

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-137196- -3	FECHA: 2015-05-16 23:26:02
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 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 14-137196- -3
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 5330
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/EP2013/054920				
Fecha de Presentación Internacional	12/03/2013				

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 No 14-137196-00000-0000	25/Junio/2014
Reivindicaciones:	1 – 20 del radicado No. 14-137196-00000-0000	25/Junio/2014
Reivindicaciones:	1 – 14 del radicado No. 14-137196-00001-0000	05/Diciembre/2014
Prioridad:	US 61 611 200	15/Marzo/2012

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta 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 Capitulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada

Expediente 14-137196- -3

1er Art 45

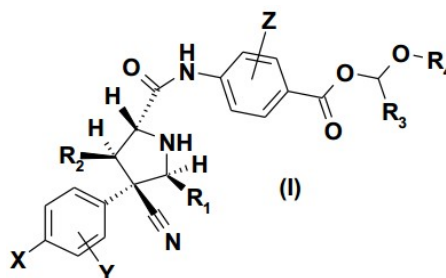
por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago por reivindicaciones adicionales, se procede a estudiar todo el capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUÍDAS”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados de pirrolidina-2-carboxamida de la fórmula (I), que actúan como antagonistas de las interacciones MDM2 y por consiguiente son útiles como agentes anticancerosos potentes y selectivos.

Para resolver este problema la solicitud proporciona compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticas que los comprenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 207/16.

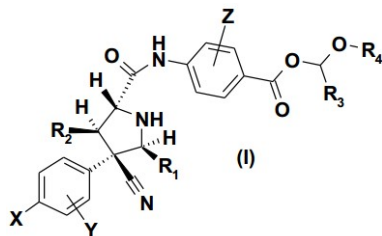
4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 carece de concisión y claridad por las siguientes razones:

- Porque emplea términos tales como alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alqueno inferior, cicloalqueno inferior, alquino inferior, arilo, heteroarilo, ya que con tales definiciones se pueden presentar diferentes opciones de posibles sustituciones que no permiten reconocer el objeto que se pretende proteger. Por ejemplo cuando el término arilo o alquilo no define el número de átomos que lo conforman. 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 ejemplos se encuentran en los ejemplos del capítulo descriptivo, o cuando:



R ¹ es	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃ ,
R ² es	Fenilo sustituido con dos átomos halógenos
R ³ es	
X e Y son	Halógeno o alquilo C ₁₋₃ o ciclopropilo
Z es	-O-CH ₃

Lo anterior aplica para la reivindicación 2 que emplea también términos ambiguos e imprecisos.

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 la cual se invoca prioridad, es decir, el 15 de marzo de 2012.

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 presentación
D1	WO2011098398	“Substituted pyrrolidine-2-carboxamides”	18/Agosto/2011

El documento D1 ¹ (resumen y ensayos) divulga derivados de pirrolidina-2-carboxamidas, que

1URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=1&at=57&locale=en_EP&FT=D&CC=US&NR=2010016251A1&KC=A1)
DB=EPODOC&II=0&ND=1&at=57&locale=en_EP&FT=D&CC=US&NR=2010016251A1&KC=A1
Expediente 14-137196-3 1er Art 45

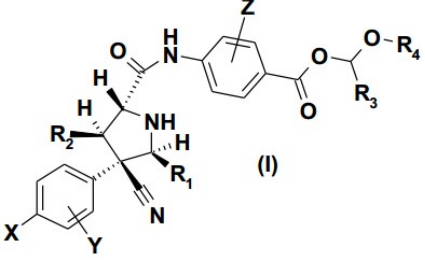
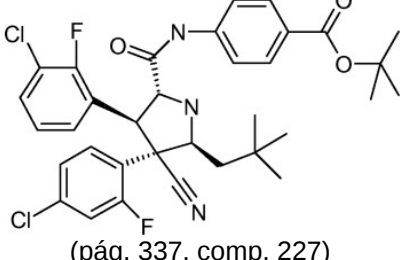
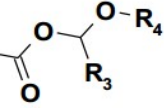
actúan como antagonistas de las interacciones MDM2 y por tanto adecuados como agentes anticancerígenos.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “compuesto de la fórmula...” en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver pág. 63 (3) del radicado No. 14-137196-00001-0000).

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

Características esenciales	D1
 (I)	 (pág. 337, comp. 227)
X e Y son F y Cl	F y Cl
R ₂ es fenilo sustituido con V y W que son F y Cl respectivamente	F y Cl
R ₁ es alquilo inferior	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃
Z es H	No menciona sino alcoxi
	No menciona sino: 

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados de pirrolidina-2-carboxamidas, que actúan como antagonistas de las interacciones MDM2 y por tanto adecuados como agentes anticancerígenos.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en los sustituyentes Z, R³ y R⁴.

Sin embargo, esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que no existe soporte comparativo que permita reconocer una mejoría técnica o superior de los compuestos de la presente invención con los que ya se revelan en el estado del arte, que además también actúan como antagonistas de las interacciones MDM2. Cuando se comparan los compuestos de la presente invención con los de D1 para reconocer si existe algún efecto técnico sorprendente o inesperado se encuentra que los datos de actividad de los compuestos de la presente invención, en el ensayo inhibición de la interacción entre las proteínas p53 y MDM2, reportan valores en IC₅₀ que oscilan entre 4,21 nM hasta 80,1 nM (capítulo descriptivo, pág. 60 y 61), pero en dicho rango también se encuentran los compuestos de D1 y esto puede comprobarse por ejemplo observando los valores en IC₅₀ de los ejemplos 428, 429 y 448, en el mismo ensayo, cuya actividad demostrada fue de 10, 3 y 17 nM, respectivamente (D1: pág. 533). Es decir que inclusive puede decirse que los compuestos de D1 mostraron mejor actividad con el compuesto 429 que los de la presente invención y por tanto dicha diferencia estructural entre los compuestos no evidencia mejoría o efecto técnico

sorprendente, como se mencionó anteriormente. En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en los sustituyentes de compuestos conocidos 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 sustituyentes o en los heteroátomos de anillos conocidos, como ocurre con los isósteros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, 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) 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 simplemente se propone una modificación para la inclusión de la fracción $-C(O)-O-C(R^3)-O-R^4$, pero que como se vio anteriormente, dicha modificación no demostró un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina que no sustentan el requisito evaluado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar derivados de pirrolidina-2-carboxamida, que actúan como antagonistas de las interacciones MDM2 y por tanto adecuados contra cáncer, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 ya realiza sugerencias adecuadas para llegar a la presente invención, particularmente revela compuestos que son estructuralmente equivalentes a los compuestos de la presente invención, los cuales además también son anticancerígenos por actuar como antagonistas de las interacciones MDM2, en donde se sugiere la presencia de un éster terminal, o fracciones de ácido de los mismo.

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, habría podido modificar los sustituyentes relacionados con la posición *-para* del fenilo del anillo principal, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 14 no mencionan alguna característica inventiva adicional, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011098398	1 – 14	Nivel Inventivo

2 **Silverman, R. B.**, “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition, Evanston, Illinois, 2004. pág. 29, table 2.2.

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: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo