

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16675

Ref. Expediente N° NC2017/0000011

Señor(a)
LUPIN LIMITED
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2015/054958				
Fecha de Presentación Internacional	1 de julio de 2015				

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:	NC2017/0000011	3/enero/2017
Reivindicaciones:	NC2017/0000011	3/enero/2017
	NC2017/0000011	8/marzo/2017
Prioridad(es):	País: IN, INDIA Número: 2182/MUM/2014 Fecha: 4 de julio de 2014	

Oficio N° 16675

Ref. Expediente N° NC2017/0000011

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.

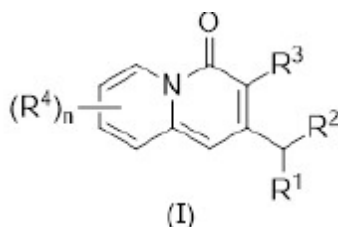
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título X 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 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. NC2017/0000011 del 8 de marzo de 2017).

Título de la solicitud: “DERIVADOS DE QUINOLIZINONA COMO INHIBIDORES DE PI3K”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proveer agentes inhibidores de fosfoinositol 3 quinasas (PI3K) clase I útiles en el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de quinolizina de fórmula I y composiciones que los comprenden:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D471/04; C07D519/00.

4. De la solicitud de patente

Título

El título es demasiado general y no divulga el objeto o materia que se pretende proteger, se sugiere incluir la estructura común de los compuestos reivindicados los cuales son esencialmente derivados de 2-(4-amino-3a,7a-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-4H-quinazolin-4-ona y derivados de 2-(6-amino-4,5-dihidro-9H-purin-9-il)-4H-quinazolin-4-ona.

Oficio N° 16675

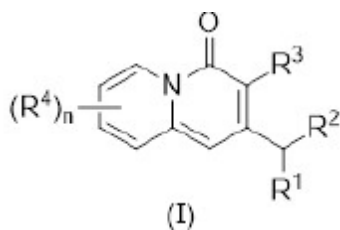
Ref. Expediente N° NC2017/0000011

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa y carece de sustento descriptivo porque las definiciones de R³ y R⁴ involucran géneros funcionales que no han sido apropiadamente limitados, tales como “cicloalquilo”, “cicloalquenilo”, y adicionalmente R⁴ involucra una elevada variabilidad estructural que va desde un halógeno hasta un heteroarilo de 5 a 14 miembros no existiendo evidencia en las solicitud que permita establecer que se conserva la actividad propuesta. En consecuencia, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización limitando apropiadamente los anillos y los heteroátomos del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

En este sentido, es importante señalar que si bien es cierto que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado corresponde a una generalización de carácter especulativo, que además involucra una extrapolación a un elevado número de compuestos, de la evidencia técnica exhibida por un grupo muy pequeño de compuestos.

De acuerdo con la materia ensayada y ejemplificada los sustituyentes que presentan sustento corresponden a:



Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
R ³	Fenil opcionalmente sustituido con 1 o dos sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo C1-3, -OCF ₃ .
R ⁴	halógeno, alquil C1-3 n es 0, 1 ó 2.

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: 4 de julio de 2014 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 16675

Ref. Expediente N° NC2017/0000011

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2011/015212	Pyrimidinones as pi3k inhibitors	20/enero/2011
D2	WO2000017197A1	Quinolizinsones as integrin inhibithors	30/marzo/2000
D3	The practice of Medicinal Chemistry (second edition), ELSEVIER, 189-214, 2003	Chapter 13-Molecular Variations Based on Isosteric Replacements	2003

El documento D1¹ divulga pirimidinonas que modulan la actividad de las PI3K útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de estas quinasa como desórdenes inflamatorios, desórdenes inmunes, cáncer y otros (resumen).

El documento D2² divulga compuesto efectivos como inhibidores de integrinas útiles en tratamiento de padecimientos relacionados con las mismas entre los que se incluye el cáncer (Pág. 35, líneas 60 – 72, Fl. 84).

El documento D3 indica que el reemplazo en una molécula activa de un átomo o de un grupo de átomos por otros que presentan un arreglo electrónico y estérico semejante es la base del concepto de isosterismo. De manera general dos compuestos con números moleculares idénticos presentan por lo menos propiedades fisicoquímicas similares (págs. 189 y 190).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, sus esteroisómeros o su sal farmacéuticamente aceptable”* (Radicado N°. NC2017/0000011 del 8 de marzo de 2017).

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

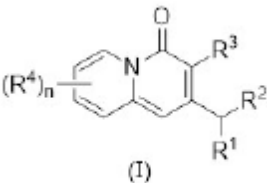
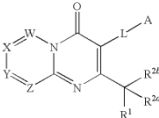
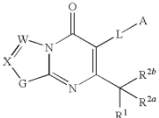
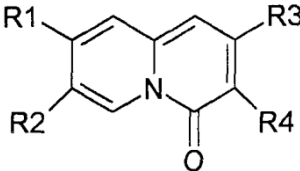
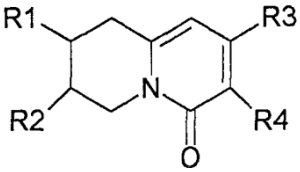
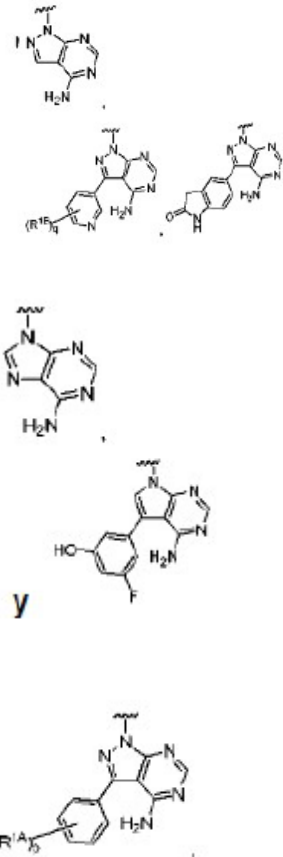
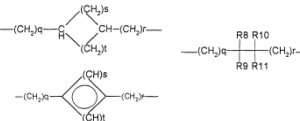
Características esenciales	D1	D2	D3

1 <https://patents.google.com/patent/US20110015212A1/en#similarDocuments>

2 <https://patents.google.com/patent/WO2000017197A1/en?q=QUINOLIZINONE+AND+CANCER>

Oficio N° 16675

Ref. Expediente N° NC2017/0000011

Un compuesto de la fórmula:  (I)	Derivados de I  II 	Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II)  	Enseña las diversas variaciones moleculares basadas en reemplazos isostéricos. La sustitución de CH= por –N= en un anillo aromático es una de las aplicaciones más clásicas y exitosas de isosterismo (pág. 193. Ring equivalents)
R1 se selecciona de:  y	R1 es heteroaril opcionalmente sustituido	R3 es -X-Y-Z o H X es –CH₂ Y es  Z es H, COOH, -C(O)OR¹⁴ y R¹⁴.	

Nivel inventivo frente a D1 y D2

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga agentes inhibidores de PI3K (pág. 68-74), donde los compuestos desarrollados corresponden a derivados de piridopirimidinona de fórmula (I) o (II), los cuales poseen un sustituyente tipo –CR¹, en

Oficio N° 16675

Ref. Expediente N° NC2017/0000011

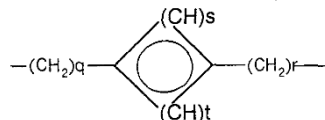
donde dicho R¹ puede ser un heterocicloalquil opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes (Reiv. 1, párr. 0008

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que el núcleo central divulgado en D1 corresponde en una piridopirimidinona mientras que en la presente solicitud se trata de una quinolizina.

El efecto que logra esta diferencia no se puede determinar, toda vez que la solicitud carece de estudios comparativos que permitan determinar un efecto técnico inesperado o sorprendente de los compuestos reclamados con respecto a la solución que provee el estado de la técnica más cercano. Adicionalmente, debido a la elevada variabilidad estructural propuesta para los compuestos de la presente solicitud, no es posible tampoco determinar si todos ellos son igualmente una solución al problema técnico planteado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los agentes conocidos en D1 para obtener agentes terapéuticos alternativos.

Por su parte, el documento D2 da a conocer derivados de quinolizinas de fórmula (I) que son activos como agentes para el tratamiento del cáncer (Reiv. 1, fórmula (I); reiv. 55). Los compuestos de D2 comparten el mismo grupo farmacofórico de los agentes propuestos en la presente solicitud. Adicionalmente, el sustituyente R3 es -



X-Y-Z o H, donde X es CH, Y representa

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anillo de quinolizina del documento D2 en reemplazo del anillo de piridopirimidinona del documento 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 – 7 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Nivel inventivo frente a D1 y D2

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga agentes inhibidores de PI3K (pág. 68-74), donde los compuestos desarrollados corresponden a derivados de piridopirimidinona de fórmula (I) o (II), los cuales poseen un sustituyente tipo -CR¹, en donde dicho R¹ puede ser un heterocicloalquil opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes (Reiv. 1, párr. 0008

Oficio N° 16675

Ref. Expediente N° NC2017/0000011

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que el núcleo central divulgado en D1 corresponde en una piridopirimidinona mientras que en la presente solicitud se trata de una quinolizinona.

El efecto que logra esta diferencia no se puede determinar, toda vez que la solicitud carece de estudios comparativos que permitan determinar un efecto técnico inesperado o sorprendente de los compuestos reclamados con respecto a la solución que provee el estado de la técnica más cercano. Adicionalmente, debido a la elevada variabilidad estructural propuesta para los compuestos de la presente solicitud, no es posible tampoco determinar si todos ellos son igualmente una solución al problema técnico planteado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los agentes conocidos en D1 para obtener agentes terapéuticos alternativos.

Por su parte, el documento D3 enseña diversos tipos de sustituciones moleculares, siendo una de las más comunes y exitosas el reemplazo de $-C=$ por $-N=$, en un anillo aromático y es un ejemplo clásico de isosterismo comúnmente aplicado en farmacia (pág. 193). D2 enseña que por ejemplo la aminopirina y sus isómeros son aproximadamente igualmente activos como antipiréticos (fig. 13.5). Intercambios similares se han encontrado procedentes en desipramina a nortriptilina y protriptilina (fig. 13.5) y en un gran número de antihistamínicos, cuando se comparan derivados de etilendiamina con dirarilpropilaminas (fig. 13.5).

El documento D3 también indica que la sustitución de $-C=$ por $-N=$ en antibacteriales de sulfonamida con el desarrollo de sulfapiridina, sulfapirimidina, sulfatiazole, etc. (fig. 13.6) siendo anillos equivalentes clásicos (págs. 193 y 194).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría sustituciones bioisostéricas obvias como el reemplazo de $-N=$ por $-C=$ en un anillo aromático como lo enseña el documento D3 en el anillo de piridopirimidinona de D1 para obtener el anillo de quinolizinona y llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

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

7. Conclusión

Oficio N° 16675

Ref. Expediente N° NC2017/0000011

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2011/015212	1-7	Nivel inventivo
D2	WO2000017197A1	1-7	Nivel inventivo
D3	The practice of Medicinal Chemistry (secound edition), ELSEVIER, 189-214, 2003	1-7	Nivel inventivo

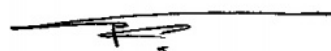
En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si 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.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

Oficio N° 16675

Ref. Expediente N° NC2017/0000011

DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: EMILCE CANO URREGO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ