

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8876

Ref. Expediente N° 14155955

Señor(a)
LES LABORATOIRES SERVIER, VERNALIS (R[&]D) LTD
estrategia@estrategiajuridica.co

Asunto: Patente de Invención Nacional

Patente de Invención	X	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional	X				
Vía PCT (Fase Nacional)		Capítulo I		Capítulo II	
No. Solicitud Internacional					
Fecha de Presentación Internacional					

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 N° 14-155955-00000-0000	18 de julio de 2014
Reivindicaciones:	Radicado N° 14-155955-00000-0000	18 de julio de 2014
Prioridad(es):	País: FR, FRANCIA Número: 13/57258	Fecha: 23 de julio de 2013

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud 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 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

Oficio N° 8876

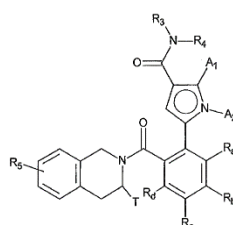
Ref. Expediente N° 14155955

(10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 31 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 14-155955-00000-0000).

Título de la solicitud: “NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN” (Radicado N°. 14-155955-00000-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar, compuestos útiles para tratar cáncer, enfermedades autoinmunes y del sistema inmune.

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



Fórmula I

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61P 35/00

4. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 19 a 26 y 29 a 31 no es patentable de acuerdo con el artículo citado.

5. De la solicitud de la patente

Título

El título no refleja completamente el alcance de la solicitud ya que la expresión “nuevos derivados del pirrol” es ambigua y amplia. Se sugiere dar un título más concreto a la solicitud.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque los términos “pudiendo” y “opcionalmente” son imprecisos, lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.

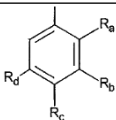
La reivindicación 27 no es clara porque el término “asociación” no es un producto, y solo los productos y procedimientos son objeto de patentabilidad. Se sugiere sustituirlo por un término correcto.

La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de A1, A2, R3, R4, R5, Ra, Rb, Rc, Rd tales como polihalógenoalquilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo son géneros funcionales amplios que conducen a una gran cantidad de compuestos posibles. Estas definiciones no

Oficio N° 8876

Ref. Expediente N° 14155955

permiten establecer el alcance de la solicitud. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado y probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
A ₁	H, -CH ₃ ,
A ₂	-CH ₃ ,
T	Metil, aminometil, (morfolin-4-il)metilo, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, 2-(morfolin-4-il)etilo
	R _a , R _b , R _c , R _d representan hidrógeno, metilo, metoxi halógeno, (R _b y R _c) grupo 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano
R ₄	4-hidroxifenil

La reivindicación 1 menciona grupos sustituyentes que pueden estar deuterados, lo cual, según la descripción no se encuentra sustentado. Se sugiere retirar la referencia a deuterados.

La reivindicación 27 no está sustentada en la descripción porque en la descripción no se evidencia el desarrollo de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula (I) junto con otro agente anticáncer y excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de prioridad: 23 de julio de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Art. 1*	"Tetrahydroisoquinoline amide substituted phenyl pyrazoles selective Bcl-2 inhibitors"	25/Abril/1995
D2	WO2012162365A1	"Substituted sulfonamides useful as antiapoptotic bcl inhibitors"	29/noviembre/2012

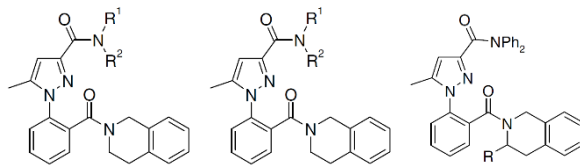
*Tetrahydroisoquinoline amide substituted phenyl pyrazoles as selective Bcl-2 inhibitors. Porter J *et al.* Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, Vol 19, Pág. 230-233.

El documento D1¹ divulga compuestos fenil pirazoles de la fórmula (II, III, y IV) que presentan alta afinidad por la proteína Bcl-2, actúan como inhibidores de la actividad anti-apoptotica de Bcl-2.

1 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X08013310>

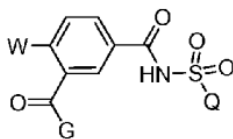
Oficio N° 8876

Ref. Expediente N° 14155955



Fórmula II III IV

El documento D2² divulga compuestos de la fórmula V capaces de inducir apoptosis y con efecto antitumoral.



(I) Fórmula V

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

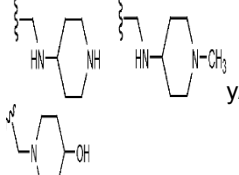
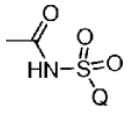
La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I)...” “en la que A₁ y A₂ representan...” (Radicado N° 14-155955-00002-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Compuestos de la fórmula		

Oficio N° 8876

Ref. Expediente N° 14155955

cicloalquilo		$-(CH_2)_{1-3}(C_{1-4}hidroxialquil),$ $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH,$ $-(CH_2)_{0-3}N(C_{1-4}alquil)_2,$ $-(CH_2)_{0-3}C(O)NH(C_{1-4}alquil),$ $-(CH_2)_{0-3}C(O)NH_2,$ $-(CH_2)_{0-3}C(O)NHS(O)_2(C_{3-6}cicloalquilo)$ (rev. 1 464) ó $-(CH_2)_{1-3}(fenil)$ $-(CH_2)_{2-3}(morfolinil)$ $-(CH_2)_{2-3}(N-metilpiperazinil)$ (reiv. 2 pág. 466) R_2 H, Cl, Br, hidroxialquil, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ $-(CH_2)_{0-3}N(CH_3)_2$ fenil, sustituido (rev. 1 464)
T representa H, alquilo (C1-6) lineal o ramificado sustituido hasta por 3 halógenos, alquil(C1-4)-NR ¹ R ² , o alquil(C1-4)-OR ₆	-H (pág. 232 tabla 1) -CH ₂ OH, -CH ₂ NH ₂ , -CH ₂ OCH ₃ , -CH ₂ NHAc, -CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ , -CO ₂ Et, -CH ₂ CO ₂ CH ₃ -CH ₂ N(CH ₃) ₂ , -CH ₂ NHCH ₃ , -CH ₃ (pág. 232 tabla 2)	Sustituciones de G $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH,$ $-(CH_2)_{1-3}NH_2,$ $-(CH_2)_{1-3}N_3,$ $-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)(C_{1-4}hidroxialquil),$ $-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)((CH_2)_{1-3}OCH_3),$ $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}N(C_{1-4}alquil)_2,$ $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}OH,$ $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}(C_{1-4}alquil),$ $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}^o(fenil)$  : (rev. 1 pág 463) Br, -CH ₃ , -CF ₃ , $-(CH_2)(pirrolidinil)$ $-CH_2(N-metilpiperazinil)$ $-(CH_2)(morfolinil)$ (reiv. 2 pág. 466)
R ₃ representa alquilo(C1-6) alqueno(C1-6) alquino(C1-6) lineal o ramificado, cicloalquilo, cicloalquil(C3-10)alquilo(C1-6), arilo o heteroarilo	H, -CH ₃ , -CH ₂ CH ₃ , isopropil, ciclohexano -H (pág. 232 tabla 1)	R _a es H, C ₁₋₆ alquil, C ₁₋₄ fluoroalquil (reiv. 1 pág 464)
R ₄ representa un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o alquilo (C1-6) lineal o ramificado	Fenil, bencil, 4-fluorofenil, 3-fluorofenil, 2-fluorofenil (pág. 232 tabla 1)	R _b C ₁₋₆ alquil, C ₁₋₄ fluoroalquil, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH,$ $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-4}alquil),$ $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{3-6}cicloalquil),$ $-(CH_2)(neftalenil),$ $-(CH_2)_{1-3}C(O)NHCH(C_{1-4}hidroxialquil),$ $-(CH_2)(fenil)$ con o sin sustituciones (reiv. 1 pág 464)
R _a , R _b , R _c , R _d representan halógeno, alcoxi (C1-6), hidroxi, polihalógeno alquilo (C1-6), trifluoronetoxi. -NR ₇ R ₇ , nitro, R ₇ -CO-alquil(C0-6)-, R ₇ -CO-NH-alquil(C0-6)-, -NR ₇ R ₇ CO-alquil(C0-6)-, R ₇ -SO ₂ -NH-alquil(C0-6)-, R ₇ -NH-CO-NH-alquil(C0-6), R ₇ -O-CO-NH-alquil(C0-6), Heterocicloalquilo.	-NH ₂ , -NHCOPh, -NHCOCH ₂ Ph, -NHCOCH ₂ OPh, -NHSO ₂ CH ₂ Ph, -OCH ₂ COPh, -OCH ₂ CO ₂ H, -NHCOCH ₂ SPh, -NHCOCH ₂ OPh, -NHCH ₂ (4-piridil)	

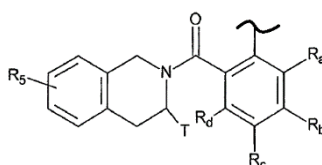
Oficio N° 8876

Ref. Expediente N° 14155955

Las parejas (R _a R _b), (R _b R _c) y (R _c R _d) pueden también formar ciclos con heteroátomos O y S	Ph es fenil (pág. 233 tabla 4)	
---	--------------------------------	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de las fórmulas II, III, IV las cuales presenta afinidad por la proteína Bcl2 y tienen actividad pro-apoptotica (tablas 1 a 4 pág. 232-233).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las moléculas divulgadas en de D1 consiste en el grupo pirrol funciona como conector entre el grupo -CO(R₃R₄) y el grupo:



Y nuevos grupos funcionales que se incorporan en T, A¹, A², R^a, R^b, R^c y R^d.

El efecto que logra el incluir el pirrol y los nuevos grupos funcionales es que proveer compuestos capaces de inducir apoptosis inhibiendo Bcl-2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para obtener compuestos alternativos que induzcan apoptosis inhibiendo Bcl-3.

Sin embargo, los grupos funcionales alquilo(C₁₋₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆) y morfolina en la posición A₂ (R_{1b} en D2 tabla comparativa), las sustituciones de T por alquiheterociclos de 6 miembros o alquilaminas (sustituciones de G en D2) y las sustituciones donde R^a, R^b, R^d es hidrógeno y R^d alquilamida, -NHC(O)-alquil entre otros (tabla comparativa) ya habían sido divulgados en el documento D2 que enseña compuestos de la fórmula V con afinidad por la proteína Bcl-2 y actividad pro-apoptótica. D2 enseña compuestos que comprenden cuatro anillos aromáticos diferentes de 5 miembros los cuales intercambian -CH= por -N= como es comúnmente usado en el diseño de medicamentos³.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los grupos funcionales del documento D2 en las posiciones correspondientes de los compuestos divulgados en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 13, 18, 27 y 28 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 a 13, 18, 27 y 28 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

³ Patani y Lavoie. Bioisosterism: A Rational approach in Drug Desing. Chem. Rev. 1996, 96, 3147-3176

Oficio N° 8876

Ref. Expediente N° 14155955

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Art. 1*	1 a 13, 18, 27 y 28	Nivel inventivo
D2	WO2012162365A1	1 a 13, 18, 27 y 28	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.

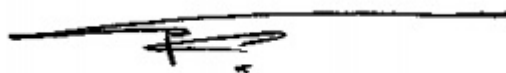
Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

El anterior requerimiento fue elaborado el 31 de agosto de 2016.

Atentamente,



DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Oficio N° 8876

Ref. Expediente N° 14155955

Elaborado: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA

Revisado: JENY PAOLA VILLATE BECERRA

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ