

RAD: 10-121775- -5	FECHA: 2013-04-03 17:26:22
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
GERMAN ALONSO CUBILLOS MENDOZA

Asunto:	Radicación:	10-121775- 5
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	6071
	Folios:	5

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/CA2009/000228				
Fecha de Presentación Internacional	27/02/2009				

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:	Folios 8 a 225	1/Octubre/2010
Reivindicaciones:	Folios 226 a 243	1/Octubre/2010
Prioridad:	US 61/034,005	5/Marzo/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta 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

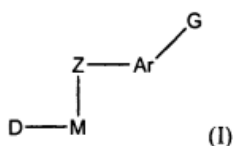
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones

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. El presente examen se realizará sobre el total de las reivindicaciones presentadas, las cuales son 35 en total.

Título de la solicitud: “Inhibidores de actividad de proteína tirosina quinasa”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar nuevos compuestos y métodos para el tratamiento de enfermedades sensibles a la inhibición de la actividad de quinasa, especialmente, una estrategia para controlar la neovascularización de los ojos y desarrollar una estrategia para el tratamiento de enfermedades oculares.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula I que son útiles como inhibidores de quinasa:



D, M, Z, Ar y G se definen más adelante.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): A61K31/4365 y C07D495/04.

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

El objeto de las reivindicaciones 31 a 35 no es patentable de acuerdo con el Art citado ya que describen un método de tratamiento de pacientes con enfermedad sensible a la inhibición de actividad de quinasa.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad y concisión por cuánto:

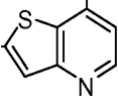
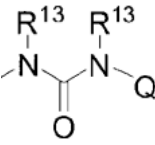
Deben eliminarse de las reivindicaciones los términos ambiguos que no permiten definir la invención ni que pueda ser reproducida por el experto en la materia. Se deben eliminar las expresiones: “opcionalmente sustituido”, “sales farmacéuticamente aceptables”, “grupo de protección adecuado”.

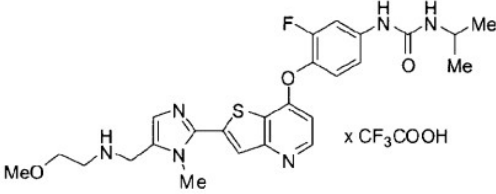
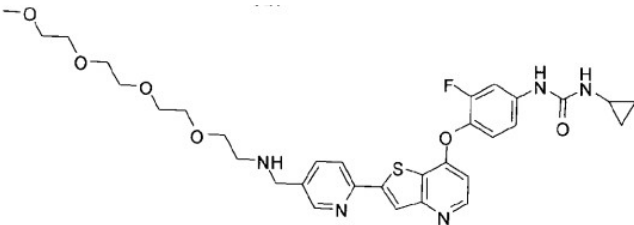
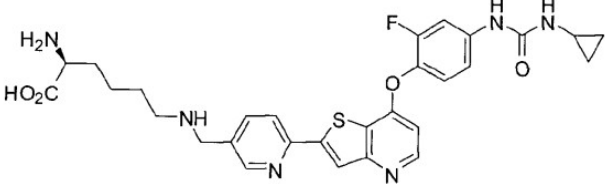
La reivindicación 1 reclama además del compuesto de fórmula I, los N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, y sus complejos y mezclas racémicas y escalémicas, diastereoisómeros y enantiómeros de dicho compuesto, sin embargo, estos compuestos no se encuentran sustentados en la forma de modalidades de la invención, por lo que se sugiere eliminar tales términos del capítulo reivindicatorio.

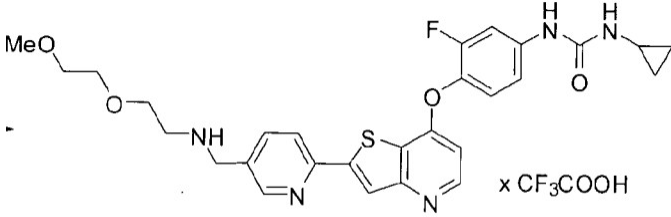
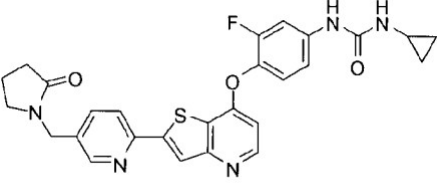
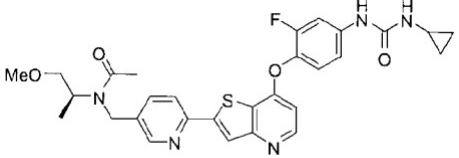
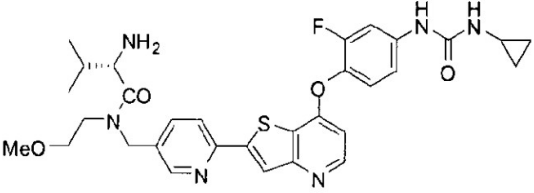
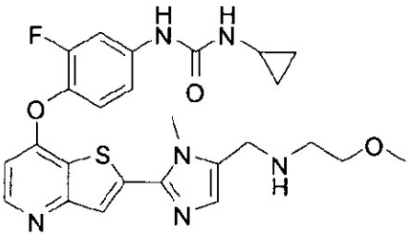
El capítulo reivindicatorio en general no es conciso porque contienen términos funcionales como, sistema de anillo aromático, heteroaromático, cicloalquilo, heterociclo, alquilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, -CH=N-heterociclo, los cuales son muy generales y no permiten determinar el alcance de la invención, se sugiere sustituirlos por radicales específicos.

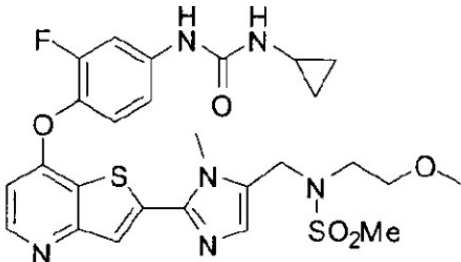
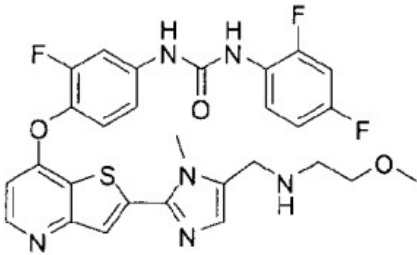
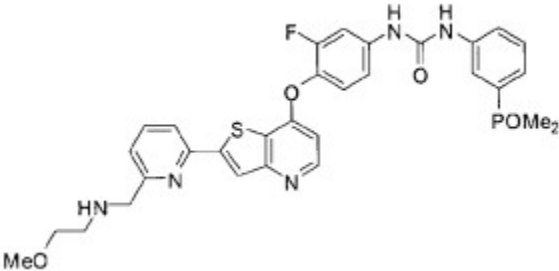
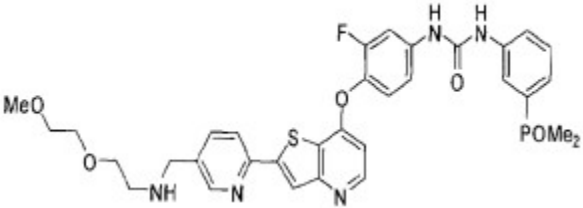
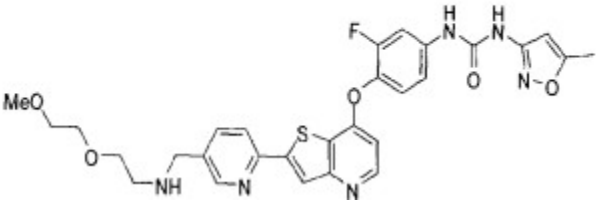
Las reivindicaciones 1-29 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de D, M, Z, Ar, G, B, L, T, Q, R2, R3, R4, R13, R20, R36, R37, R38, R39, R99, a, j, n, n3, i, x, se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no demuestran la misma actividad farmacológica.

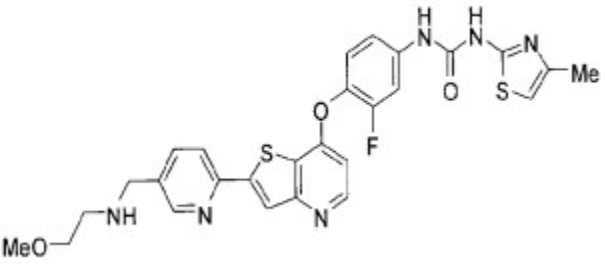
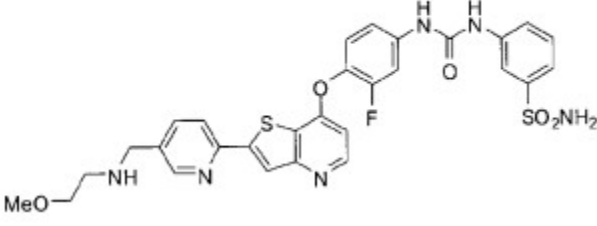
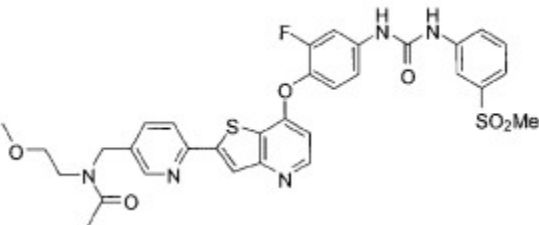
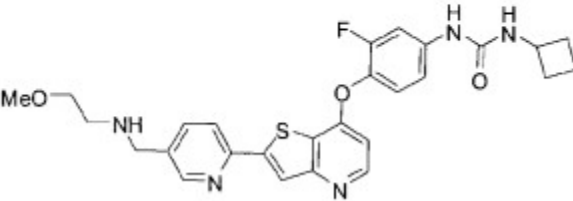
Por lo tanto, se sugiere al solicitante restringir y definir significativamente y con precisión la materia a proteger, teniendo en cuenta que los compuestos para los cuales se muestra alguna actividad farmacológica son los que comparten un esqueleto base en los que:

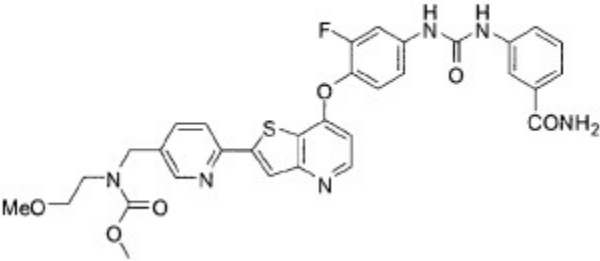
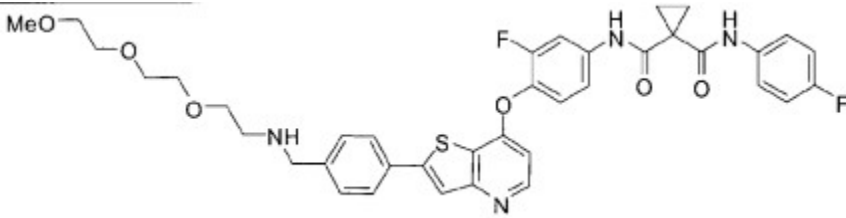
RADICAL	GRUPO FUNCIONAL
D	fenilo, piridilo imidazolilo Donde dichos anillos están sustituidos por: -(CH2) <i>j</i> NR39(CH2) <i>i</i> [O(CH2) <i>j</i>]x(CH2) <i>j</i> R99 en donde R39= H R99= OMe
M	
Z	-O-
Ar	fenilo sustituido con F
G	 Donde: R13=H y Q es ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo sustituido con F, SO2Me, SO2NH2, POME2, CONH2, 1-3 tiazol, 1-2 oxazol.

COMPUESTOS	ESTRUCTURA
Compuesto 315 (Ejemplo 202)	 315: Example 202
Compuesto 323 (Ejemplo 203)	 323: Example 203
Compuesto 324 (Ejemplo 204)	 324: Example 204
Compuesto 331	

(Ejemplo 205)	 331: Example 205
Compuesto 333 (Ejemplo 207)	 333: Example 207
Compuesto 335 (Ejemplo 209)	 335: Example 209
Compuesto 341 (Ejemplo 212)	 341: Example 212
Compuesto 348 (Ejemplo 215)	 348
Compuesto 349 (Ejemplo 215)	

	 349: Example 215
Compuesto 351 (Ejemplo 216)	 351
Compuesto 387 (Ejemplo 234)	 387
Compuesto 391 (Ejemplo 238)	 391
Compuesto 392 (Ejemplo 239)	 392

Compuesto 397 (Ejemplo 244)	
Compuesto 403 (Ejemplo 251)	
Compuesto 413 (Ejemplo 260)	
Compuesto 414 (Ejemplo 261)	
Compuesto 419 (Ejemplo 266)	

	
Compuesto 434 (Ejemplo 281)	

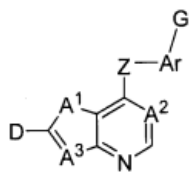
De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

Descripción (Art 28 D 486)

Se encuentran inconsistencias en el capítulo descriptivo, principalmente en el cuadro 7 en donde se muestran resultados de actividad, el cuadro hace referencia al compuesto y al ejemplo en el que dicho compuesto se desarrolla, específicamente el número de los compuestos 387, 392, 397, 403, 413, 414, 419 y 434 no corresponde al número de ejemplo, es así que cuando habla del compuesto 419 entre paréntesis dice que corresponde al ejemplo 267, pero en el folio 193 se observa que no corresponde al ejemplo 267 sino al 266. Se solicita a la solicitante corregir este tipo de errores con el fin de que la descripción sea consistente.

6 . Unidad de invención (Art 25 D 486)

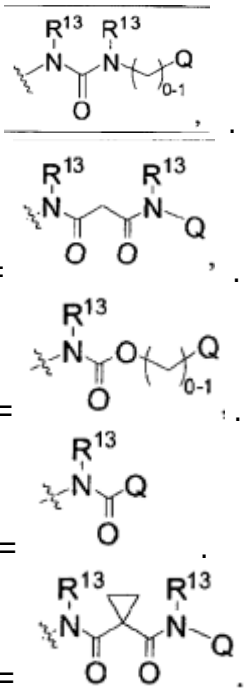
La presente invención no cumple con el requisito de unidad de invención, ya que el concepto común inventivo, es decir compuestos inhibidores de la señalización del receptor de VEGF y



la señalización de HGF de fórmula , ya habían sido previamente divulgados en el documento CA2611370 (Pág. 305, Reiv. 1), por lo tanto los compuestos de la invención no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Análisis de patentabilidad para la reivindicación 1).

Por lo tanto, esta invención presenta 5 grupos inventivos así:

- Grupo I: Reivindicaciones 1-30. Compuesto de fórmula I, en donde G=
- Grupo II: Reivindicaciones 1-30. Compuesto de fórmula I, en donde G=
- Grupo III: Reivindicaciones 1-30. Compuesto de fórmula I, en donde G=
- Grupo IV: Reivindicaciones 1-30. Compuesto de fórmula I, en donde G=
- Grupo V: Reivindicaciones 1-30. Compuesto de fórmula I, en donde G=



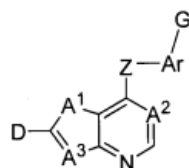
Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes. Puntualmente en esta solicitud, es necesario establecer claramente las definiciones de D, M, Z, Ar, y G desde la reivindicación independiente.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, o los que considere necesarios, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

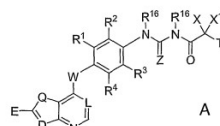
7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Marzo 5 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

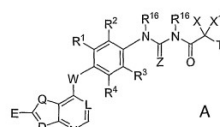
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CA2611370	"Inhibitors of VEGF receptor and HGF receptor signaling"	20/Noviembre/2006
D2	CA2608726	"Inhibitors of VEGF receptor and HGF receptor signaling"	18/Mayo/2007
D3	CA2573538	"Inhibitors of VEGF receptor and HGF receptor signaling"	2/Febrero/2006
D4	CA2605680	"Substituted amide derivatives as protein kinase inhibitors"	2/Noviembre/2006
D5	CA2603125	"Thienopyridine derivative, quinoline derivatives, and quinazoline derivatives, having c-met autophosphorylation inhibiting activity"	5/Octubre/2006



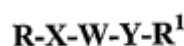
(Pág. 305, Reiv. 1).



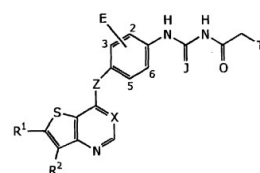
(Pág. 302, Reiv. 1).



(Pág. 238, Reiv. 1)

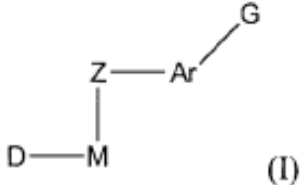
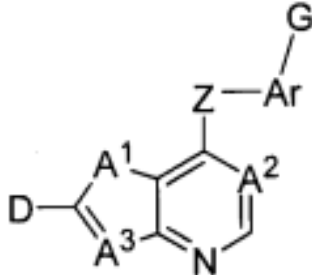


(Pág. 238, Reiv. 1)



(Pág. 64, Reiv. 1).

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula I que comprende:

Características esenciales	D1
Compuesto de fórmula I que comprende las siguientes características técnicas:	Un compuesto de fórmula (Pág. 305, Reiv. 1)
 (I) En donde:	 En donde:
D= Se selecciona del grupo que consiste de un sistema	D= se selecciona de R7, R1 y R21

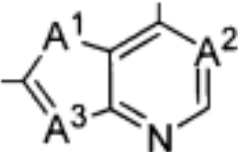
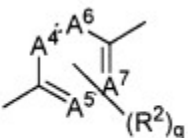
1 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?
CC=CA&NR=2611370A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20061120&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CA&NR=2611370A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20061120&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

2 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?
CC=CA&NR=2608726A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070518&DB=EPODOC&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CA&NR=2608726A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070518&DB=EPODOC&locale=en_EP)

3 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?
CC=CA&NR=2573538A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060202&DB=EPODOC&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CA&NR=2573538A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060202&DB=EPODOC&locale=en_EP)

4 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?
CC=CA&NR=2605680A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20061102&DB=EPODOC&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CA&NR=2605680A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20061102&DB=EPODOC&locale=en_EP)

5 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?
CC=CA&NR=2603125A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20061005&DB=EPODOC&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CA&NR=2603125A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20061005&DB=EPODOC&locale=en_EP)

de anillo aromático, heteroaromático, cicloalquilo o heteocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R38. En donde R38= se selecciona de halo, alquilo 1-6 opcionalmente sustituido, alquilo C0 a C6-heterociclo, alquenil C2-C6=N-heterociclo-alquiloC1-C6, - (CH2)jNR39(CH2)nR36, - (CH2)jNR39CO(CH2)jO(CH2)jOR3, entre otros.	R7, R1 = se selecciona de cicloalquilo C3-C10, heteroarilo opcionalmente sustituido, entre otros. y R21= -(Z11)-(Z12)m-(Z13)m1, Donde Z11= heterociclilo cuando m y m1 son 0
M= radical opcionalmente sustituido fusionado heterocíclico	 Donde A1= S (Reiv. 1, pág. 308) A2= CR R=H A3= CD D= R7=H
Z= -O-	Z= -O-
Ar= sistema de anillo aromático de 5 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R2 R2= H, halógeno.	 Ar= Grupo de fórmula C: Donde A4, A5, A6, A7 y R2 pueden ser H.
G= es un grupo B-L-T en donde, B= se selecciona de -NR13 ó -C=S- L= se selecciona de C=ONR13-, C=alquiloC0-C1-C=ONR13-, y C=O. R13=H, -COR3, entre otros. T= se selecciona de alquilo C0 a C5, alquilo C0 a C5-Q (Q=sistema de anillo de 3 a 10 miembros), entre otros.	G= es un grupo B-L-T en donde (Reiv. 1, pág. 309), B= se selecciona de -NR13 ó -C=O- L= se selecciona de C=ONR13-, C=alquiloC0-C1-C=ONR13-, y C=O. T= se selecciona de alquilo C0 a C4, alquilo C0 a C4-Q (Q=sistema de anillo de 5 a 10 miembros), entre otros (Reiv. 1, pág. 310).

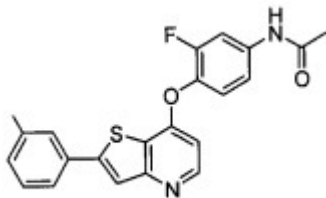
El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula I, los cuales inhiben la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF.

La diferencia entre los compuestos definidos en la reivindicación 1 y los definidos en D1 consiste en que los de la presente solicitud son una selección de los divulgados en la anterioridad.

No se observa ningún efecto sorprendente como consecuencia de la diferencia mencionada anteriormente, ya que los compuestos de la invención no presentan ventaja en cuanto a la actividad terapéutica frente a los compuestos reivindicados en D1.

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 puedan inhibir la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF”.

Sin embargo, se observa que en los compuestos de la invención se sigue conservando el



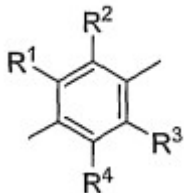
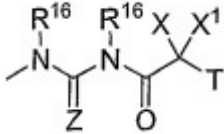
grupo farmacofórico responsable de la inhibición de la señalización del receptor de VEGF.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, que conoce dicho grupo farmacofórico esperaría con una alta expectativa de éxito que al modificar los radicales y conservar dicho grupo se obtengan compuestos con la misma actividad farmacológica por lo cual se considera obvia.

La reivindicaciones 2 a 30 no poseen características técnicas adicionales, por lo cual tampoco se consideran inventivas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica (D2):

Características esenciales	D2
Compuesto de fórmula I que comprende las siguientes características técnicas:	Un compuesto de fórmula (Pág. 302, Reiv. 1)
(I) En donde:	A En donde:
D= Se selecciona del grupo que consiste de un sistema de anillo aromático, heteroaromático, cicloalquilo o heteocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R38. En donde R38= se selecciona de halo, alquilo 1-6 opcionalmente sustituido, alquilo C0 a C6-heterociclo, alquenil C2-C6=N-heterociclo-alquiloC1-C6, -(CH2)jNR39(CH2)nR36, -(CH2)jNR39CO(CH2)jO(CH2)jOR3, entre otros.	E= se selecciona de E1, E2 y E3 E1 = -Y-ariloC6 a C10, -Y-heteroarilo entre otros. Y= es un enlace (Pág. 305).
M= radical opcionalmente sustituido fusionado heterocíclico	Donde Q=S D= C-E E= H L=CR R= H
Z= -O-	W= -O-

Ar= sistema de anillo aromático de 5 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R² R²= H, halógeno.	 Ar=
G= es un grupo B-L-T en donde, B= se selecciona de -NR¹³ ó -C=S- L= se selecciona de C=ONR¹³-, C=alquiloC⁰-C¹-C=ONR¹³-, y C=O. R¹³=H, -COR³, entre otros. T= se selecciona de alquilo C⁰ a C⁵, alquilo C⁰ a C⁵-Q (Q=sistema de anillo de 3 a 10 miembros), entre otros.	 (Reiv. 1, pág. 302). Donde: Z= O X y X¹= H, alquilo C¹ a C⁶ opcionalmente sustituido, o juntos pueden formar un cicloalquilo. T= arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

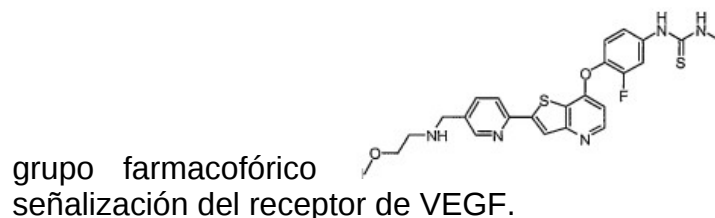
El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula I, los cuales inhiben la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF.

La diferencia entre los compuestos definidos en la reivindicación 1 y los definidos en D2 consiste en que los de la presente solicitud son una selección de los divulgados en la anterioridad.

No se observa ningún efecto sorprendente como consecuencia de la diferencia mencionada anteriormente, ya que los compuestos de la invención no presentan ventaja en cuanto a la actividad terapéutica frente a los compuestos reivindicados en D2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar los compuestos conocidos en D2 para obtener compuestos alternativos que puedan inhibir la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF".

Sin embargo, se observa que en los compuestos de la invención se sigue conservando el

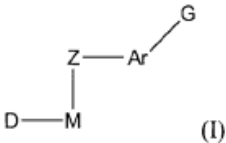
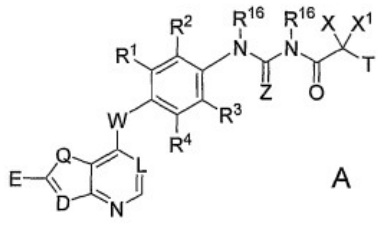
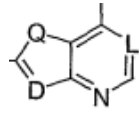
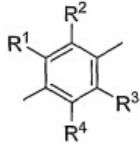
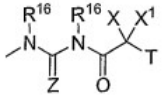


responsable de la inhibición de la

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, que conoce dicho grupo farmacofórico esperaría con una alta expectativa de éxito que al modificar los radicales y conservar dicho grupo se obtengan compuestos con la misma actividad farmacológica por lo cual se considera obvia.

La reivindicaciones 2 a 30 no poseen características técnicas adicionales, por lo cual tampoco se consideran inventivas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica (D3):

Características esenciales	D3
Compuesto de fórmula I que comprende las siguientes características técnicas:	Un compuesto de fórmula (Pág. 238, Reiv. 1)
 (I) En donde:	 A En donde:
D= Se selecciona del grupo que consiste de un sistema de anillo aromático, heteroaromático, cicloalquilo o heteocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R38. En donde R38= se selecciona de halo, alquilo 1-6 opcionalmente sustituido, alquilo C0 a C6-heterociclo, alqueniil C2-C6=N-heterociclo-alquiloC1-C6, - (CH2)jNR39(CH2)nR36, - (CH2)jNR39CO(CH2)jO(CH2)jOR3, entre otros.	E= se selecciona de E1, E2 y E3 E1 = -Y-ariloC6 a C10, -Y-heteroarilo entre otros. Y= es un enlace (Pág. 305).
M= radical opcionalmente sustituido fusionado heterocíclico	 Donde Q=S D= C-E E= H L=CR R= H
Z= -O-	W= -O-
Ar= sistema de anillo aromático de 5 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R2 R2= H, halógeno.	 Ar=
G= es un grupo B-L-T en donde, B= se selecciona de -NR13 ó -C=S- L= se selecciona de C=ONR13-, C=alquiloC0-C1-C=ONR13-, y C=O. R13=H, -COR3, entre otros. T= se selecciona de alquilo C0 a C5, alquilo C0 a C5-Q (Q=sistema de anillo de 3 a 10 miembros), entre otros.	 (Pág. 238, Reiv. 1). Donde: Z= O X y X1= H, alquilo C1 a C6 opcionalmente sustituido, o juntos pueden formar un cicloalquilo. T= arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

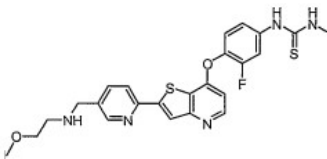
El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula I, los cuales inhiben la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF.

La diferencia entre los compuestos definidos en la reivindicación 1 y los definidos en D3 consiste en que los de la presente solicitud son una selección de los divulgados en la anterioridad.

No se observa ningún efecto sorprendente como consecuencia de la diferencia mencionada anteriormente, ya que los compuestos de la invención no presentan ventaja en cuanto a la actividad terapéutica frente a los compuestos reivindicados en D3.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los compuestos conocidos en D3 para obtener compuestos alternativos que puedan inhibir la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF”.

Sin embargo, se observa que en los compuestos de la invención se sigue conservando el



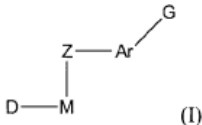
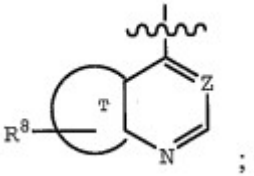
grupo farmacofórico
del receptor de VEGF.

responsable de la inhibición de la señalización

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, que conoce dicho grupo farmacofórico esperaría con una alta expectativa de éxito que al modificar los radicales y conservar dicho grupo se obtengan compuestos con la misma actividad farmacológica por lo cual se considera obvia.

La reivindicaciones 2 a 30 no poseen características técnicas adicionales, por lo cual tampoco se consideran inventivas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica (D4):

Características esenciales	D4
Compuesto de fórmula I que comprende las siguientes características técnicas:	Un compuesto de fórmula (Pág. 238, Reiv. 1)
 (I) En donde:	$R-X-W-Y-R^1$
D= Se selecciona del grupo que consiste de un sistema de anillo aromático, heteroaromático, cicloalquilo o heteocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R38. En donde R38= se selecciona de halo, alquilo 1-6 opcionalmente sustituido, alquilo C0 a C6-heterociclo, alquenil C2-C6=N-heterociclo-alquiloC1-C6, - (CH2)jNR39(CH2)nR36, - (CH2)jNR39CO(CH2)jO(CH2)jOR3, entre otros.	R8= heterociclilo, heteroarilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros-alcoxi C1 a C3, cicloalquilo C4 a C6-alcoxi C1 a C3, entre otros
M= radical opcionalmente sustituido fusionado heterocíclico	En donde R:  T=fenilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 a 6 miembros. Z= N o CR7 R7= H

Z= -O-	X= -O-
Ar= sistema de anillo aromático de 5 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R2 R2= H, halógeno.	W= fenilo opcionalmente sustituido
G= es un grupo B-L-T en donde, B= se selecciona de -NR13 ó -C=S- L= se selecciona de C=ONR13-, C=alquiloC0-C1-C=ONR13-, y C=O. R13=H, -COR3, entre otros. T= se selecciona de alquilo C0 a C5, alquilo C0 a C5-Q (Q=sistema de anillo de 3 a 10 miembros), entre otros.	Y= Seleccionado de -NHCO-, -NHCO(CH2)p, -NH(CH2)p, -NH(CH2)pCO donde p=0 o 1 (Pág. 237, Reiv. 10) R1= puede ser un anillo saturado o insaturado opcionalmente sustituido.

El documento D4 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula I, los cuales son inhibidores de proteína quinasa.

La diferencia entre los compuestos definidos en la reivindicación 1 y los definidos en D4 consiste en que los de la presente solicitud son una selección de los divulgados en la anterioridad.

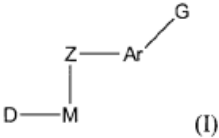
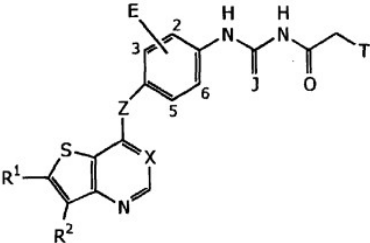
No se observa ningún efecto sorprendente como consecuencia de la diferencia mencionada anteriormente, ya que los compuestos de la invención no presentan ventaja en cuanto a la actividad terapéutica frente a los compuestos reivindicados en D4.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los compuestos conocidos en D4 para obtener compuestos alternativos que puedan inhibir la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF”.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a seleccionar un grupo de compuestos de los divulgados en D4, con la expectativa de obtener el mismo efecto farmacológico, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicaciones 2 a 30 no poseen características técnicas adicionales, por lo cual tampoco se consideran inventivas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica (D5):

Características esenciales	D5
Compuesto de fórmula I que comprende las siguientes características técnicas:	Un compuesto de fórmula (Pág. 64, Reiv. 1)
 En donde:	

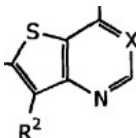
En donde:

D= Se selecciona del grupo que consiste de un sistema de anillo aromático, heteroaromático, cicloalquilo o heteocíclico, opcionalmente sustituido con 1 a 5 R38.

En donde R38= se selecciona de halo, alquilo 1-6
opcionalmente sustituido, alquilo C0 a C6-heterociclo,
alquenil C2-C6=N-heterociclo-alquiloC1-C6, -
(CH₂)_jNR₃₉(CH₂)_nR₃₆, -
(CH₂)_jNR₃₉CO(CH₂)_jO(CH₂)_jOR₃, entre otros.

R1= heterociclo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido por alquilo C1 a C4, alcoxi C1 a C4 o halógeno.

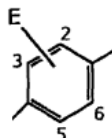
M= radical opcionalmente sustituido fusionado heterocíclico



Donde
 $X = \text{CH o N}$

$$\overline{Z} = -O-$$
$$\overline{Z} = -0-$$

Ar= sistema de anillo aromático de 5 a 7 miembros,
que está opcionalmente sustituido con 0 a 4 grupos R2



R²= H, halógeno.

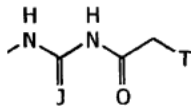
Donde= E= atomo de halogeno, alquilo, alcoxi.

G es un grupo B-L-T en donde,

B= se selecciona de -NR13 ó -C=S-

L= se selecciona de C=ONR13-, C=alquiloC0-C1-C=ONR13-, y C=O. R13=H, -COR3, entre otros.

T= se selecciona de alquiler C0 a C5, alquiler C0 a C5-Q (Q=sistema de anillo de 3 a 10 miembros), entre otros.



(Pág. 64, Reiv. 1).

Donde:

$$J = 0$$

T= fenilo opcionalmente sustituido, biciclo de 9 a 10 miembros, heterociclo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido entre otros.

El documento D5 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula I, los cuales inhiben la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF.

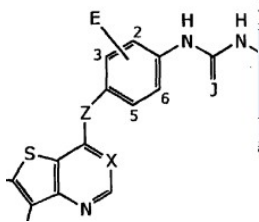
La diferencia entre los compuestos definidos en la reivindicación 1 y los definidos en D5 consiste en que los de la presente solicitud son una selección de los divulgados en la anterioridad.

No se observa ningún efecto sorprendente como consecuencia de la diferencia mencionada anteriormente, ya que los compuestos de la invención no presentan ventaja en cuanto a la actividad terapéutica frente a los compuestos reivindicados en D5.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede

formular así: “cómo modificar los compuestos conocidos en D5 para obtener compuestos alternativos que puedan inhibir la señalización del receptor de VEGF y la señalización de HGF”.

Sin embargo, se observa que en los compuestos de la invención se sigue conservando el



grupo farmacofórico
receptor de HGF.

responsable de la inhibición de la señalización del

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, que conoce dicho grupo farmacofórico esperaría con una alta expectativa de éxito que al modificar los radicales y conservar dicho grupo se obtengan compuestos con la misma actividad farmacológica por lo cual se considera obvia.

La reivindicaciones 2 a 30 no poseen características técnicas adicionales, por lo cual tampoco se consideran inventivas.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CA2611370	1 - 30	Nivel Inventivo
D2	CA2608726	1 - 30	Nivel Inventivo
D3	CA2573538	1 - 30	Nivel Inventivo
D4	CA2605680	1 - 30	Nivel Inventivo
D5	CA2603125	1 - 30	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.

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 2013-04-09

Elaboró: Ximena Isabel Andrade Hermoso
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon