

INFORME TÉCNICO VDG 05 – 2010

A : Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías – INDECOPI
DE : Q.F. Víctor A. Durand Guevara – Examinador de Patentes
ASUNTO : Examen de Fondo para la Solicitud de Patente de Invención
“DERIVADOS DE METASTINA”
EXPEDIENTE : 001686 – 2006 / OIN de fecha 2006.12.21
PRIORIDADES : JP 370388/2005 de fecha 2005.12.22
JP 275843/2006 de fecha 2006.10.06

1. TEXTO ANALIZADO

- ✓ Memoria descriptiva originalmente presentada.
- ✓ Reivindicaciones 1 a 35 originalmente presentadas.

2. NO INVENCIONES Y EXCLUSIONES A LA PATENTABILIDAD

Las reivindicaciones 1 a 11 definen productos, por lo que se consideran susceptibles de patentarse según el Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, y porque no están consideradas como no invenciones ni excluidas de patentabilidad según los Artículos 15 y 20 de la referida Decisión 486, respectivamente.

Las reivindicaciones 12 a 20 y 30 a 32 se refieren a los usos de un producto, por lo que **NO SON SUSCEPTIBLES DE PATENTARSE** conforme a la interpretación del Artículo 14 de la Decisión 486 por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, que a la luz del Proceso N° 89–AI–2000 considera patentables los productos o procedimientos mas no los usos. En ese sentido, dichas reivindicaciones deben ser suprimidas.

Las reivindicaciones 21 a 29 y 33 a 35 se refieren a métodos terapéuticos, por lo que **NO SON PATENTABLES** según el literal d) del Artículo 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina. En ese sentido, dichas reivindicaciones deben ser suprimidas.

Por lo tanto :

- ♦ Las reivindicaciones 12 a 20 y 30 a 32, referidas a usos de un producto, **NO SON SUSCEPTIBLES DE PATENTARSE** según la interpretación del Artículo 14 de la Decisión 486 por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina a la luz del Proceso N° 89–AI–2000, por lo que deben ser suprimidas.
- ♦ Las reivindicaciones 21 a 29 y 33 a 35, referidas a métodos terapéuticos, **NO SON PATENTABLES** según el literal d) del Artículo 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, por lo que deben ser suprimidas.

3. SUFICIENCIA Y CLARIDAD DE LA INVENCIONMemoria descriptiva

La descripción de la invención permite la comprensión del problema técnico así como la solución que plantea la invención a dicho problema, por lo que la memoria descriptiva **CUMPLE** con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Reivindicaciones

La reivindicación 1 señala que los residuos fenilalanina de XX6, arginina, lisina u ornitina de XX9 y fenilalanina o triptófano de XX10 están “opcionalmente sustituidos”, pero no precisa la

naturaleza estructural de los sustituyentes que pueden contener los residuos señalados. En ese sentido, la reivindicación 1 no define claramente la materia para la cual se solicita protección, por lo que NO CUMPLE con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486.

Las reivindicaciones 2 a 4 definen la materia para la cual se solicita protección y además son claras, concisas y se encuentran sustentadas en la descripción, por lo que CUMPLEN con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, con las precisiones que: (a) en la reivindicación 2, la opción correcta de XX6 debe ser α MePhe en vez de α MeFe, según lo divulgado en la línea 17 de la página 5 de la descripción; (b) en las reivindicaciones 3 y 4, la opción correcta de XX6 debe ser Thi en vez de Ti, según lo divulgado respectivamente en las páginas 6 (línea 21) y 7 (línea 22) de la descripción; y (c) en la reivindicación 4, la opción correcta de XX3 debe ser D-NMePhe en vez de D-NMeFe, según lo divulgado en la línea 12 de la página 7 de la descripción.

Las reivindicaciones 5 y 6 figuran como dependientes de la cuestionada reivindicación 1, por lo que tampoco cumplen con ser claras. Además, la reivindicación 5 señala las opciones D-Asp, D-Ser, D-Gln, D-His, D-Trp, D-Tyr, D-NMeAla, D-NMePhe, β -alanina e His(3Me) para XX3; D-Phe para XX6; y D-Arg para XX9. Asimismo, la reivindicación 6 señala la opción His(3Me) para XX3. Ninguna de estas opciones están acordes con la reivindicación 1, por lo que estas inconsistencias por sí mismas restan claridad a las reivindicaciones 5 y 6.

Si bien las reivindicaciones 7 y 8 carecen de preámbulo, se refieren a derivados de metastina preferidos de la presente solicitud, y en ese sentido definen la materia para la cual se solicita protección, son claras, concisas y se encuentran sustentadas en la descripción, por lo que CUMPLEN con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486. En todo caso, se sugiere redactar el siguiente preámbulo para dichas reivindicaciones: “Un derivado de metastina seleccionado entre:”.

Las reivindicaciones 9 y 10 se refieren a profármacos de los derivados de metastina de las reivindicaciones 1 y 7 respectivamente. A la luz de lo divulgado en el segundo párrafo de la página 87 de la descripción, se entiende como profármaco “un compuesto que se convierte en el derivado de metastina de la presente solicitud en condiciones fisiológicas o con una reacción producida por una enzima, un ácido gástrico, etc., en el cuerpo”, por lo que implica una serie de modificaciones estructurales inespecíficas del derivado de metastina cuya naturaleza estructural no es posible comprenderlas sin recurrir a la experimentación para comprenderlas, y que tampoco están contempladas necesariamente en las variables del compuesto a reivindicar. Además, la expresión “profármaco” se refiere a la propiedad deseable de un compuesto en virtud que dicho compuesto puede convertirse en un fármaco, lo cual no está permitido para productos que pueden describirse en función de sus características estructurales. Por lo tanto, las reivindicaciones 9 y 10 NO CUMPLEN con el requisito de claridad del Artículo 30 de la Decisión 486, y en vista que no describen ninguna característica técnica estructural, dichas reivindicaciones deben ser suprimidas.

La reivindicación 11 al definir un producto que comprende el derivado de metastina de las cuestionadas reivindicaciones 1, 5 y 6, tampoco cumple con ser clara.

Por lo tanto :

- ♦ Las reivindicaciones 1, 5, 6 y 9 a 11 NO CUMPLEN con el requisito de claridad del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina. En todo caso, las reivindicaciones 9 y 10 deben ser suprimidas.

4. UNIDAD DE INVENCION

Del análisis efectuado a las reivindicaciones se ha observado que el elemento común a patentar es un derivado de metastina de fórmula XX0-XX2-XX3-XX4-XX5-XX6-AzaGly-XX8-XX9-XX10-NH₂, por lo que dichas reivindicaciones CUMPLEN con el requisito de Unidad de Invención del Artículo 25 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

5. NOVEDAD

Reivindicaciones independientes : 2 – 4, 7, 8

Los antecedentes más cercanos son los siguientes documentos:

- D1:** 000728–2005/OIN (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) presentado el 23 de junio del 2005 (23.06.2005) y publicado el 15 de junio del 2006 (15.06.2006)
 Prioridades JP 2004–187671 de fecha 25 de junio del 2004 (25.06.2004) y JP 2004–363311 de fecha 15 de diciembre del 2004 (15.12.2004)
 “Derivados de metastina en el tratamiento del cáncer”
 & WO 2006/001499

D1 es válido como antecedente solo para efectos de determinación de la novedad, según lo establecido en el tercer párrafo del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

D1 revela derivados de metastina de fórmula XX0–XX2–XX3–XX4–XX5–XX6–AzaGly–XX8–XX9–XX10–NH₂, donde XX0 es formilo, alcanoilo C₁₋₆, ciclopropanocarbonilo, 6-(acetil-D-arginilamino)caproilo, 6-((R)-2, 3-diaminopropionilamino)caproilo, 6-(D-norleucil amino)caproilo, 4-(D-arginilamino)butirilo, 3-(4-hidroxifenil)propionilo, glicilo, tirosilo, acetilglicilo, acetiltirosilo, D-tirosilo, acetil-D-tirosilo, piroglutamilo, 3-(piridin-3-il)propionilo, adipoilo o 6-aminocaproilo; XX2 es Tyr, D-Tyr, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Lys, D-Trp o un enlace químico; XX3 es Trp, Pro, D-Trp, D-4-piridilalanina, entre otros; XX4 es Asn, ácido 2-amino-3-ureidopropiónico, ácido N^β-formildiaminopropiónico o ácido N^β-acetildiamino propiónico; XX5 es Ser, Thr o Val; XX6 es Phe, Tyr, Trp, Tyr(Me), Thi, Nal(2), Cha, 4-piridil alanina o 4-fluorofenilalanina; XX8 es Leu, Nva o Val; XX9 es Arg, Orn, Arg(Me) o Arg(symMe₂); y XX10 es Phe, Trp, 2-naftilalanina, 2-tienilalanina, Tyr o 4-fluorofenil alanina.

Entre los compuestos preferidos de fórmula XX0–XX2–XX3–XX4–XX5–XX6–AzaGly–XX8–XX9–XX10–NH₂, D1 menciona a los compuestos Nos. 222, 239 a 242, 254, 272, 274 a 278, 305, 322, 385, 386, 486, 487, 490, 494, 495, 501, 503, 504, 510 a 512, 514 a 516, 521, 534, 539, 540, 550, 551, 553, 555, 558, 559, 562, 564, 566, 567, 571, 576 a 579, 584 a 586, 589 a 592, 597, 599, 600, 603 a 605, 607 a 613, 615 a 618, 621, 623 a 627, 629, 635 a 639, 642, 647 a 654, 657, 663, 664, 666 a 668, 670, 671, 674 a 677, 680, 681, 685 y 691 a 696.

- D2:** EP 1 577 323 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO. LTD) publicado el 21 de setiembre del 2005 (21.09.2005)
 “Derivados de metastina y uso de los mismos”

D2 revela derivados de metastina que actúan como inhibidores del crecimiento cancerígeno y metástasis, tales como D-Tyr–D-Trp–Asn–Ser–Phe–AzaGly–Leu–Arg(Me)–Phe–NH₂ (compuesto No. 242), n-hexanoil–Asn–Ser–Phe–AzaGly–Leu–Arg(Me)–Phe–NH₂ (compuesto No. 277), 3-piridilpropionil–Asn–Ser–Phe–AzaGly–Leu–Arg(Me)–Phe–NH₂ (compuesto No. 322), D-Tyr–D-Pya(4)–Asn–Ser–Phe–AzaGly–Leu–Arg(Me)–Trp–NH₂ (compuesto No. 385) y 3-piridilpropionil–Asn–Ser–Phe–AzaGly–Leu–Arg(Me)–Trp–NH₂ (compuesto No. 386).

- D3:** WO 2004/060264 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) publicado el 22 de julio del 2004 (22.07.2004)
 “Derivados de metastina y uso de los mismos”

D3 revela derivados de metastina que actúan como supresores de la proliferación cancerígena y metástasis, tal como 4-[N, N-Bis(2-piridilmetil)aminometil]benzoil–Phe–Gly–Leu–Arg–Trp–NH₂ (FM052a)(SEQ ID NO: 4).

ANÁLISIS

La **reivindicación 1** de la presente solicitud, en su alcance más amplio, se refiere a un derivado de metastina de fórmula XX0–XX2–XX3–XX4–XX5–XX6–AzaGly–XX8–XX9–XX10–NH₂ donde XX0 es formilo, alcanóilo C1-20, ciclopropancarbonilo, 6-(acetil-D-arginilamino) caproílo, Gly, Tyr, D-Tyr, piroglutamilo, entre otros; XX2 es Tyr, D-Tyr, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Lys, D-Trp o un enlace químico; XX3 es (i) un aminoácido como Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Hys, Phe, Ser, entre otros, donde el grupo α -amino puede estar opcionalmente metilado, (ii) un aminoácido cíclico como Pro, Aze(2), Aze(3), Pic(2), Pic(3), Hyp, Pro(4NH₂), Pro(4F), entre otros, (iii) un aminoácido como D-Dap, D-Pya(4), DL-Ala(Pip), Orn, Aib y Tyr(PO₃H₂), y (iv) un enlace químico; XX4 es Asn, ácido 2-amino-3-ureidopropiónico, ácido N ^{β} -formil- β -diaminopropiónico, His, Gln, Gly, Arg, Cit, Nva, D-Asn, un enlace químico, entre otros; XX5 es Ser, Thr, Val, NMeSer, Gly, Ala, Hyp, D-Ala, D-Thr, D-Pro o un enlace químico; XX6 es Tyr, Trp, Tyr(Me), Thi, Nal(2), Cha, Pya(4), treo-Ser(3Fenilo), eritro-Ser(3Fenilo), o Phe opcionalmente sustituida; XX8 es Leu, Nva, Val o Ala(cPr); XX9 es Arg opcionalmente sustituida, Lys opcionalmente sustituida u ornitina opcionalmente sustituida; y XX10 es 2-naftilalanina, 2-tienilalanina, Tyr, Phe opcionalmente sustituida o Trp opcionalmente sustituido; o una sal del mismo.

Respecto a D1

- En el derivado de metastina de la presente solicitud, si XX0 es formilo (For), acetilo (Ac), n-hexanoilo, ciclohexanocarbonilo, ciclopropancarbonilo, 3-(4-hidroxifenil)propionilo, D-tirosilo (D-Tyr), acetil-D-tirosilo (Ac-D-Tyr), 3-(piridin-3-il)propionilo, adipóilo, glicóilo o 6-aminocaproilo (Acp); XX2 es D-Tyr, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Lys, D-Trp o un enlace químico; XX3 es Ala, Arg, Asn, Asp, Gln, Ile, Phe, Ser, Thr, Trp, Pro, D-Pya(4) o un enlace químico; XX4 es Asn, ácido 2-amino-3-ureidopropiónico (Alb), ácido N ^{β} -formil- β -diaminopropiónico [Dap(For)], ácido N ^{β} -acetil- β -diaminopropiónico [Dap(Ac)], Gln, D-Asn o un enlace químico; XX5 es Ser, Thr, Val, D-Thr o un enlace químico; XX6 es Phe, Tyr, Trp, Tyr(Me), Thi, Nal(2), Cha, Pya(4), Phe(4F) o MePhe; XX8 es Leu, Nva o Val; XX9 es Arg, Arg(Me), Arg(Tos), Arg(NO₂), Arg(Me₂)asym, Arg(Me₂)sym, Arg(Et), Lys, Lys(Me₂) u Orn; y XX10 es 2-naftilalanina [Nal(2)], 2-tienilalanina (Thi), Tyr, Phe, Phe(4F) o Trp; se obtienen los compuestos Nos. 222, 239 a 242, 254, 272, 274 a 278, 305, 322, 385, 386, 486, 487, 490, 494, 495, 501, 503, 504, 510 a 512, 514 a 516, 521, 534, 539, 540, 550, 558, 559, 562, 564, 571, 576 a 579, 584, 585, 589 a 592, 599, 600, 604, 605, 607 a 612, 615, 623 a 627, 629, 635 a 639, 642, 647, 653, 654, 657, 664, 666 a 668, 670, 671, 674, 677, 680, 685 y 691 a 696 de D1.

Respecto a D2

- En el derivado de metastina de la presente solicitud, si XX0 es n-hexanoilo, D-tirosilo (D-Tyr) o 3-(piridin-3-il)propionilo; XX2 es D-Trp o un enlace químico, XX3 es Asn, D-Pya(4) o un enlace químico, XX4 es Asn o un enlace químico, XX5 es Ser, XX6 es Phe, XX8 es Leu, XX9 es Arg(Me) y XX10 es Phe o Trp, se obtienen los compuestos No. 242, 277, 322, 385 y 386 de D2.

Respecto a D3

- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque posee un resto AzaGly en vez de Gly, por lo que difiere del derivado de metastina revelado en D3.

El derivado de metastina de la reivindicación 1, en su alcance más amplio, se encuentra anticipado por D1 y D2, por lo que en el supuesto que dicha reivindicación fuese clara, no cumpliría con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486.

Asimismo, las reivindicaciones 5 y 6 figuran como dependientes de la cuestionada reivindicación 1, y la reivindicación 11 define un producto que comprende el derivado de metastina de la cuestionada reivindicación 1, por lo que en el supuesto que dichas reivindicaciones fuesen claras, tampoco cumplirían con ser novedosas.

La **reivindicación 2** de la presente solicitud define un derivado de metastina de fórmula XX0–XX2–XX3–XX4–XX5–XX6–AzaGly–XX8–XX9–XX10–NH₂ donde XX0 es formilo, alcanóilo C1-20, ciclopropancarbonilo, 6-(acetil-D-arginilamino)caproílo, Gly, Tyr, D-Tyr, piroglutamilo, entre otros; XX2 es Tyr, D-Tyr, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Lys, D-Trp o un enlace químico; XX3 es D-Asp, D-Dap, D-Ser, D-Gln, D-His, D-Trp, D-Tyr, D-Pya(4), Aze(2), Aze(3), Gly, Aib, Sar, Izc, Leu, Lys, Glu, un enlace químico, entre otros; XX4 es Asn, ácido 2-amino-3-ureidopropiónico, ácido N^β-formil-β-diaminopropiónico, His, Gln, Gly, Arg, Cit, Nva, D-Asn, un enlace químico, entre otros; XX5 es Ser, Thr, Val, NMeSer, Gly, Ala, Hyp, D-Ala, D-Thr, D-Pro o un enlace químico; XX6 es Phe, Tyr, Trp, Tyr(Me), Thi, Nal(2), Cha, Pya(4), Phe(2F), Phe(4F), αMePhe, treo-Ser(3Fenilo), eritro-Ser(3Fenilo), entre otros; XX8 es Leu, Nva, Val o Ala(cPr); XX9 es Arg, Orn, Arg(Me), D-Arg o Arg(asymMe₂); y XX10 es Phe, Trp, 2-naftilalanina, 2-tienilalanina, Tyr o 4-fluorofenilalanina; o una sal del mismo.

Respecto a D1

- En el derivado de metastina de la presente solicitud, si XX0 es formilo (For), acetilo (Ac), propionilo, butirilo, n-hexanoilo, ciclohexanocarbonilo, ciclopropancarbonilo, 6-(acetil-D-arginilamino)caproílo (Ac-D-Arg-Acp), 6-(D-norleucilamino)caproílo (D-Nle-Acp), 4-(D-arginilamino)butirilo (D-Arg-γ-Abu), 3-(4-hidroxifenil)propionilo, glicilo (Gly), tirosilo (Tyr), acetilglicilo (Ac-Gly), acetiltirosilo (Ac-Tyr), D-tirosilo (D-Tyr), acetil-D-tirosilo (Ac-D-Tyr), piroglutamilo (pGlu), 3-(piridin-3-il)propionilo, adipóilo, glicolóilo o 6-aminocaproílo (Acp); XX2 es D-Tyr, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Lys, D-Trp o un enlace químico; XX3 es D-Trp, D-Pya(4), Thr, Trp, Ser, Ala o un enlace químico; XX4 es Asn, ácido 2-amino-3-ureidopropiónico (Alb), ácido N^β-formil-β-diaminopropiónico [Dap(For)], ácido N^β-acetil-β-diaminopropiónico [Dap(Ac)], Gln, D-Asn o un enlace químico; XX5 es Ser, Thr, Val, D-Thr o un enlace químico; XX6 es Phe, Tyr, Trp, Tyr(Me), Thi, Nal(2), Cha, Pya(4), Phe(4F), MePhe o D-Phe; XX8 es Leu, Nva o Val; XX9 es Arg, Orn, Arg(Me) o Arg(asymMe₂); y XX10 es Phe, Trp, 2-naftilalanina [Nal(2)], 2-tienilalanina (Thi), Tyr o 4-fluorofenilalanina [Phe(4F)]; se obtienen los compuestos Nos. 222, 239, 241, 242, 272, 274, 276 a 278, 305, 322, 385, 386, 486, 490, 494, 495, 501, 503, 504, 510 a 512, 514 a 516, 521, 534, 539, 540, 550, 551, 553, 555, 558, 559, 562, 564, 566, 567, 571, 576 a 579, 584, 585, 586, 589 a 592, 597, 599, 600, 603, 607, 611, 612, 613, 615 a 618, 621, 623 a 627, 629, 635 a 638, 642, 648 a 654, 663, 664, 666 a 668, 670, 671, 674 a 677, 680, 681, 685 y 691 a 696 de D1.

Respecto a D2

- En el derivado de metastina de la presente solicitud, si XX0 es n-hexanoilo, D-tirosilo (D-Tyr) o 3-(piridin-3-il)propionilo; XX2 es D-Trp o un enlace químico; XX3 es D-Trp, D-Pya(4) o un enlace químico; XX4 es Asn, XX5 es Ser, XX6 es Phe, XX8 es Leu, XX9 es Arg(Me) y XX10 es Phe o Trp, se obtienen los compuestos Nos. 242, 277, 322, 385 y 386 de D2.

Respecto a D3

- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque posee un resto AzaGly en vez de Gly, por lo que difiere del derivado de metastina revelado en D3.

El derivado de metastina de la reivindicación 2 se encuentra anticipado por D1 y D2, por lo que dicha reivindicación NO CUMPLE con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

La **reivindicación 3** de la presente solicitud define un derivado de metastina de fórmula XX0–XX2–XX3–XX4–XX5–XX6–AzaGly–XX8–XX9–XX10–NH₂ donde XX0 es formilo, alcanóilo C1-20, ciclopropancarbonilo, 6-(acetil-D-arginilamino)caproílo, Gly, Tyr, D-Tyr, piroglutamilo, entre otros; XX2 es Tyr, D-Tyr, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Lys, D-Trp o un enlace químico; XX3 es D-Asp, D-Dap, D-Ser, D-Gln, D-His, D-NMeAla, D-NMePhe, Aze(2), Pic(2), Hyp, Gly, Aib, Abz(2), Abz(3), Sar, Leu, Lys, Glu, β-alanina, entre otros; XX4 es Asn, ácido 2-amino-3-ureidopropiónico, ácido N^β-formil-β-diaminopropiónico, His, Gln, Cit, D-Asn, entre otros; XX5 es Ser, Thr, Val, NMeSer, Gly, Ala, Hyp, D-Ala o D-Thr; XX6 es Phe, Tyr, Trp,

Tyr(Me), Thi, Nal(2), Cha, Pya(4), Phe(2F), Phe(3F), Phe(4F), Phe(4Cl) o D-Phe; XX8 es Leu, Nva o Val; XX9 es Arg, Orn, Arg(Me), D-Arg o Arg(asymMe₂); y XX10 es Phe, Trp, 2-naftilalanina, 2-tienilalanina, Tyr o 4-fluorofenilalanina; o una sal del mismo.

Respecto a D1

- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque XX3 es diferente de Trp, Pro, Pya(4), Tic, D-Trp, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Lys, D-Glu, D-Pya(2), D-Pya(3) o D-Pya(4). En ese sentido, difiere de los derivados de metastina revelados en D1.

Respecto a D2

- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque cuando XX2 es D-Trp, entonces XX3 es diferente de un enlace químico o Asn. En ese sentido, difiere del compuesto No. 242 de D2.
- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque cuando XX2 es un enlace químico, entonces XX3 es diferente de un enlace químico, y porque tanto XX2 como XX3 son diferentes de Asn. En ese sentido, difiere de los compuestos Nos. 277, 322 y 386 de D2.
- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque XX2 es diferente de D-Pya(4), y cuando XX2 es un enlace químico, entonces XX3 es diferente de D-Pya(4). En ese sentido, difiere del compuesto No. 385 de D2.

Respecto a D3

- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque posee un resto AzaGly en vez de Gly, por lo que difiere del derivado de metastina revelado en D3.

El derivado de metastina de la reivindicación 3 no se encuentra anticipado por D2, por lo que dicha reivindicación CUMPLE con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

La **reivindicación 4** de la presente solicitud define un derivado de metastina de fórmula XX0–XX2–XX3–XX4–XX5–XX6–AzaGly–XX8–XX9–XX10–NH₂ donde XX0 es formilo, alcanóilo C1-12, ciclopropancarbonilo, 6-(acetil-D-arginilamino)caproílo, Gly, Tyr, D-Tyr, piroglutamilo, entre otros; XX2 es Tyr, D-Tyr, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Lys, D-Trp o un enlace químico; XX3 es D-Asp, D-Dap, D-Ser, D-Gln, D-His, D-NMeAla, D-NMePhe, Aze(2), Pic(2), Hyp, Gly, Aib, Abz(2), Abz(3), Sar, Leu, Lys, Glu, β-alanina, entre otros; XX4 es Asn, ácido 2-amino-3-ureidopropiónico, ácido N^β-formildiaminopropiónico, ácido N^β-acetildiaminopropiónico, N^β-pentilasparagina, entre otros; XX5 es Ser, Thr o Val; XX6 es Phe, Tyr, Trp, Tyr(Me), Thi, Nal(2), Cha, Pya(4), Phe(2F), Phe(3F), Phe(4F) o Phe(4Cl); XX8 es Leu, Nva o Val; XX9 es Arg, Orn, Arg(Me), D-Arg o Arg(asymMe₂); y XX10 es Phe, Trp, 2-naftilalanina, 2-tienilalanina, Tyr o 4-fluorofenilalanina; o una sal del mismo.

Respecto a D1

- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque XX3 es diferente de Trp, Pro, Pya(4), Tic, D-Trp, D-Ala, D-Leu, D-Phe, D-Lys, D-Glu, D-Pya(2), D-Pya(3) o D-Pya(4). En ese sentido, difiere de los derivados de metastina revelados en D1.

Respecto a D2

- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque cuando XX2 es D-Trp, entonces XX3 es diferente de un enlace químico o Asn. En ese sentido, difiere del compuesto No. 242 de D2.

- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque cuando XX2 es un enlace químico, entonces XX3 es diferente de un enlace químico, y porque tanto XX2 como XX3 son diferentes de Asn. En ese sentido, difiere de los compuestos Nos. 277, 322 y 386 de D2.
- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque XX2 es diferente de D-Pya(4), y cuando XX2 es un enlace químico, entonces XX3 es diferente de D-Pya(4). En ese sentido, difiere del compuesto No. 385 de D2.

Respecto a D3

- El derivado de metastina de la presente solicitud se caracteriza porque posee un resto AzaGly en vez de Gly, por lo que difiere del derivado de metastina revelado en D3.

El derivado de metastina de la reivindicación 4 no se encuentra anticipado por D2, por lo que dicha reivindicación CUMPLE con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Las **reivindicaciones 7 y 8** describen derivados de metastina específicos de la presente solicitud, que no se encuentran descritos en ninguno de los antecedentes D1 a D3. En ese sentido, dichas reivindicaciones CUMPLEN con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486.

Por lo tanto :

- ♦ La reivindicación 2 NO CUMPLE con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.
- ♦ Las reivindicaciones 3, 4, 7 y 8 CUMPLEN con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

6. NIVEL INVENTIVO

En vista del estado de la técnica anteriormente citado, el problema que pretende resolver la presente solicitud consiste en proveer nuevos derivados de metastina.

La solución propuesta consiste en proporcionar derivados de metastina como se define en las reivindicaciones 3, 4, 7 y 8.

D2 revela derivados de metastina cuyo fragmento C-terminal contiene la secuencia –Phe–AzaGly–Leu–Arg(Me)–Phe/Trp–NH₂ presente en muchos de los compuestos preferidos de la presente solicitud. Asimismo, la Tabla 25 (Ejemplo de Prueba 12) de D2 muestra que los compuestos Nos. 232, 286, 305 y 322 que presentan el residuo AzaGly poseen una estabilidad en sangre mucho mayor que los compuestos Nos. 42, 82, 134 y 141 que poseen el residuo Gly, lo cual enseña que el residuo AzaGly sirve para incrementar la estabilidad de los derivados de metastina en sangre, por ejemplo protegiéndolos de la degradación por metaloproteasas.

En ese sentido, la actividad inventiva de los derivados de metastina de la presente solicitud radicaría en los efectos mejorados o inesperados de los mismos respecto a D2.

En el 2do párrafo de la página 2 de la memoria descriptiva se divulga que los derivados de metastina de la presente solicitud inesperadamente tienen la capacidad de suprimir la secreción de la hormona gonadotrófica y hormonas sexuales, etc., que son totalmente diferentes de aquellas conocidas hasta hoy. Al respecto, en el Ejemplo de Ensayo 2 se ha evaluado el efecto reductor de los niveles sanguíneos de testosterona en ratas machos maduros de los derivados de metastina de la presente solicitud.

Si bien la reducción de los niveles sanguíneos representa la ventaja técnica de los compuestos de la presente solicitud, no es posible reconocer actividad inventiva para todo el ámbito que se pretende proteger mediante las reivindicaciones 3, 4, 7 y 8, puesto que

solamente aquellos derivados de metastina citados en la Tabla 3 mostraron una reducción del nivel de testosterona en el radioinmunoensayo en 3 o más de las 5 ratas que recibieron dichos compuestos.

En ese sentido, las reivindicaciones 3, 4, 7 y 8, en sus alcances más amplios, carecen de actividad inventiva, por lo que NO CUMPLEN con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

Por lo tanto :

- ♦ Las reivindicaciones 3, 4, 7 y 8 NO CUMPLEN con el requisito de Nivel Inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

7. CONCLUSIONES

- ♦ Las reivindicaciones 1, 5, 6 y 9 a 11 NO CUMPLEN con el requisito de claridad del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina. En todo caso, las reivindicaciones 9 y 10 deben ser suprimidas.
- ♦ La reivindicación 2 NO CUMPLE con el requisito de Novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.
- ♦ Las reivindicaciones 3, 4, 7 y 8 NO CUMPLEN con el requisito de Nivel Inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.
- ♦ Las reivindicaciones 12 a 20 y 30 a 32, referidas a usos de un producto, NO SON SUSCEPTIBLES DE PATENTARSE según la interpretación del Artículo 14 de la Decisión 486 por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina a la luz del Proceso N° 89–AI–2000, por lo que deben ser suprimidas.
- ♦ Las reivindicaciones 21 a 29 y 33 a 35, referidas a métodos terapéuticos, NO SON PATENTABLES según el literal d) del Artículo 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, por lo que deben ser suprimidas.

8. BIBLIOGRAFÍA

Base de Datos Nacional	(X)
Solicitudes EP – WO en Internet	(X)

Realizado por

Q.F. Víctor A. Durand Guevara
C.Q.F.P. N° 06769
Examinador de Patentes

INFORME DE BÚSQUEDA VDG 05–2010**Expediente** 001686–2006/OIN

Fecha de presentación	2006.12.21	Fecha(s) de prioridad(es)	2005.12.22 2006.10.06
C.I.P. Int. 7 : C07K 14/47, C07K 14/435, A61K 38/16			
Estrategia de Búsqueda empleada METASTIN AND DERIVAT METASTIN AND TAKEDA METASTIN AND ASAMI			
EL RESULTADO DE LA BÚSQUEDA REALIZADA HASTA LA FECHA CONSIDERA COMO RELEVANTES LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS			
Categoría	Cita del documento, indicando las partes pertinentes y la fecha de publicación	Reivindicaciones afectadas	
E, X	000728–2005/OIN (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO. LTD) Presentado el 23 de junio del 2005 (23.06.2005) Publicado el 15 de junio del 2006 (15.06.2006) Prioridades JP 2004–187671 de fecha 25 de junio del 2004 (25.06.2004) y JP 2004–363311 de fecha 15 de diciembre del 2004 (15.12.2004) “Derivados de metastina en el tratamiento del cáncer” & WO 2006/001499	1, 2, 5, 6, 11	
X	EP 1 577 323 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO. LTD) Publicado el 21 de setiembre del 2005 (21.09.2005) “Derivados de metastina y uso de los mismos”	3, 4, 7, 8	
Y	WO 2004/060264 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) Publicado el 22 de julio del 2004 (22.07.2004) “Derivados de metastina y uso de los mismos”	3, 4, 7, 8	
Categoría de documentos citados X : Particularmente relevante por sí solo Y : Particularmente relevante combinado con otro(s) A : Estado de la técnica general O : Divulgación oral E : Solicitud nacional presentada antes pero publicada después de la fecha de presentación de la solicitud examinada (sólo con X) D : Citado en la solicitud L : Citado por otras razones P : Anterior a la fecha de presentación pero posterior a la fecha de prioridad T : Teoría o principio en el que se basa la invención			
Examinador : Q.F. Víctor A. Durand Guevara			