedades cardíacas y dermatitis, entre otras.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en el anillo de oxadiazol que sustituye la fracción de amino-fenilo en vez de la pirimidina del documento D1.

Sin embargo, esta diferencia señalada no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud, ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano.

En este punto es importante mencionar que dadas las similitudes estructurales, no se encuentra una ventaja técnica asociadas a una modificación simple como la que se propone en la presente invención. Lo anterior encuentra sustento en el hecho de que al revisar el capítulo descriptivo, se pueden encontrar compuestos que o bien tienen datos de actividad bajos, como en el caso de los compuestos F-171 a F173 (>10 μ M) o como en el caso de F-174 ni siquiera encontramos datos de actividad, lo cual haría pensar que la invención presenta compuestos específicos que deben discriminarse de manera individual y no como una generalidad puesto que carece sustento la mejoría técnica o superior en comparación con los ya revelados en el estado del arte. Cabe recordar que los compuestos revelados en D1 ya divulgaban la misma diana farmacológica que la presente invención. Por lo tanto, las modificaciones de los sustituyentes de compuestos conocidos por su actividad o mecanismo de acción, 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)

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.

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 cambiar una anillo heteroaromático por otro, pero que, como se mencionó anteriormente, al no existir una comparación entre las dos invenciones se consideran variaciones estructurales de rutina y no se cumple el requisito de nivel inventivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos derivados de oxadiazolimidazo[1,2-a]piridin carboxamidas, que presentan actividad como inhibidores de quinasas PDGFR y/o c-kit y por tanto adecuados contra patologías tales como enfermedades respiratorias, trastornos inflamatorios, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, transtorno autoinmune, enfermedad metabólica, dermatológica e hipertensión arterial y diabetes entre otras, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D2 ya realizaba sugerencias de sustitución como se realiza en la presente solicitud, y particularmente señala que el sustituyente R¹ puede ser uno de por lo menos 28 anillos diferentes, que varían desde anillos monocíclicos aromáticos sustituidos con 1 a 4 de N, S, O o anillos bicíclicos aromáticos también sustituidos con 1 a 4 de N, S, O. Es decir realizando una sugerencia para variar dicha fracción de pirimidina previamente conocida.

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” un anillo de oxadiazol, en lugar de una pirimidina, 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 4 – 24 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008058037	1, 4-24	Nivel Inventivo
D2	US2007072862	1, 4-24	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 2015-03-17

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